

Alcance

Este conjunto de datos se ha desarrollado para el informe de muestras de cistectomía, cistoprostatectomía o diverticulectomía de pacientes con carcinoma de la vejiga urinaria. El protocolo es aplicable a los carcinomas primarios (no invasores e invasores), con o sin lesiones epiteliales asociadas. Los tumores uroteliales que se diagnostican como papiloma o neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no son carcinomas y este conjunto de datos no se aplica a esos diagnósticos. Las muestras de biopsias y de resección transuretral se tratan en otro conjunto de datos.

Nota 1 - Información clínica (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Conocer los antecedentes médicos relevantes es esencial para la precisión diagnóstica de los tumores de todo el tracto urinario.¹⁻⁴ Esto puede ser importante para el diagnóstico específico que se esté considerando. Este es un elemento recomendado, no obligatorio, puesto que es responsabilidad del médico solicitante del examen anatomopatológico de una muestra proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación. Los pacientes con antecedentes de neoplasia urotelial presentan el riesgo de tener tumores uroteliales en cualquier parte del tracto urinario, lo que puede ayudar a la interpretación de muestras subsecuentes. Los tumores uroteliales en la vejiga urinaria y en el tracto urinario superior pueden haber sido tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), mitomicina C y otros. Estos tratamientos pueden dar lugar a cambios morfológicos que podrían inducir un diagnóstico incorrecto si el anatomopatólogo no conoce el tratamiento que se administró previamente.^{5,6} La radioterapia (en la vejiga o en órganos adyacentes) puede asociarse con hiperplasia pseudocarcinomatosa que podría diagnosticarse erróneamente como carcinoma invasor.^{7,8} La quimioterapia neoadyuvante puede producir una respuesta tumoral importante y requiere una evaluación macroscópica y microscópica muy cuidadosa del tumor residual.

↑ Regresar

Nota 2 - Procedimiento quirúrgico (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La documentación del procedimiento específico realizado debe ser un componente normal de cualquier informe de anatomía patológica. Conocer el procedimiento es crucial para el manejo e informe correctos de un caso. En ciertas ocasiones, cuando se ha administrado un tratamiento (p. ej., radioterapia externa para el cáncer de próstata) o frente a un tumor voluminoso invasor, la presencia de ciertos tejidos podría no ser evidente solo con la evaluación macroscópica.

↑ Regresar

Nota 3 - Otras muestras recibidas (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Si se ha resecado cualquier otro tejido, el informe anatomopatológico debe documentarlos.

 [Regresar](#)

Nota 4 - Focalidad del tumor (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La multifocalidad es relativamente común en el carcinoma urotelial de la vejiga urinaria. Esto puede incluir un carcinoma invasor asociado a carcinomas papilares no invasores o tumores invasores multifocales. La presencia de carcinoma invasor multifocal es un componente de la puntuación SPARC para predecir la evolución después de la cistectomía radical en el cáncer de vejiga.⁹ En un metaanálisis de 13.185 pacientes la presencia de enfermedad multifocal fue un factor de riesgo significativo para la recidiva en el tracto superior.¹⁰ También se ha observado que la multifocalidad es un factor de riesgo para la recidiva uretral después de la cistectomía en algunas^{11,12} pero no en todas las publicaciones.¹³ Cuando se encuentra presente más de un tumor, es importante obtener muestras de todos los tumores, ya que puede haber diferencias histológicas significativas.¹⁴

 [Regresar](#)

Nota 5 – Dimensión máxima del tumor (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

Algunos estudios han demostrado que el diámetro máximo del tumor residual en el momento de la cistectomía es un predictor independiente de recidiva y supervivencia específica para el cáncer. En una publicación, un diámetro de tumor residual ≥ 3 cm fue un predictor independiente de la supervivencia específica para el cáncer.¹⁵

 [Regresar](#)

Nota 6 - Localización macroscópica del tumor(recomendado)

Razón/datos de respaldo

La localización del tumor es importante por varias razones, entre ellas el diagnóstico y la estadificación. Los tumores que se originan en la región de la cúpula y la pared anterior plantean la posibilidad de un origen uracal. La mayoría de los casos de compromiso secundario de la vejiga urinaria reflejan la extensión directa desde órganos adyacentes. En general, estos órganos son la próstata en el varón, y el cuello uterino y el segmento uterino inferior en la mujer. En ambos sexos,

también debe considerarse el adenocarcinoma colorrectal. En función de los hallazgos histológicos podrán plantearse estas posibilidades, y conocer la localización puede ser útil.

Para la estadificación, la localización en la región de la pared posterior y el cuello vesical es particularmente importante. Es en esta área en la que es más frecuente el compromiso de los órganos adyacentes (estadio pT4a). En el caso de compromiso prostático, este puede producirse por invasión directa o por neoplasia in situ en la uretra que posteriormente afecta a la próstata (ver **Nota 21 - ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA**). El conocimiento de la localización del tumor puede ayudar a hacer esta distinción y a asignar un correcto estadio anatomopatológico.

 [Regresar](#)

Nota 7 - Extensión macroscópica de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La estadificación del cáncer de vejiga requiere la documentación de la extensión macroscópica del tumor (específicamente para diferenciar el estadio pT3a del pT3b). Es también importante para determinar el adecuado muestreo del tumor. Las áreas donde se realizó previamente una resección transuretral de tumor de vejiga (RTUTV) aparecen típicamente como zonas con fibrosis cicatrizal y superficie mucosa deprimida. A menudo hay presencia de calcificaciones. El aspecto macroscópico puede asemejarse a un tumor y la fibrosis puede extenderse a la grasa perivesical creando la apariencia de un tumor pT3b. Para asignar con precisión el estadio anatomopatológico es preciso correlacionar los hallazgos macroscópicos y microscópicos.

El compromiso prostático tumoral puede ocurrir por invasión directa o por neoplasia in situ de la uretra con posterior invasión de la próstata. Estos dos mecanismos se estadifican de forma diferente, por lo que la evaluación macroscópica es esencial para su distinción. Para los carcinomas invasores localizados hacia la región del cuello de la vejiga urinaria, es importante recibir cortes que incluyan el tumor invasor y la próstata adyacente. Además, los tumores invasores de localización posterior pueden invadir directamente las vesículas seminales, por lo que es necesario remitir cortes de tejido que demuestren la relación entre el carcinoma invasor y las vesículas seminales.

Para los tumores localizados en la cúpula, la evaluación macroscópica puede ser importante para diferenciar los tumores de origen uracal de aquellos que se originan en la vejiga urinaria propiamente dicha. El sistema de clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁶ considera a los tumores de uraco como una categoría separada, con independencia del tipo histológico del tumor. Si bien la mayoría de los tumores de uraco son adenocarcinomas, también están representados todos los otros tipos histológicos y un carcinoma urotelial en la región de la cúpula también puede ser de origen uracal.

 [Regresar](#)

Nota 8 - Clave de identificación de los bloques (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido, y preferentemente se documentará esta información en el informe anatomopatológico final. Esto es especialmente importante si surge la necesidad de una revisión interna o externa. El revisor necesitará contar con información precisa sobre el origen de cada bloque para poder dar una opinión fundamentada como especialista. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión.

El registro del origen/designación de los bloques de tejido también facilita la recuperación de los bloques, por ejemplo, para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

La identificación de los bloques de tejido no es un elemento obligatorio en el informe sucinto, pero sí sería obligatorio en el texto del informe (en general se incluye en la sección de descripción macroscópica).

 [Regresar](#)

Nota 9 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para asignar el tipo histológico del tumor se utiliza la clasificación de 2016 de la OMS.¹⁶ Al igual que en la clasificación de la OMS de 2004,¹⁷ un tumor se clasifica como carcinoma urotelial si se detecta cualquier componente urotelial, con independencia de cuán pequeño sea, e incluye el carcinoma urotelial in situ (CIS). La única excepción a esta regla son los casos con componente neuroendocrino (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino de células grandes), que se clasifican en la categoría de tumores neuroendocrinos. Para los casos mixtos, los otros elementos deben informarse con un porcentaje estimado. Con el esquema mencionado, esto se haría colocando el otro componente en el elemento «Tipo histológico de tumor». Por ejemplo, un tumor mixto con 70% de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y 30% de carcinoma urotelial se informaría en la sección «Tipo histológico del tumor» como *Tumor neuroendocrino (Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas)* y luego, en la sección «Tipo histológico del tumor - Otro, especificar», como *carcinoma urotelial (30%)*.

En las biopsias y RTU que contienen adenocarcinoma puro o carcinoma escamoso puro, se diagnosticarán como tales. La evaluación subsecuente de toda la lesión en la muestra de cistectomía debería permitir una clasificación definitiva. No es inusual que un tumor con diferenciación escamosa o glandular puras en la biopsia/RTUTV sea un carcinoma urotelial con diferenciación escamosa o glandular. Es por esta razón que el diagnóstico definitivo de cualquiera de estos tipos debe realizarse con cautela en el material de biopsia o RTUTV.

La clasificación de 2016 de la OMS ahora incluye los carcinomas que se originan en el uraco como una categoría separada. Estos se definen como carcinomas que se originan en los vestigios uracales. En general, no es posible arribar a un diagnóstico con el material biopsico o de RTUTV solamente en función de las características morfológicas. Los criterios para el diagnóstico de carcinoma de uraco incluyen la localización en la cúpula o pared anterior de la vejiga, un epicentro en la pared vesical o en el tejido perivesical, la ausencia de cistitis glandular difusa/ metaplasia intestinal fuera de la región de la cúpula/pared anterior y la ausencia de un tumor primario conocido de otra localización.¹⁸ La mayoría (más del 80%) de los carcinomas de uraco son adenocarcinomas, seguidos por el carcinoma urotelial, carcinoma escamoso y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Si se diagnostica un carcinoma de uraco, debe especificarse el tipo histológico. Los adenocarcinomas del uraco son en general mucinosos y pueden ser sólidos o quísticos. También pueden presentarse otras variantes de adenocarcinoma, como el tipo entérico o de células en anillo de sello. La OMS incluye una categoría de «tumor quístico mucinoso de bajo potencial de malignidad».^{16,19} No hay marcadores inmunohistoquímicos fiables para distinguir los adenocarcinomas de origen uracal de los adenocarcinomas primarios de la vejiga propiamente dicha o de los adenocarcinomas secundarios de origen gastrointestinal.¹⁸⁻²⁰ El examen macroscópico es un parámetro importante para esta distinción en la muestra de resección.

Otra novedad de la clasificación de 2016 de la OMS es la categoría de tumores müllerianos. Para los fines de este conjunto de datos, esta comprende principalmente adenocarcinomas de células claras y casos muy infrecuentes de carcinoma endometriode. Estos tumores son morfológicamente iguales a sus contrapartes del tracto genital femenino. Son tumores muy infrecuentes y cuando un adenocarcinoma de células claras se presenta como tumor primario de la vejiga, en general representa un compromiso secundario con origen en un divertículo uretral en la mayoría de los casos.²¹ Por consiguiente, el diagnóstico requiere la correlación clínica para establecer que se trata de un tumor primario de la vejiga. El adenocarcinoma de células claras y el carcinoma endometriode pueden originarse en una endometriosis o, excepcionalmente, una müllerianosis.²²⁻²⁵ El adenocarcinoma de células claras también debe distinguirse del carcinoma urotelial con diferenciación divergente mülleriana, en cuyo caso se clasificaría como carcinoma urotelial.²⁶ El adenocarcinoma de células claras no expresa marcadores como p63, GATA3 y citoqueratina de alto peso molecular, de modo que la expresión de estos marcadores, incluso en ausencia de un componente urotelial reconocible, sugeriría esta posibilidad.²⁷ El adenocarcinoma de células claras de tipo mülleriano tiene un perfil inmunohistoquímico similar al de los tumores primarios del tracto genital femenino, por lo que la inmunohistoquímica no es útil para diferenciar un origen primario de un origen secundario.^{24,28-30}

La categoría de tumor neuroendocrino comprende el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, el carcinoma neuroendocrino de células grandes, el tumor neuroendocrino bien diferenciado y el paraganglioma. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es mucho más común que los otros. Por definición, es una neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrina. Aproximadamente la mitad de los casos son puros, mientras que la otra mitad es mixta, con otro componente, el más común de los cuales es el carcinoma urotelial. En algunos casos, la muestra de biopsia/RTUTV no contiene un componente neuroendocrino de células pequeñas y solamente se lo descubre en la muestra de resección. Los casos con diferenciación mixta se incluyen en esta categoría. Persiste cierta controversia sobre el porcentaje de componente neuroendocrino

requerido para clasificar un tumor como carcinoma neuroendocrino. Desde un punto de vista práctico, los casos con componente de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, cualquiera sea su porcentaje, se manejan como los casos de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y las series más grandes publicadas incluyen casos con solo un componente focal de carcinoma de células pequeñas.³¹⁻³⁴ Por ejemplo, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) incluye tumores con «cualquier componente de células pequeñas en la categoría de carcinoma de células no uroteliales».^{35,36} El diagnóstico está definido por criterios morfológicos, pero en la mayoría de los casos se demuestran signos de diferenciación neuroendocrina mediante inmunohistoquímica. Los marcadores inmunohistoquímicos más sensibles son CD56 y sinaptofisina.³⁷ TTF-1 se expresa en alrededor del 50% de los casos y, por lo tanto, no sería indicativo de metástasis pulmonar.^{38,39} En aquellos con morfología pura de célula pequeñas, debe descartarse clínicamente la posibilidad de diseminación directa desde un órgano adyacente o metastásica.

Finalmente, hay carcinomas que aparecen en la vejiga urinaria, sin una diferenciación específica y que, tras descartar la posibilidad de metástasis desde otras localizaciones, se consideran neoplasias primarias del tracto urinario. En la clasificación de 2004 de la OMS estos casos se consideraban una variante de carcinoma urotelial, pero dado que por definición no presentan diferenciación urotelial, deben informarse utilizando la categoría «carcinoma, no puede determinarse el tipo».¹⁷

Subtipo/variante histológico/a

La clasificación de 2016 de la OMS abarca una serie de variantes morfológicas reconocidas (véase la tabla más abajo).¹⁶ Dada la enorme capacidad de variación morfológica del carcinoma urotelial, se han comunicado numerosas variantes histológicas.^{40,41} No todas fueron incluidas en la clasificación de 2016 de la OMS. En general, las variantes que han sido reconocidas específicamente están comprendidas en tres categorías amplias. Las variantes con morfología engañosamente benigna (p. ej., variante en nidos) podrían diagnosticarse erróneamente como benignas o considerarse de grado bajo, pese a que se comportan como los tumores de grado alto. A la segunda categoría pertenecen los tumores que tienen una morfología que imita la de otros tumores. Por último, están las variantes de tumores con implicancia pronóstica o terapéutica importante.

La importancia de la histología variante en las decisiones de manejo clínico ha recibido cada vez más atención en la práctica clínica.^{42,43} Algunas variantes han sido destacadas debido a la alta frecuencia de subestadificación cuando están presentes en las muestras de biopsia o RTUTV, como se analizó en el conjunto de datos Carcinoma del tracto urinario - Muestras de biopsia y de resección transuretral de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR).^{1,44} Un número creciente de algoritmos terapéuticos incorporan la histología variante como factor significativo.⁴⁵

En función de los datos de respaldo, el valor pronóstico de las variantes específicas cubre un arco que va desde variantes sin importancia clínica pero con importancia diagnóstica (p. ej., en nidos, microquística, etc.), pasando por variantes para las que no hay datos, hasta datos que indican que la variante tiene valor pronóstico (p. ej., micropapilar, plasmacitoide, sarcomatoide). En lugar de hacer obligatorio el informe de subtipos específicos para los que hay algo de datos de respaldo y considerar recomendable el informe de los subtipos que no tienen respaldo, se consideró que lo mejor es hacer un elemento obligatorio a la categoría completa.

Se recomienda informar el porcentaje de histología variante cuando esté presente, como se indica en la monografía de 2016 de la OMS. Los datos que respaldan esto son muy limitados y solamente para algunas variantes seleccionadas (micropapilar, sarcomatoide, similar a linfocarcinoma), con diferenciación divergente (glandular, escamosa). Tampoco hay datos suficientes para definir las cantidades específicas de cada variante particular de modo que sean clínicamente significativas. Dada la escasez de datos, si se observa histología variante, deberá informarse su presencia y la estimación aproximada de su contribución porcentual al tumor. En los casos en que se encuentre presente más de una variante, se recomienda informar el porcentaje de cada una de ellas.

Clasificación de la OMS de los tumores del tracto urotelial^{a16}

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores uroteliales	
<i>Carcinoma urotelial infiltrante</i>	8120/3
En nidos, incluido en nidos grandes	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Similar a linfocarcinoma	8082/3
Plasmacitoide / células en anillo de sello / difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Descriptor	Códigos CIE-O
Células gigantes	8031/3
Poco diferenciado	8020/3
Rico en lípidos	
Células claras	
<i>Lesiones uroteliales no invasoras</i>	
Carcinoma urotelial in situ	8120/2
Carcinoma urotelial papilar no invasor, grado bajo	8130/2
Carcinoma urotelial papilar no invasor, grado alto	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferación urotelial de potencial maligno incierto	
Displasia urotelial	
Neoplasias escamosas	
Carcinoma escamoso puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma escamoso	8052/0
Neoplasias glandulares	
Adenocarcinoma, sin otra especificación	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Mixto	8140/3

Descriptor	Códigos CIE-O
Adenoma vellosa	8261/0
Carcinoma de uraco	8010/3
Tumores de tipo mülleriano	
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometriode	8380/3
Tumores neuroendocrinos	
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	8240/3
Paraganglioma ^b	8693/1

a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

b El paraganglioma no es un tumor de origen epitelial.

© OMS/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización

 Regresar

Nota 10 - Carcinoma no invasor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La mayoría de las resecciones quirúrgicas de los tumores vesicales se realizan para carcinomas invasores; sin embargo, los pacientes con carcinoma in situ en los cuales no es eficaz el tratamiento intravesical también son sometidos a cistectomía en general.⁴⁶ También se recomienda la cistectomía en los pacientes con carcinoma papilar de grado alto recidivante refractario al BCG o recidivante después de la administración de BCG de mantenimiento.⁴⁶ La cistectomía también podría estar indicada en los pacientes que no toleran el BCG. A veces, la cistectomía también se vuelve necesaria en los casos de tumores papilares no invasores de gran volumen y extensión. En esos casos, esta categoría representará al tumor que fue la indicación del procedimiento.

En pacientes en los que se realiza una cistectomía por un carcinoma invasor, a veces puede ser importante documentar, si estuviera presente, la presencia de carcinoma no invasor. En series grandes de cistectomía se observa carcinoma in situ concomitante en el 19% al 54% de los casos, y la mayoría de las series están en el extremo superior de este rango.⁴⁷⁻⁵⁰ La presencia de carcinoma urotelial in situ en estos casos se ha asociado, en un número pequeño de estudios, con un aumento del riesgo de recidiva.⁵¹ Sin embargo, en la mayoría de las publicaciones no se encontró que la presencia de carcinoma in situ se asociara con recidiva ni con la supervivencia específica para el cáncer.^{48,49,52,53} En un metaanálisis de 13.185 pacientes sometidos a cistectomía radical, la presencia de carcinoma in situ no fue un factor de riesgo significativo para la recidiva en el tracto superior.¹⁰ Análogamente, la mayoría de las publicaciones no han encontrado que el carcinoma in situ en la vejiga se asocie con una mayor probabilidad de recidiva uretral, a diferencia del compromiso

prostático por el carcinoma in situ, que es un factor de riesgo importante de recidiva prostática en el varón.¹¹⁻¹³

↑ Regresar

Nota 11 - Lesiones epiteliales asociadas (recomendado)

Razón/datos de respaldo

En el tracto urinario existen diversas lesiones neoplásicas que no llegan a ser carcinomas. Estas comprenden lesiones papilares como el papiloma urotelial, la neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad y el papiloma urotelial invertido. Asimismo, pueden observarse lesiones planas como la displasia urotelial, la metaplasia escamosa queratinizante con displasia y la metaplasia intestinal con displasia. La identificación de estas lesiones puede tener implicancias diagnósticas (p. ej., la presencia de metaplasia escamosa queratinizante con displasia favorece el diagnóstico de carcinoma escamoso primario), pero no tienen relevancia pronóstica o clínica comprobada. Aunque por razones de exhaustividad podría ser útil informar esos resultados, no se consideran elementos obligatorios en el contexto del diagnóstico de carcinomas.

↑ Regresar

Nota 12 - Grado histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para la gradación histológica de los tumores uroteliales se considera óptimo considerar dos categorías: tumores papilares no invasores y carcinoma invasor. Para los tumores papilares no invasores, la clasificación de 2016 de la OMS no cambió con respecto a la de 2004, y se continúa recomendando el sistema de gradación propuesto originalmente en 1997 por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP).⁵⁴ En la actualidad, este sistema es el recomendado como el sistema de gradación preferente por la mayoría de las organizaciones de anatomía patológica y urología.^{2,4}

Es un sistema de 3 niveles, en el cual la categoría más baja de neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad se considera que representa un tumor sin capacidad invasora o metastásica y, como tal, se considera una neoplasia benigna.⁵⁵ Esta lesión representa hasta un tercio de los tumores papilares no invasores de nuevo diagnóstico. La neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no se informa en este conjunto de datos. No obstante, diagnosticarla es importante ya que indica un mayor riesgo para el desarrollo de otras neoplasias en el tracto urinario.

La heterogeneidad del grado no es algo infrecuente en el carcinoma urotelial papilar, y se comunicó en hasta el 32% de los casos.^{55,56} Actualmente se recomienda asignar el grado del tumor según el mayor grado presente. Algunos autores han recomendado considerar de grado bajo a un tumor si el componente de grado alto representa menos del 5% del volumen del tumor.^{55,57} Utilizando el

sistema de gradación de la OMS de 1999, Billis et al. observaron que los tumores de grado 3 puros invadieron el músculo mucho más frecuentemente que los tumores mixtos de grado 2 y 3.⁵⁶ También comunicaron que los tumores de grado 1 puros fueron invasores en el 25% de los casos, en comparación con el 66% de los casos de los tumores con predominio de grado 1 más un componente de grado 2.⁵⁶ No se informó la contribución porcentual específica de los grados en los casos de grados mixtos. En otro estudio, Cheng et al. estudiaron la heterogeneidad del grado en las neoplasias papilares no invasoras, utilizando el sistema de gradación de 1998 de la ISUP.⁵⁵ Los tumores fueron evaluados según los grados predominante y secundario, pero no se tuvo en cuenta el componente secundario si contribuía menos del 5%.⁵⁵ En este estudio, el peor grado, el grado predominante y el grado promedio fueron todos predictores de la progresión.⁵⁵ Hubo mayor progresión en los tumores de grado alto puros (>95% grado alto) que en los tumores mixtos de grado alto/bajo (5% a 95% grado alto).⁵⁵ En otro estudio, los tumores con menos del 10% de histología de grado alto (5% de los casos) se compararon con los tumores de grado bajo y alto.⁵⁸ La supervivencia sin progresión y específica para el cáncer de los casos mixtos fue similar a la de los tumores de grado bajo y significativamente mejor que la de los casos de grado alto.⁵⁸ La cantidad limitada de datos no permite una conclusión definitiva sobre el informe de casos con un volumen pequeño de tumor de grado alto ni permite determinar qué porcentaje de tumor de grado alto es necesario para indicar un pronóstico significativamente peor. La Asamblea Internacional sobre Enfermedades Urológicas recomendó no aplicar un porcentaje arbitrario de tumor de grado alto por ignorar al asignar el grado.² La clasificación de 2016 de la OMS recomienda asignar el grado según el componente de mayor grado y reconoce la incertidumbre en el abordaje de los casos con una pequeña proporción de tumor de grado alto. Indica que «podría ser prudente informar la proporción de enfermedad de grado alto».

El sistema de gradación de 1973 de la OMS para los tumores papilares se sigue usando en muchas regiones y algunas directrices publicadas recomiendan específicamente informar tanto el grado actual de la OMS como el de 1973,^{4,46,59} mientras que otras recomiendan proporcionar la gradación de 1973 según la decisión institucional.^{2,4,16} Proporcionar un argumento detallado a favor o en contra del sistema de 1973 de la OMS está fuera del alcance de este comentario. El lector interesado puede revisar este debate en la bibliografía.^{2,4,59,60} Existe una abundante literatura científica basada en el sistema de 1973 de la OMS que documenta su importancia como predictor de la evolución del carcinoma urotelial papilar. La bibliografía incluye numerosos estudios que usan material de ensayos clínicos de fase III. Las tablas de riesgo actuales de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organisation for Treatment and Research of Cancer), desarrolladas a partir de los datos de 8 ensayos clínicos de fase III, usan el sistema de gradación de 1973 de la OMS.⁶¹ El conjunto de datos de la ICCR sigue para los informes el enfoque de 2016 de la OMS, y considera a la gradación de 2016 de la OMS un elemento obligatorio, y la inclusión de otros sistemas de gradación como opcional.

La gradación del carcinoma urotelial invasor es otra área de controversia. En América del Norte, la gran mayoría de los carcinomas uroteliales invasores se diagnosticaron como de grado alto, a diferencia de los estudios europeos en los que un porcentaje importante de los tumores invasores han recibido el grado 2, o incluso 1. En la actualidad, existe un amplio acuerdo en que los tumores de grado 1 (1973 OMS), que en general corresponden a neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carecen de capacidad invasora.⁶²⁻⁶⁴ En los estudios que usan el sistema de gradación

de 1998 ISUP/2004 OMS, la gran mayoría de los tumores son de grado alto.^{65,66} La conclusión del grupo de anatomía patológica de la Asamblea Internacional sobre Enfermedades Urológicas fue que todos los carcinomas invasores deben considerarse de grado alto.^{2,67} Se ha señalado que existen variantes de carcinoma urotelial que tienen características citológicas de grado bajo, como por ejemplo la variante en nidos, pero que parecen comportarse, estadio por estadio, como el carcinoma de grado alto usual.⁶⁸⁻⁷¹ Cuando en los tumores se presentan variantes histológicas como estas, los tumores deben informarse como neoplasias de grado alto, a pesar de la citología aparentemente benigna, para reflejar su comportamiento biológico.⁷² No obstante, también es evidente que muchos anatomopatólogos han realizado la gradación de los carcinomas uroteliales invasores utilizando el sistema de 1973 de la OMS y otros sistemas, y han demostrado su valor pronóstico.^{61,63,73,74} Recomendamos el enfoque de 2016 de la OMS de seguir asignando el grado del carcinoma invasor con el sistema de 2004 de la OMS, reconociendo que la gran mayoría de los tumores serán de grado alto. Si la gradación de los tumores invasores se realiza con un sistema de gradación alternativo, se debe dejar constancia de ello.

↑ Regresar

Nota 13 - Extensión microscópica de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Determinar la extensión de la invasión es el elemento crucial para la asignación del estadio anatomopatológico.⁷⁵ En la mayor parte de los casos esta determinación es bastante sencilla, pero en ocasiones ameritan un análisis específico. En varias publicaciones se han proporcionado directrices para el muestreo y examen macroscópico óptimos de las muestras de cistectomía radical.^{3,76,77}

En las series de cistectomía contemporáneas no hay tumor residual identificado en la muestra de cistectomía en el 5% al 20% de ellas.⁷⁸⁻⁸¹ Es probable que esta frecuencia siga aumentando como resultado del tratamiento más frecuente de los tumores T1 mediante cistectomía radical y el mayor uso de quimioterapia neoadyuvante. En la mayoría de los casos la localización de la RTUTV previa es evidente macroscópicamente, y esta área puede ser enviada completa para el examen microscópico (o si es grande, con un muestreo extenso). En los casos sin lesión macroscópica evidente, la información clínica, incluidos los datos radiológicos, puede ayudar a orientar el muestreo. El muestreo de áreas con lesiones mucosas, por ejemplo áreas eritematosas, puede identificar focos de carcinoma in situ, como podrían hacerlo las muestras obtenidas al azar de mucosa aparentemente normal. Siempre que el lugar de la RTUTV se identifique microscópicamente el caso puede informarse como «sin tumor residual», sin recurrir a muestreo extenso del tejido vesical macroscópicamente normal.

La determinación de la invasión de la grasa perivesical parece a primera vista relativamente sencilla. Sin embargo, a diferencia del colon, la unión entre el músculo de la muscular propia y la grasa perivesical no está bien definida. Hay tejido adiposo en toda la pared de la vejiga, y en la parte profunda de la muscular propia típicamente aparece como haces musculares dispersos que forman una demarcación poco definida.⁸² Ananthanarayanan y sus asociados demostraron las discrepancias

entre los patólogos urológicos expertos con respecto a la definición de invasión de la grasa perivesical.⁸³ No conocemos una definición que haya sido validada con parámetros de valoración que pueda proporcionar una guía. Puede que esta variabilidad explique en parte la variación en las diferencias pronósticas entre los tumores pT2b y pT3a en distintas publicaciones. Algunas publicaciones no encontraron diferencias significativas entre los carcinomas pT2b y pT3a,^{84,85} mientras que otras han observado que sí hay una diferencia significativa.⁸⁶ Sin embargo, se ha encontrado que la distinción de los tumores pT3a de los pT3b es significativa.^{84,85,87} En muchas de las series de cistectomía más grandes, los datos compararon a los tumores pT2 y pT3 sin subdividirlos.^{48,49,81}

La documentación de la invasión de estructuras adyacentes indica enfermedad pT4 y es importante documentarlo. El compromiso de la próstata representa un grupo único en que la invasión puede ocurrir por dos vías: invasión directa por el tumor desde la vejiga, o invasión por una enfermedad in situ que afecta a la uretra prostática y/o los conductos prostáticos. La significancia de esto se analiza en detalle en la **Nota 21 - ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA**.

El carcinoma que se origina en divertículos representa menos del 2% de los carcinomas uroteliales de la vejiga.⁸⁸ Se conoce, no obstante, que el urotelio en los divertículos se encuentra en un riesgo significativamente más alto de desarrollar carcinoma que el de la vejiga urinaria. La mayoría de los carcinomas que se originan en divertículos son carcinomas uroteliales, pero pueden darse todos los tipos histológicos.⁸⁹ En la mayoría de las series, el carcinoma escamoso es más frecuente en la vejiga propiamente dicha.^{88,90} En los adultos, la mayoría de los divertículos son adquiridos y, por definición, no tienen muscular propia, y por lo tanto no son tumores pT2. Los carcinomas invasores se estadifican como pT1, pT3a o pT3b solamente.⁹¹ Debe destacarse que los divertículos adquiridos suelen tener fibras de la capa muscular de la mucosa y que estas pueden ser hipertróficas, y no deben confundirse con la muscular propia.⁹² En una publicación, se observaron fibras hipertróficas de la capa muscular de la mucosa en el 59% de los divertículos resecados por carcinoma.⁹³ Los carcinomas que se originan en divertículos pueden tratarse con diverticulectomía, cistectomía parcial o cistectomía radical.^{91,94}

 [Regresar](#)

Nota 14 – Respuesta al tratamiento preoperatorio (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La quimioterapia neoadyuvante es un componente normal del manejo del paciente con cáncer vesical de alto riesgo antes de la cistectomía.^{35,95} En las directrices de 2013 de la Asociación Europea de Urología (EAU, European Association of Urology) la quimioterapia neoadyuvante se «recomendó para el cáncer de vejiga T2-T4a cN0 M0 y siempre debe ser un tratamiento de combinación con cisplatino».⁹⁵ La recomendación fue una recomendación «grado A».⁹⁵

En el momento de la cistectomía, a menudo se reduce el estadio del tumor en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, y podría ser pT0. Se ha demostrado que esto se asocia con una mejor supervivencia.⁹⁶⁻⁹⁹ El estadio pT0 en el momento de la cistectomía también se asocia con

una mejora significativa de la supervivencia, pero el pT0 es más frecuente en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante.⁹⁸

La mejoría en la supervivencia después de la quimioterapia neoadyuvante también se ha estudiado con respecto a los tipos histológicos específicos y generalmente se han observado los mismos resultados.¹⁰⁰

Sin embargo, hay datos muy escasos sobre las alteraciones morfológicas en el tumor en sí después de la quimioterapia neoadyuvante y sobre que significancia podrían tener tales alteraciones. Fleischmann et al. desarrollaron una «gradación de regresión tumoral» mediante la comparación del tumor en la RTUTV con el tumor residual en la cistectomía después de la quimioterapia neoadyuvante.¹⁰¹ El grado se basó en la cantidad de tumor residual con respecto al tamaño de la cicatriz de la zona de RTUTV. Se asignaron tres grados: TRG1 – ausencia de tumor identificable, respuesta completa, TRG2 – tumor residual que ocupa <50% del área de fibrosis, y TRG3 – tumor residual que crece sobre el área de fibrosis o que ocupa ≥50% del área de fibrosis. El TRG mostró una correlación significativa con la supervivencia global. Si bien el estudio se ve limitado por el número pequeño de casos y numerosas otras cuestiones, representa uno de los primeros intentos de plantear alguna medida de la respuesta. Merece destacarse que el grupo TRG2 tuvo mejor evolución que el grupo TRG3.

 [Regresar](#)

Nota 15 - Invasión linfovascular (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Gracias a la publicación de series muy grandes, hay una continua acumulación de datos sobre la invasión linfovascular (ILV) en el carcinoma urotelial de la vejiga urinaria.^{9,48,50,53,102,103} Los datos comprenden series muy grandes multiinstitucionales (p. ej., Kluth et al.⁴⁸), casos de ensayos clínicos de fase III (von Rundstedt et al.¹⁰³ – SWOG4B951/NCT00005047) y la generación de puntuaciones de pronóstico (Eisenberg et al.⁹ – SPARC Score). En todos estos casos se encontró que la ILV es un predictor independiente muy significativo de la evolución. Por consiguiente, este es un elemento obligatorio.

 [Regresar](#)

Nota 16 - Estado de los márgenes (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La evaluación del estado de los márgenes quirúrgicos es un componente esencial de la evaluación de las muestras de resección en la mayoría de las áreas de cirugía oncológica. La significancia pronóstica de estos datos en las muestras de resección para el carcinoma de la vejiga urinaria ha variado significativamente en los estudios publicados. La evaluación macroscópica de los márgenes

quirúrgicos es importante principalmente para garantizar la obtención de cortes de tejido en las localizaciones que con mayor probabilidad puedan tener compromiso con confirmación histológica. En los casos en los que la evaluación macroscópica sugiere un margen quirúrgico positivo y los cortes histológicos no reflejan esto, podría ser adecuado remitir más cortes de tejido. La confirmación por el examen microscópico es necesaria puesto que la respuesta estromal a un tumor invasor o una RTUTV previa pueden imitar un margen positivo. Los estudios informaron la presencia de márgenes quirúrgicos positivos en el 4% al 15% de las muestras de cistectomía radical.^{48,104-108} Los márgenes positivos generalmente se dividen en tres categorías: uretral, ureteral y tejido blando. Los márgenes uretral y ureteral pueden estar afectados por carcinoma in situ y/o carcinoma invasor. Los márgenes uretrales por lo general se evalúan en biopsias por congelación, y también los márgenes uretrales, aunque en menor medida. Por esta razón, en la mayoría de los estudios de las muestras de cistectomía radical, en los márgenes positivos hay con mayor frecuencia compromiso de los tejidos blandos, seguidos por la uretra, y en tercer lugar los uréteres.¹⁰⁶

Los márgenes quirúrgicos positivos de tejido blando han sido un predictor independiente de un riesgo más alto de recidiva y una menor supervivencia específica para el cáncer.^{48,53,106,107,109,110} En un estudio multiinstitucional de casos y controles, Neuzillet et al. (2013) mostraron una tasa de recidiva significativamente mayor y una menor supervivencia específica para el cáncer en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos uretrales y del tejido blando, pero no para los márgenes uretrales.¹⁰⁶ En un análisis multivariante tanto los márgenes uretrales como los del tejido blando siguieron siendo significativos para la recidiva, y únicamente los márgenes del tejido blando lo fueron para la supervivencia específica para el cáncer. También se ha comunicado que los pacientes con márgenes positivos de tejido blando (así como con ganglios linfáticos positivos) obtienen un beneficio más alto de la quimioterapia neoadyuvante que aquellos sin esas características.¹¹¹

Típicamente, los márgenes uretrales se controlan mediante cortes por congelación en el momento de la cistectomía. La interpretación de los cortes por congelación es fiable, con bajas tasas de falsos positivos y falsos negativos. Varios estudios han evaluado la utilidad del uso de rutina de los cortes por congelación, con conclusiones diversas. En una serie más grande de casos, se presentó compromiso ureteral por carcinoma in situ en hasta el 9% de los casos.¹¹²⁻¹¹⁴ En la mayoría de los casos con compromiso ureteral hay carcinoma in situ en la vejiga urinaria, lo que motivó a algunos a recomendar el uso de cortes por congelación solamente en esos casos,^{113,115,116} mientras que las recomendaciones de otros son en contra del uso rutinario de cortes por congelación en general.^{112,117,118} La tasa global de recidiva en el uréter es del 13%,¹¹² y la mayoría de los estudios comunican recidiva en el tracto superior en el rango del 4% al 6%,^{10,114} y recidiva de carcinoma invasor en la anastomosis uréteroileal en menos del 1%.¹¹³ La tasa de recidiva es significativamente más alta en los pacientes con compromiso ureteral comprobado.^{10,112-114} Si bien este riesgo elevado persiste, disminuye si posteriormente se observan un margen negativo en las secciones por congelación de control.^{114,119} Lo último podría, en parte, estar relacionado con «lesiones discontinuas» («skip lesions») que pueden estar presente hasta en el 4,8% de los pacientes.^{118,120}

Aunque los márgenes uretrales son positivos hasta en el 10% de los casos, no es tan común efectuar cortes por congelación para el control de los márgenes.^{116,121,122} Su utilización es más frecuente en el contexto de las derivaciones ortotópicas y/o cuando se ha comprobado el compromiso de la uretra prostática. Los pacientes con márgenes uretrales positivos tienen un riesgo más alto de recidiva en la uretra. Algunos datos sugieren que la documentación de un margen uretral negativo en cortes

por congelación se asocia con una mejor probabilidad de recidiva uretral.¹²¹

Al definir el estado microscópico de los márgenes, si hay presencia tanto de carcinoma invasor como de carcinoma in situ, debe seleccionarse carcinoma invasor. Si en el margen hubiera tumor de bajo grado o carcinoma in situ, esto debe especificarse.

 [Regresar](#)

Nota 17 - Estado de los ganglios linfáticos regionales (obligatorio y recomendado)

Razón/datos de respaldo

La disección de los ganglios linfáticos es un procedimiento estándar realizado en el momento de la cistectomía radical para el cáncer de vejiga urinaria. En la última década ha habido un considerable crecimiento de las publicaciones que tratan cuestiones como la extensión óptima de la disección ganglionar, la significancia del número de ganglios linfáticos examinados y la proporción de ganglios linfáticos positivos (densidad de ganglios linfáticos) en los casos con metástasis.

En los casos con metástasis en ganglios linfáticos, una serie de estudios evaluaron la significancia de la extensión extraganglionar. La mayoría de estos encontraron que la presencia de extensión extraganglionar se asocia con una menor supervivencia específica para el cáncer,¹²³⁻¹²⁶ pero no de manera uniforme.¹²⁷ En un estudio multiinstitucional de 748 casos con ganglios linfáticos positivos, había extensión extraganglionar en el 50%.¹²⁶ En un análisis multivariante, la presencia de extensión extraganglionar fue el predictor independiente más significativo de recidiva y de mortalidad específica para el cáncer.¹²⁶

 [Regresar](#)

Nota 18 - Patología coexistente (recomendado)

Razón/datos de respaldo

En las muestras de cistectomía radical se puede encontrar una amplia gama de cambios no neoplásicos. Estos comprenden los observados en la vejiga urinaria y en otros órganos que a menudo son extirpados como parte de la cistectomía radical (próstata y vesículas seminales; útero y cuello uterino [con o sin las trompas de Falopio]). En la vejiga urinaria, la presencia de metaplasia escamosa queratinizante y metaplasia intestinal puede ser relevante en los casos de carcinoma escamoso y adenocarcinoma; sin embargo, como en general estos hallazgos no son críticos este elemento no es obligatorio.

No obstante, la presencia de cambios patológicos en otros órganos recibidos sería considerada un elemento obligatorio del informe. La cuestión del carcinoma urotelial que afecta a la uretra y a la próstata se analiza en detalle en la sección de estadificación. El adenocarcinoma de próstata es un hallazgo accidental frecuente en las muestras de cistoprostatectomía.¹²⁸ Cuando esto ocurra, el conjunto de datos de prostatectomía debe completarse como corresponde e insertarse en el

informe anatomopatológico.

↑ Regresar

Nota 19 - Estudios auxiliares (recomendado)

Razón/datos de respaldo

No hay en la actualidad estudios auxiliares cuyo uso rutinario sea recomendable para el carcinoma urotelial. En los casos en los que se usa inmunohistoquímica con fines diagnósticos, debe informarse en esta sección.

↑ Regresar

Nota 20 - Metástasis a distancia confirmadas histológicamente (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

En algunos pacientes, habrá metástasis confirmadas histológicamente. Cuando se tenga conocimiento de esto, se deberá incluir en el informe. Es útil incluir en el informe el identificador patológico pertinente como referencia de las metástasis.

La categoría M ha sido revisada en la 8.^a edición del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC)/manual TNM.¹²⁹ M1 se ha subdividido ahora en M1a para las metástasis a distancia limitadas a los ganglios linfáticos más allá de los ganglios ilíacos comunes, y en M1b para la metástasis que no afectan los ganglios linfáticos.

↑ Regresar

Nota 21 - Estadificación anatomopatológica (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

El estadio anatomopatológico sigue siendo el parámetro individual de pronóstico más importante en los pacientes sometidos a cistectomía radical. En apartados anteriores se han revisado diversos temas relacionados con la estadificación anatomopatológica, entre ellos los casos sin tumor residual en la muestra de cistectomía (Extensión de la invasión), la separación de la enfermedad pT2 de la PT3a (Extensión de la invasión) y la importancia de distintos parámetros de compromiso ganglionar (Estado de los ganglios linfáticos regionales).

Una cuestión importante que no ha sido tratada en detalle es la asignación del estadio anatomopatológico en los casos con compromiso de la uretra prostática y de la próstata en las muestras de cistoprostatectomía. Hace mucho tiempo que se reconoce que en los pacientes con cáncer de la vejiga urinaria también puede haber compromiso de la uretra prostática.^{130,131} En series

contemporáneas de cistoprostatectomía, se comunica compromiso de la uretra prostática, con o sin afectación de la próstata, en el 16% al 48% de los pacientes.^{128,132-134} Pagano et al. comunicaron que en esos casos el compromiso de la próstata podía clasificarse como contiguo o no contiguo, con un pronóstico significativamente mejor en el segundo.¹³⁵ Otros autores comunicaron resultados similares.¹³⁶⁻¹⁴⁰

El estroma prostático puede ser invadido por dos mecanismos diferentes. El primero es la extensión directa (transmural) del cáncer vesical hacia el estroma prostático. El segundo mecanismo sería la extensión del carcinoma urotelial in situ a la uretra prostática y/o a los conductos prostáticos con posterior invasión del estroma prostático. Hay datos que indican que hay diferencias pronósticas significativas entre estos dos grupos, con pronóstico considerablemente peor en el primero.^{135,137,139,140} Por consiguiente, al asignar el estadio anatomopatológico en los casos con compromiso prostático, es crucial determinar el mecanismo de dicho compromiso. pueda determinarse el mecanismo. El TNM actual ha clarificado el manejo del compromiso prostático.¹²⁹ En los casos en los que el tumor invade directamente la próstata, se asigna el estadio pT4a. En los casos en los que el compromiso esté relacionado con carcinoma in situ de la uretra prostática o de los conductos prostáticos, el estadio se asigna utilizando el sistema de estadificación para la uretra.^{139,140} Con este enfoque, la invasión estromal de la próstata sería pT2.¹²⁹

Referencias

- 1 Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA and Van der Kwast TH (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 63(2):321-332.
- 2 Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, Cheville JC, Kristiansen G, Cote RJ, Delahunt B, Eble JN, Genega EM, Gulmann C, Hartmann A, Langner C, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Merce J, Netto GJ, Oliva E, Rao P, Ro JY, Srigley JR, Tickoo SK, Tsuzuki T, Umar SA, Van der Kwast T, Young RH and Soloway MS (2015). Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 28(5):612-630.
- 3 Chandra A, Griffiths D and McWilliam LJ (2010). Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. *J Clin Pathol* 63(6):475-479.
- 4 CAP (College of American Pathologists) (2017). *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Urinary Bladder*. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/urinary-17protocol-3300.pdf> (Accessed 1st March 2017).
- 5 Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M and Montironi R (2002). Changes

- produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 55(9):641-647.
- 6 Oxley JD, Cottrell AM, Adams S and Gillatt D (2009). Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 55(6):705-708.
 - 7 Baker PM and Young RH (2000). Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: a report of 4 cases. *Hum Pathol* 31(6):678-683.
 - 8 Chan TY and Epstein JI (2004). Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 28(7):909-913.
 - 9 Eisenberg MS, Boorjian SA, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D and Frank I (2013). The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 190(6):2005-2010.
 - 10 Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, Bozzini G and Carmignani L (2012). Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 188(6):2046-2054.
 - 11 Huguet J, Monllau V, Sabate S, Rodriguez-Faba O, Algaba F, Palou J and Villavicencio H (2008). Diagnosis, risk factors, and outcome of urethral recurrences following radical cystectomy for bladder cancer in 729 male patients. *Eur Urol* 53(4):785-792 discussion 792-783.
 - 12 Boorjian SA, Kim SP, Weight CJ, Cheville JC, Thapa P and Frank I (2011). Risk factors and outcomes of urethral recurrence following radical cystectomy. *Eur Urol* 60(6):1266-1272.
 - 13 Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S and Skinner DG (2005). Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol* 173(4):1163-1168.
 - 14 Davili Z, Makhuli Z, Hartman C and Rong R (2011). Presentation of bladder leiomyoma concurrent with transitional cell carcinoma. *Can J Urol* 18(1):5559-5563.
 - 15 Soave A, John LM, Dahlem R, Minner S, Engel O, Schmidt S, Kluth LA, Fisch M and Rink M (2015). The Impact of Tumor Diameter and Tumor Necrosis on Oncologic Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. *Urology* 86(1):92-98.
 - 16 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC Press, Lyon, France.

- 17 WHO (World Health Organization) (2004). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ*. Eble JN, Sauter G, Epstein JI and Sesterhenn IA. IARC Press, Lyon, France.
- 18 Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE and Olgac S (2009). Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 33(5):659-668.
- 19 Amin MB, Smith SC, Eble JN, Rao P, Choi WW, Tamboli P and Young RH (2014). Glandular neoplasms of the urachus: a report of 55 cases emphasizing mucinous cystic tumors with proposed classification. *Am J Surg Pathol* 38(8):1033-1045.
- 20 Paner GP, McKenney JK, Barkan GA, Yao JL, Frankel WL, Sebo TJ, Shen SS and Jimenez RE (2011). Immunohistochemical analysis in a morphologic spectrum of urachal epithelial neoplasms: diagnostic implications and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 35(6):787-798.
- 21 Kosem M and Sengul E (2005). Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 39(1):89-92.
- 22 al-Izzi MS, Horton LW, Kelleher J and Fawcett D (1989). Malignant transformation in endometriosis of the urinary bladder. *Histopathology* 14(2):191-198.
- 23 Allen D, O'Brien T, Pingle P and Chandra A (2005). Endometrioid adenocarcinoma of the bladder. *Histopathology* 46(2):232-233.
- 24 Drew PA, Murphy WM, Civantos F and Speights VO (1996). The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. *Hum Pathol* 27(3):248-252.
- 25 Lah K, Desai D, Hadway P, Perry-Keene J and Coughlin G (2013). Primary vesical clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis: a rare case of mullerian origin. *Anticancer Res* 33(2):615-617.
- 26 Sung MT, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Tan PH and Cheng L (2008). Histogenesis of clear cell adenocarcinoma in the urinary tract: evidence of urothelial origin. *Clin Cancer Res* 14(7):1947-1955.
- 27 Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F and Albores-Saavedra J (1998). Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 29(12):1451-1456.
- 28 Oliva E, Amin MB, Jimenez R and Young RH (2002). Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable

- urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol* 26(2):190-197.
- 29 Tong GX, Weeden EM, Hamele-Bena D, Huan Y, Unger P, Memeo L and O'Toole K (2008). Expression of PAX8 in nephrogenic adenoma and clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract: evidence of related histogenesis? *Am J Surg Pathol* 32(9):1380-1387.
- 30 Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, Silva EG, Ro JY and Deavers MT (2001). Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 20(3):252-259.
- 31 Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS (2005). Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103(6):1172-1178.
- 32 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, Grossman HB, Swanson DA and Millikan RE (2004). Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 172(2):481-484.
- 33 Mackey JR, Au HJ, Hugh J and Venner P (1998). Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159(5):1624-1629.
- 34 Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, Dinney CP and Siefker-Radtke A (2013). Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 64(2):307-313.
- 35 Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, Inman BA, Kuban DA, Kuzel TM, Lele SM, Michalski J, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Richie JP, Sexton WJ, Shipley WU, Small EJ, Spiess PE, Trump DL, Wile G, Wilson TG, Dwyer M and Ho M (2013). Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 11(4):446-475.
- 36 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed 1st March 2017).
- 37 Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A and Grignon D (2014). Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38(8):e20-34.
- 38 Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD and Folpe AL (2000). Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other

- extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 13(3):238-242.
- 39 Jones TD, Kernek KM, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Eble JN, Lin H, Pan CX, Tretiakova M, Baldrige LA and Cheng L (2005). Thyroid transcription factor 1 expression in small cell carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical profile of 44 cases. *Hum Pathol* 36(7):718-723.
- 40 Amin MB (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 22 Suppl 2:S96-s118.
- 41 Lopez-Beltran A and Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 37(11):1371-1388.
- 42 Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T, Lee RK, Karakiewicz PI, Zerbib M, Scherr DS and Shariat SF (2013). Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 49(8):1889-1897.
- 43 Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P and Boorjian SA (2012). The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 188(2):405-409.
- 44 International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (2017). Urinary tract carcinoma - Biopsy and transurethral resection specimen dataset. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets> (Accessed 31st May 2018).
- 45 Shah JB, McConkey DJ and Dinney CP (2011). New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 17(9):2608-2612.
- 46 Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Bohle A, Palou Redorta J and Roupret M (2013). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 64(4):639-653.
- 47 Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, Zattoni F, Pellucchi F, Briganti A, Damiano R, Montorsi F, Salonia A and Colombo R (2016). Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 117(4):604-610.
- 48 Kluth LA, Rieken M, Xylinas E, Kent M, Rink M, Roupret M, Sharifi N, Jamzadeh A, Kassouf W, Kaushik D, Boorjian SA, Roghmann F, Noldus J, Masson-Lecomte A, Vordos D, Ikeda M, Matsumoto K, Hagiwara M, Kikuchi E, Fradet Y, Izawa J, Rendon R, Fairey A, Lotan Y, Bachmann A, Zerbib M, Fisch M, Scherr DS, Vickers A and Shariat SF (2014). Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol* 66(5):913-919.

- 49 Karakiewicz PI, Shariat SF, Palapattu GS, Gilad AE, Lotan Y, Rogers CG, Vazina A, Gupta A, Bastian PJ, Perrotte P, Sagalowsky AI, Schoenberg M and Lerner SP (2006). Nomogram for predicting disease recurrence after radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 176(4 Pt 1):1354-1361; discussion 1361-1352.
- 50 Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, Skinner E, Denzinger S, Fradet Y, Isbarn H, Bastian PJ, Volkmer BG, Montorsi F, Kassouf W, Tilki D, Otto W, Capitanio U, Izawa JI, Ficarra V, Lerner S, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Kamat A, Dinney CP, Lotan Y and Shariat SF (2010). Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 57(2):300-309.
- 51 Buchner A, May M, Burger M, Bolenz C, Herrmann E, Fritsche HM, Ellinger J, Hofner T, Nuhn P, Gratzke C, Brookman-May S, Melchior S, Peter J, Moritz R, Tilki D, Gilfrich C, Roigas J, Zacharias M, Hohenfellner M, Haferkamp A, Trojan L, Wieland WF, Muller SC, Stief CG and Bastian PJ (2013). Prediction of outcome in patients with urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy using artificial neural networks. *Eur J Surg Oncol* 39(4):372-379.
- 52 Catto JW, Abbod MF, Linkens DA, Larre S, Rosario DJ and Hamdy FC (2009). Neurofuzzy modeling to determine recurrence risk following radical cystectomy for nonmetastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Cancer Res* 15(9):3150-3155.
- 53 Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, Bastian PJ, Volkmer BG, Kassouf W, Novara G, Fritsche HM, Izawa JI, Ficarra V, Lerner SP, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Kamat AM, Dinney CP, Lotan Y, Marberger MJ and Fradet Y (2010). International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 105(10):1402-1412.
- 54 Epstein JI, Amin MB, Reuter VR and Mostofi FK (1998). The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 22(12):1435-1448.
- 55 Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL and Bostwick DG (2000). Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 88(7):1663-1670.
- 56 Billis A, Carvalho RB, Mattos AC, Negretti F, Nogueira CR, Oliveira MC, Valenca JT, Jr., Adam RL, Cotta AC, Nunes MS and Dinamarco PV (2001). Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma--proposal of a system using combined numbers. *Scand J Urol Nephrol* 35(4):275-279.
- 57 May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, Gilfrich C, Borchardt R, Hoschke B, Kaufmann O and Gunia S (2010). Prognostic accuracy of individual

- uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* 57(5):850-858.
- 58 Gofrit ON, Pizov G, Shapiro A, Duvdevani M, Yutkin V, Landau EH, Zorn KC, Hidas G and Pode D (2014). Mixed high and low grade bladder tumors--are they clinically high or low grade? *J Urol* 191(6):1693-1696.
- 59 Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M and Montironi R (2004). Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro pathology and the Uro pathology Working Group. *Virchows Arch* 445(2):103-110.
- 60 Harnden P (2007). A critical appraisal of the classification of urothelial tumours: time for a review of the evidence and a radical change? *BJU Int* 99(4):723-725.
- 61 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW and Kurth K (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49(3):466-465; discussion 475-467.
- 62 Mikulowski P and Hellsten S (2005). T1 G1 urinary bladder carcinoma: fact or fiction? *Scand J Urol Nephrol* 39(2):135-137.
- 63 van Rhijn BW, Musquera M, Liu L, Vis AN, Zuiverloon TC, van Leenders GJ, Kirkels WJ, Zwarthoff EC, Boeve ER, Jobsis AC, Bapat B, Jewett MA, Zlotta AR and van der Kwast TH (2015). Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications. *Mod Pathol* 28(5):695-705.
- 64 Kruger S, Thorns C, Bohle A and Feller AC (2003). Prognostic significance of a grading system considering tumor heterogeneity in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol* 35(2):169-173.
- 65 Cao D, Vollmer RT, Luly J, Jain S, Roytman TM, Ferris CW and Hudson MA (2010). Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 76(3):593-599.
- 66 Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstadter F, Hartmann A and Bertz S (2011). The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 107(3):404-408.
- 67 Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, Lin O, Jorda M, Jenkins LC, Soloway M, Epstein JI and Reuter VE (2013). ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 63(1):16-35.

- 68 Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF and Boorjian SA (2013). Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* 189(5):1670-1675.
- 69 Lopez-Beltran A, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupret M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E, Reymundo C, Luque RJ and Comperat E (2014). Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 465(2):199-205.
- 70 Wasco MJ, Daignault S, Bradley D and Shah RB (2010). Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* 41(2):163-171.
- 71 Cox R and Epstein JI (2011). Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 35(9):1337-1342.
- 72 Amin MB et al (2012). *Bladder Cancer*. Pathology Consensus Guidelines by the Pathology of Bladder Cancer Work Group. Soloway S, Khoury A (Eds). ICUD-EAU, Paris, France.
- 73 Nishiyama N, Kitamura H, Maeda T, Takahashi S, Masumori N, Hasegawa T and Tsukamoto T (2013). Clinicopathological analysis of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: prognostic value and clinical reliability of the 2004 WHO classification system. *Jpn J Clin Oncol* 43(11):1124-1131.
- 74 Patschan O, Sjudahl G, Chebil G, Lovgren K, Lauss M, Gudjonsson S, Kollberg P, Eriksson P, Aine M, Mansson W, Ferno M, Liedberg F and Hoglund M (2015). A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 68(5):824-832.
- 75 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (2010). *General rules for TNM staging*. Pages 9-12 from *AJCC Cancer Staging Manual 7th edition*. New York, NY.: Springer.
- 76 Lopez-Beltran A, Bassi P, Pavone-Macaluso M and Montironi R (2004). Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. *Eur Urol* 45(3):257-266.
- 77 Grignon D (2014). Bladder tumors. In: *Urological Pathology*, Amin MB, Grignon DJ, Srigley JR, Eble JN (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia.
- 78 Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, Bastian PJ, Rogers CG, Amiel G, Lotan Y, Vazina A, Gupta A, Sagalowsky AI, Lerner SP and Schoenberg MP (2006). Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol* 175(5):1645-1649; discussion

1649.

- 79 Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, Munsell MF, Grossman HB, Siefker-Radtke A, Dinney CP and Kamat AM (2007). P0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. *Eur Urol* 52(3):769-774.
- 80 Tilki D, Svatek RS, Novara G, Seitz M, Godoy G, Karakiewicz PI, Kassouf W, Fradet Y, Fritsche HM, Sonpavde G, Izawa JI, Ficarra V, Lerner SP, Schoenberg M, Stief CG, Dinney CP, Skinner E, Lotan Y, Sagalowsky AI, Reich O and Shariat SF (2010). Stage pT0 at radical cystectomy confers improved survival: an international study of 4,430 patients. *J Urol* 184(3):888-894.
- 81 Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C and Volkmer BG (2012). Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur Urol* 61(5):1039-1047.
- 82 Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE and Ro JY (2000). Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol* 24(9):1286-1290.
- 83 Ananthanarayanan V, Pan Y, Tretiakova M, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Jimenez RE, McKenney JK, Montironi R, Oliva E, Osunkoya AO, Rao P, Reuter VE, Ro JY, Shen SS, Srigley JR, Tsuzuki T, Yao JL, Antic T, Haber M, Taxy JB and Paner GP (2014). Influence of histologic criteria and confounding factors in staging equivocal cases for microscopic perivesical tissue invasion (pT3a): an interobserver study among genitourinary pathologists. *Am J Surg Pathol* 38(2):167-175.
- 84 Bastian PJ, Hutterer GC, Shariat SF, Rogers CG, Palapattu GS, Lotan Y, Vazina A, Amiel GE, Gupta A, Sagalowsky AI, Lerner SP, Schoenberg MP and Karakiewicz PI (2008). Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of recurrence and survival. *BJU Int* 101(4):450-454.
- 85 Neuzillet Y, Leuret T, Molinie V, Yonneau L, Herve JM, Theodore C and Botto H (2012). Perivesical fat invasion in bladder cancer: implications for prognosis comparing pT2b, pT3a and pT3b stages and consequences for adjuvant chemotherapy indications. *BJU Int* 110(11):1736-1741.
- 86 Scosyrev E, Yao J and Messing E (2010). Microscopic invasion of perivesical fat by urothelial carcinoma: implications for prognosis and pathology practice. *Urology* 76(4):908-913; discussion 914.
- 87 Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI, Novara G, Seitz M, Sonpavde G, Gupta A, Kassouf W, Fradet Y, Ficarra V, Skinner E, Lotan Y, Sagalowsky AI, Stief CG, Reich O and Shariat SF (2010). pT3 Substaging is a prognostic indicator for lymph node negative urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 184(2):470-474.

- 88 Baniel J and Vishna T (1997). Primary transitional cell carcinoma in vesical diverticula. *Urology* 50(5):697-699.
- 89 Tamas EF, Stephenson AJ, Campbell SC, Montague DK, Trusty DC and Hansel DE (2009). Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula. *Arch Pathol Lab Med* 133(5):791-796.
- 90 Micic S and Ilic V (1983). Incidence of neoplasm in vesical diverticula. *J Urol* 129(4):734-735.
- 91 Walker NF, Gan C, Olsburgh J and Khan MS (2014). Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nat Rev Urol* 11(7):383-390.
- 92 Idrees MT, Alexander RE, Kum JB and Cheng L (2013). The spectrum of histopathologic findings in vesical diverticulum: implications for pathogenesis and staging. *Hum Pathol* 44(7):1223-1232.
- 93 Zhong H, George S, Kauffman E, Guru K, Azabdaftari G and Xu B (2014). Clinicopathologic characterization of intradiverticular carcinoma of urinary bladder - a study of 22 cases from a single cancer center. *Diagn Pathol* 9:222.
- 94 Neuzillet Y, Comperat E, Roupret M, Larre S, Roy C, Quintens H, Houede N, Pignot G, Wallerand H, Soulie M and Pfister C (2012). [Intradiverticular bladder tumours: review of the Cancer Committee of the French Association of Urology]. *Prog Urol* 22(9):495-502.
- 95 Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Le Bret T, Ribal MJ, Van der Heijden AG and Sherif A (2014). EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 65(4):778-792.
- 96 Rosenblatt R, Sherif A, Rintala E, Wahlqvist R, Ullen A, Nilsson S and Malmstrom PU (2012). Pathologic downstaging is a surrogate marker for efficacy and increased survival following neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy for muscle-invasive urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 61(6):1229-1238.
- 97 Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, de Vere White RW, Sarosdy MF, Wood DP, Jr., Raghavan D and Crawford ED (2003). Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 349(9):859-866.
- 98 Lavery HJ, Stensland KD, Niegisch G, Albers P and Droller MJ (2014). Pathological T0 following radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy: a useful surrogate. *J Urol* 191(4):898-906.
- 99 Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I and Barni S (2014). Correlation of

- pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol* 65(2):350-357.
- 100 Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, Herr HW, Donat SM, Bochner BH and Dalbagni G (2013). Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 111(8):E325-330.
- 101 Fleischmann A, Thalmann GN, Perren A and Seiler R (2014). Tumor regression grade of urothelial bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy: a novel and successful strategy to predict survival. *Am J Surg Pathol* 38(3):325-332.
- 102 Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, Rink M, Karakiewicz PI, Schoenberg MP, Lerner SP, Sonpavde G, Sagalowsky AI and Gupta A (2013). Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int* 111(8):1215-1221.
- 103 von Rundstedt FC, Mata DA, Groshen S, Stein JP, Skinner DG, Stadler WM, Cote RJ, Kryvenko ON, Godoy G and Lerner SP (2015). Significance of lymphovascular invasion in organ-confined, node-negative urothelial cancer of the bladder: data from the prospective p53-MVAC trial. *BJU Int* 116(1):44-49.
- 104 Dotan ZA, Kavanagh K, Yossepowitch O, Kaag M, Olgac S, Donat M and Herr HW (2007). Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol* 178(6):2308-2312; discussion 2313.
- 105 Osman Y, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Mosbah A, Moustafa N and Shaaban A (2007). The value of frozen-section analysis of ureteric margins on surgical decision-making in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int* 99(1):81-84.
- 106 Neuzillet Y, Soulie M, Larre S, Roupret M, Defortescu G, Murez T, Pignot G, Descazeaud A, Patard JJ, Bigot P, Salomon L, Colin P, Rigaud J, Bastide C, Durand X, Valeri A, Kleinclauss F, Bruyere F and Pfister C (2013). Positive surgical margins and their locations in specimens are adverse prognosis features after radical cystectomy in non-metastatic carcinoma invading bladder muscle: results from a nationwide case-control study. *BJU Int* 111(8):1253-1260.
- 107 Raza SJ, Wilson T, Peabody JO, Wiklund P, Scherr DS, Al-Daghmin A, Dibaj S, Khan MS, Dasgupta P, Mottrie A, Menon M, Yuh B, Richstone L, Saar M, Stoeckle M, Hosseini A, Kaouk J, Mohler JL, Rha KH, Wilding G and Guru KA (2015). Long-term oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 68(4):721-728.
- 108 Albisinni S, Fossion L, Oderda M, Aboumarzouk OM, Aoun F, Tokas T, Varca V, Sanchez-Salas R, Cathelineau X, Chlosta P, Gaboardi F, Nagele U, Piechaud T, Rassweiler J, Rimington P, Salomon L and van Velthoven R (2016). Critical Analysis of Early Recurrence after Laparoscopic Radical Cystectomy in a Large Cohort by the ESUT. *J Urol* 195(6):1710-1717.

- 109 Canter D, Guzzo TJ, Resnick MJ, Bergey MR, Sonnad SS, Tomaszewski J, VanArsdalen K and Malkowicz SB (2009). A thorough pelvic lymph node dissection in presence of positive margins associated with better clinical outcomes in radical cystectomy patients. *Urology* 74(1):161-165.
- 110 Hadjizacharia P, Stein JP, Cai J and Miranda G (2009). The impact of positive soft tissue surgical margins following radical cystectomy for high-grade, invasive bladder cancer. *World J Urol* 27(1):33-38.
- 111 Booth CM, Siemens DR, Wei X, Peng Y, Berman DM and Mackillop WJ (2015). Pathological factors associated with survival benefit from adjuvant chemotherapy (ACT): a population-based study of bladder cancer. *BJU Int* 116(3):373-381.
- 112 Raj GV, Tal R, Vickers A, Bochner BH, Serio A, Donat SM, Herr H, Olgac S and Dalbagni G (2006). Significance of intraoperative ureteral evaluation at radical cystectomy for urothelial cancer. *Cancer* 107(9):2167-2172.
- 113 Schumacher MC, Scholz M, Weise ES, Fleischmann A, Thalmann GN and Studer UE (2006). Is there an indication for frozen section examination of the ureteral margins during cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder? *J Urol* 176(6 Pt 1):2409-2413; discussion 2413.
- 114 Tollefson MK, Blute ML, Farmer SA and Frank I (2010). Significance of distal ureteral margin at radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 183(1):81-86.
- 115 Johnson DE, Wishnow KI and Tenney D (1989). Are frozen-section examinations of ureteral margins required for all patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer? *Urology* 33(6):451-454.
- 116 Zhou H, Ro JY, Truong LD, Ayala AG and Shen SS (2014). Intraoperative frozen section evaluation of ureteral and urethral margins: studies of 203 consecutive radical cystoprostatectomy for men with bladder urothelial carcinoma. *Am J Clin Exp Urol* 2(2):156-160.
- 117 Schoenberg MP, Carter HB and Epstein JI (1996). Ureteral frozen section analysis during cystectomy: a reassessment. *J Urol* 155(4):1218-1220.
- 118 Donat SM (2008). Argument against frozen section analysis of distal ureters in transitional cell bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 5(10):538-539.
- 119 Lee SE, Byun SS, Hong SK, Chang IH, Kim YJ, Gill MC, Song SH and Kim KT (2006). Significance of cancer involvement at the ureteral margin detected on routine frozen section analysis during radical cystectomy. *Urol Int* 77(1):13-17.

- 120 Hoang AN, Agarwal PK, Walton-Diaz A, Wood CG, Metwalli AR, Kassouf W, Brown GA, Black PC, Urbauer DL, Grossman HB, Dinney CP and Kamat AM (2014). Clinical significance of ureteric 'skip lesions' at the time of radical cystectomy: the M.D. Anderson experience and literature review. *BJU Int* 113(5b):E28-33.
- 121 Osman Y, Mansour A, El-Tabey N, Abdel-Latif M, Mosbah A, Hekal I, El-kappany S, Moustafa N and Shaaban A (2012). Value of routine frozen section analysis of urethral margin in male patients undergoing radical cystectomy in predicting prostatic involvement. *Int Urol Nephrol* 44(6):1721-1725.
- 122 Gordetsky J, Bivalacqua T, Schoenberg M and Epstein JI (2014). Ureteral and urethral frozen sections during radical cystectomy or cystoprostatectomy: an analysis of denudation and atypia. *Urology* 84(3):619-623.
- 123 Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R and Studer UE (2005). Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 23(10):2358-2365.
- 124 Seiler R, von Gunten M, Thalmann GN and Fleischmann A (2011). Extracapsular extension but not the tumour burden of lymph node metastases is an independent adverse risk factor in lymph node-positive bladder cancer. *Histopathology* 58(4):571-578.
- 125 Masson-Lecomte A, Vordos D, Hoznek A, Yiou R, Allory Y, Abbou CC, de la Taille A and Salomon L (2013). External validation of extranodal extension and lymph node density as predictors of survival in node-positive bladder cancer after radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* 20(4):1389-1394.
- 126 Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Robinson BD, Rink M, Xylinas E, Chromecki TF, Breinl E, Svatek RS, Donner G, Tagawa ST, Tilki D, Bastian PJ, Karakiewicz PI, Volkmer BG, Novara G, Joul A, Faison T, Sonpavde G, Daneshmand S, Lotan Y, Scherr DS and Shariat SF (2013). Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. *Eur Urol* 64(5):837-845.
- 127 Fritsche HM, May M, Denzinger S, Otto W, Siegert S, Giedl C, Giedl J, Eder F, Agaimy A, Novotny V, Wirth M, Stief C, Brookman-May S, Hofstadter F, Gierth M, Aziz A, Kocot A, Riedmiller H, Bastian PJ, Toma M, Wieland WF, Hartmann A and Burger M (2013). Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. *Eur Urol* 63(4):739-744.
- 128 Bruins HM, Djaladat H, Ahmadi H, Sherrod A, Cai J, Miranda G, Skinner EC and Daneshmand S (2013). Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. *J Urol* 190(5):1704-1709.
- 129 Amin M.B., Edge, S., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K.,

- Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 130 Ortega LG, Whitmore WF, Jr. and Murphy AI (1953). In situ carcinoma of the prostate with intraepithelial extension into the urethra and bladder. *Cancer* 6(5):898-923.
- 131 Seemayer TA, Knaack J, Thelmo WL, Wang NS and Ahmed MN (1975). Further observations on carcinoma in situ of the urinary bladder: silent but extensive intraprostatic involvement. *Cancer* 36(2):514-520.
- 132 Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA, Jr. and Shappell SB (2004). Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 171(2 Pt 1):646-651.
- 133 Nixon RG, Chang SS, Lafleur BJ, Smith JJ and Cookson MS (2002). Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 167(2 Pt 1):502-505.
- 134 Mazzucchelli R, Barbisan F, Santinelli A, Scarpelli M, Galosi AB, Lopez-Beltran A, Cheng L, Kirkali Z and Montironi R (2009). Prediction of prostatic involvement by urothelial carcinoma in radical cystoprostatectomy for bladder cancer. *Urology* 74(2):385-390.
- 135 Pagano F, Bassi P, Ferrante GL, Piazza N, Abatangelo G, Pappagallo GL and Garbeglio A (1996). Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol* 155(1):244-247.
- 136 Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G and Wheeler TM (2006). Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 37(6):726-734.
- 137 Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, Stein JP, Chen SC, Groshen S, Simoneau A, Skinner EC, Lieskovsky G, Boyd SD, Cote RJ and Skinner DG (1996). Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 156(3):1071-1076.
- 138 Ayyathurai R, Gomez P, Luongo T, Soloway MS and Manoharan M (2007). Prostatic involvement by urothelial carcinoma of the bladder: clinicopathological features and outcome after radical cystectomy. *BJU Int* 100(5):1021-1025.
- 139 Patel AR, Cohn JA, Abd El Latif A, Miocinovic R, Steinberg GD, Paner GP and Hansel DE (2013). Validation of new AJCC exclusion criteria for subepithelial prostatic stromal invasion

from pT4a bladder urothelial carcinoma. *J Urol* 189(1):53-58.

- 140 Knoedler JJ, Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Thapa P, Tarrell RF and Frank I (2014). Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int* 114(6):832-836.