

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour la création de rapports sur les spécimens de cystectomie, de cystoprostatectomie ou de diverticulectomie provenant de patients atteints de carcinome de la vessie. Ce protocole s'applique aux carcinomes primitifs (non invasifs et invasifs), avec ou sans lésions épithéliales associées. Les tumeurs urothéliales diagnostiquées comme papillomes ou tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin ne sont pas des carcinomes et, par conséquent, cet ensemble de données ne s'applique pas à leur cas. Les spécimens de biopsie et de résection transurétrale sont pris en charge dans un autre ensemble de données.

Remarque 1 – Informations cliniques (recommandé)

Justification/preuves

Il est essentiel de connaître les antécédents pertinents en vue de poser un diagnostic exact des tumeurs dans l'ensemble des voies urinaires¹⁻⁴. En effet, cela peut avoir une influence sur le diagnostic spécifique. Ceci est un élément recommandé plutôt que requis, car il appartient au clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon de fournir les informations pouvant avoir un impact sur la démarche diagnostique ou sur son interprétation. Les patients présentant des antécédents de néoplasies urothéliales risquent de développer des tumeurs urothéliales dans l'ensemble des voies urinaires, et cela peut éclairer l'interprétation des spécimens ultérieurs. Les tumeurs urothéliales dans la vessie et les voies urinaires supérieures peuvent avoir été traitées par le bacille de Calmette-Guérin (BCG), la mitomycine C et d'autres traitements. Ces traitements peuvent contribuer à des changements morphologiques susceptibles d'entraîner un mauvais diagnostic si le pathologiste n'en a pas été informé^{5,6}. La radiothérapie (ciblant la vessie ou les organes adjacents) peut être associée à une hyperplasie pseudo-carcinomateuse qui est parfois diagnostiquée par erreur comme carcinome invasif^{7,8}. La chimiothérapie néo-adjuvante peut améliorer sensiblement la réponse de la tumeur et nécessiter une évaluation macroscopique et microscopique très soignée à la recherche de tumeur résiduelle.

 [Retour](#)

Remarque 2 – Protocole opératoire (requis)

Justification/preuves

La documentation du protocole opératoire doit faire partie intégrante d'un rapport de pathologie. Il est essentiel de connaître le protocole suivi en vue de traiter le cas correctement et de réaliser le rapport en conséquence. Dans certains cas, lorsqu'une thérapie antérieure a été administrée (p. ex. radiothérapie externe pour le cancer de la prostate) ou en présence d'une tumeur invasive de grande taille, il est possible que certains tissus ne soient pas facilement identifiables au cours de l'évaluation macroscopique seule.

 [Retour](#)

Remarque 3 – Autres spécimens soumis (requis)

Justification/preuves

Si d'autres tissus sont réséqués, leur documentation est une partie requise du rapport de pathologie.

↑ Retour

Remarque 4 – Nombre de foyers tumoraux (recommandé)

Justification/preuves

La multifocalité est relativement courante dans le carcinome urothélial de la vessie. Il peut s'agir d'un carcinome invasif associé à des carcinomes papillaires non invasifs ou de tumeurs invasives multifocales. La présence de carcinome invasif multifocal est un élément du score SPARC qui prédit les résultats cliniques après cystectomie radicale pour un cancer de la vessie⁹. Dans une méta-analyse de 13 185 patients, la multifocalité était un facteur de risque significatif de récurrence ultérieure au niveau des voies urinaires supérieures¹⁰. Elle constitue également un facteur de risque de récurrence au niveau de l'urètre après cystectomie dans certains rapports^{11,12} mais pas dans tous les cas¹³. En présence de tumeurs multiples, il est important de les échantillonner toutes, car leur histologie peut varier de façon importante¹⁴.

↑ Retour

Remarque 5 – Dimension maximale de la tumeur (requis et recommandé)

Justification/preuves

Certaines études ont montré que le diamètre maximal de la tumeur résiduelle au moment de la cystectomie constituait un facteur prédictif indépendant de récurrence et de survie spécifique au cancer. Dans un rapport, un diamètre de la tumeur résiduelle ≥ 3 cm était un facteur prédictif indépendant de survie spécifique au cancer¹⁵.

↑ Retour

Remarque 6 – Sites tumoraux macroscopiques (recommandé)

Justification/preuves

L'emplacement de la tumeur est important pour plusieurs raisons, notamment pour le diagnostic et la détermination du stade. Les tumeurs survenant dans la région du dôme/de la paroi antérieure peuvent être d'origine ouraqueenne. La majorité des cas d'atteinte secondaire de la vessie proviennent d'une extension directe d'organes adjacents. Il s'agit le plus souvent de la prostate chez

l'homme et du col de l'utérus ou du segment utérin inférieur chez la femme. Chez les deux sexes, l'adénocarcinome colorectal est également une possibilité. Les observations histologiques peuvent suggérer ces origines, et il est alors utile de connaître l'emplacement de la tumeur.

Aux fins de stadification, un emplacement dans la région de la paroi postérieure et du col vésical est particulièrement pertinent. En effet, c'est dans cette région que les organes adjacents sont le plus souvent atteints (stade pT4a). Dans le cas de la prostate, l'atteinte peut se faire par invasion directe ou provenir d'une maladie in situ au niveau de l'urètre qui s'étend dans la prostate (voir la **Remarque 21 – DÉTERMINATION DU STADE PATHOLOGIQUE**). Il peut être utile de connaître l'emplacement de la tumeur pour faire cette distinction et pour attribuer le stade pathologique correct.

 [Retour](#)

Remarque 7 – Étendue macroscopique de l'invasion (requis)

Justification/preuves

La détermination du stade du cancer de la vessie nécessite la documentation de l'étendue macroscopique de la tumeur (en particulier pour séparer les tumeurs pT3a et pT3b). Elle est également importante pour définir l'échantillonnage adéquat de la tumeur. Les sites de résection transurétrale antérieure de tumeurs de la vessie (RTUV) ont généralement un aspect de zones cicatricielles, avec une fibrose et une surface mucosale abaissée. Des calcifications sont souvent présentes. L'aspect macroscopique ressemble à une tumeur et la fibrose peut s'étendre dans les tissus adipeux péri-vésicaux, imitant une tumeur pT3b. Une corrélation des propriétés macroscopiques et microscopiques est alors nécessaire pour déterminer le stade pathologique correct.

L'atteinte de la prostate peut se faire par invasion directe ou provenir d'une tumeur in situ de l'urètre qui s'infiltré ensuite dans la glande prostatique. Le stade attribué à ces deux mécanismes est différent, et l'évaluation macroscopique est donc essentielle pour faire la distinction. Dans le cas des carcinomes invasifs situés dans la région du col vésical, il est important d'inclure des sections de la tumeur invasive et de la glande prostatique adjacente. Par ailleurs, les tumeurs invasives situées à un niveau postérieur peuvent s'infiltrer directement dans les vésicules séminales. Il convient donc de soumettre des sections pour établir la relation entre le carcinome invasif et les vésicules séminales.

L'évaluation macroscopique des tumeurs du dôme peut permettre de faire la distinction entre les tumeurs survenant dans l'ouraque et celles provenant de la vessie même. Le système de classification actuel de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)¹⁶ inclut les tumeurs de l'ouraque dans une catégorie à part, indépendamment de leur type histologique. Même si la majorité des tumeurs de l'ouraque sont des adénocarcinomes, tous les autres types histologiques sont représentés et le carcinome urothélial du dôme peut également être d'origine ouraquienne.

 [Retour](#)

Remarque 8 – Clé d'identification des blocs (recommandé)

Justification/preuves

L'origine/la désignation de tous les blocs de tissus doit être consignée et il est préférable que cette information soit documentée dans le rapport de pathologie final. Ceci est particulièrement important au cas où un examen interne ou externe s'avère nécessaire. L'examineur doit connaître l'origine de chaque bloc afin de pouvoir fournir un avis de spécialiste informé. Si cette information n'est pas incluse dans le rapport de pathologie final, elle doit être disponible dans le système informatique du laboratoire et transmise au pathologiste réalisant l'examen.

Consigner l'origine/la désignation des blocs de tissus facilite en outre la récupération des blocs, par exemple pour réaliser d'autres analyses immunohistochimiques ou moléculaires, des études de recherche ou des essais cliniques.

L'identification des blocs n'est pas un élément requis du rapport synoptique, mais nous le considérons comme requis dans le texte du rapport (la plupart du temps, elle est incluse dans la section portant sur la description macroscopique).

 [Retour](#)

Remarque 9 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La classification de l'OMS de 2016 est utilisée pour l'attribution d'un type histologique à la tumeur¹⁶. Comme dans le cas de la classification de l'OMS de 2004¹⁷, une tumeur est classée comme carcinome urothélial si une composante urothéliale est présente, indépendamment de la taille, y compris un carcinome urothélial in situ (CIS). La seule exception à cette règle est dans le cas des tumeurs à composante neuroendocrine (carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules), qui sont classées dans la catégorie des tumeurs neuroendocrines. Lorsqu'il s'agit d'un cas mixte, les autres éléments doivent être signalés, ainsi que leur pourcentage approximatif. Selon le système décrit ci-dessus, les autres composantes pourraient être placées dans l'élément du type histologique de la tumeur. Par exemple, une tumeur mixte comportant 70 % de carcinome neuroendocrine à petites cellules et 30 % de carcinome urothélial serait décrite dans la section « Type histologique de la tumeur » comme *tumeur neuroendocrine (carcinome neuroendocrine à petites cellules)* et dans la sous-section du type histologique « Autre, spécifier » comme *carcinome urothélial (30 %)*.

Pour les biopsies et RTU contenant un adénocarcinome pur ou un carcinome épidermoïde pur, le diagnostic correspondant doit être indiqué. L'évaluation ultérieure de la lésion entière dans le spécimen de cystectomie devrait permettre une classification définitive. Il n'est pas rare qu'une tumeur présentant une différenciation épidermoïde ou glandulaire pure sur spécimen de biopsie ou de RTUV corresponde en fait à un carcinome urothélial à différenciation épidermoïde ou glandulaire. Pour cette raison, le diagnostic définitif d'un type tumoral doit être posé avec prudence

dans le cas de spécimens de biopsies et de RTUV.

La classification 2016 de l'OMS inclut désormais les carcinomes survenant dans l'ouraque dans une catégorie à part. Ils sont définis comme des carcinomes survenant dans les vestiges de l'ouraque. En général, il n'est pas possible de poser un diagnostic pour ce type de tumeur dans les spécimens de biopsie et de RTUV sur la seule base des observations morphologiques. Les critères du diagnostic de carcinome de l'ouraque incluent l'emplacement dans le dôme ou la paroi antérieure de la vessie, un épicode dans la paroi vésicale ou les tissus péri-vésicaux, l'absence de métaplasie intestinale/cystite glandulaire diffuse en dehors de la région du dôme/de la paroi antérieure et l'absence d'une tumeur primitive connue dans un autre site¹⁸. La majorité (plus de 80 %) des carcinomes de l'ouraque sont des adénocarcinomes ; les autres cas sont des carcinomes urothéliaux, des carcinomes épidermoïdes ou des carcinomes neuroendocrines à petites cellules. Dans le cas d'un diagnostic de carcinome de l'ouraque, le type histologique doit être spécifié. Les adénocarcinomes de l'ouraque sont le plus souvent de type mucineux et peuvent être solides ou kystiques. D'autres variantes d'adénocarcinome peuvent être observées, comme le type intestinal et le type à cellules en bague à chaton. La classification de l'OMS inclut une catégorie de « tumeur kystique mucineuse de faible potentiel malin »^{16,19}. Aucun marqueur immunohistochimique fiable ne permet de faire la distinction entre les adénocarcinomes d'origine ouraquienne et les adénocarcinomes primitifs de la vessie même ou les adénocarcinomes secondaires d'origine gastro-intestinale¹⁸⁻²⁰. L'examen macroscopique est un paramètre essentiel pour établir cette distinction dans le spécimen de résection.

Une nouvelle catégorie dans la classification 2016 de l'OMS est celle des tumeurs mülleriennes. Dans le cadre de cet ensemble de données, il s'agit principalement d'adénocarcinomes à cellules claires, avec de rares cas de carcinome endométrioïde. Ces tumeurs sont identiques du point de vue morphologique à leur équivalent dans l'appareil génital féminin. Ce sont des tumeurs rares et, dans la plupart des cas, les adénocarcinomes à cellules claires qui se présentent comme une tumeur primitive de la vessie correspondent à une atteinte secondaire, dont l'origine se situe la plupart du temps dans un diverticule urétral²¹. Par conséquent, le diagnostic nécessite d'établir une corrélation clinique pour confirmer la présence d'une tumeur primitive de la vessie. Les adénocarcinomes à cellules claires et les carcinomes endométrioïdes peuvent provenir d'une endométriose ou plus rarement d'une mullérianose²²⁻²⁵. Il faut également faire la distinction entre les adénocarcinomes à cellules claires et les carcinomes urothéliaux à différenciation divergente selon les lignées mülleriennes, auquel cas la tumeur doit être classée dans la catégorie des carcinomes urothéliaux²⁶. L'adénocarcinome à cellules claires n'exprime pas les marqueurs tels que p63, GATA3 et cytokératine de haut poids moléculaire et, même en l'absence de composante urothéliale identifiable, l'expression de ces marqueurs suggérerait cette possibilité²⁷. Les adénocarcinomes à cellules claires de type müllerien présentent un profil immunohistochimique comparable à celui des tumeurs primitives de l'appareil génital féminin, donc l'immunohistochimie ne peut pas être utilisée pour différencier l'origine primitive ou secondaire d'une tumeur^{24,28-30}.

La catégorie des tumeurs neuroendocrines comprend le carcinome neuroendocrine à petites cellules, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules, la tumeur neuroendocrine bien différenciée et le paragangliome. Le carcinome neuroendocrine à petites cellules est de loin le type le plus courant de cette catégorie. Par définition, il s'agit d'une tumeur maligne à différenciation neuroendocrine. Environ la moitié des cas sont d'histologie pure, et l'autre moitié sont de type mixte avec un autre constituant, le carcinome urothélial étant le plus fréquent. Les spécimens de

biopsies et de RTUV n'incluent pas toujours une composante neuroendocrine à petites cellules et ce n'est que dans le spécimen de résection que cette composante est identifiée. Les cas à différenciation mixte sont inclus dans cette catégorie. Le pourcentage de la composante neuroendocrine nécessaire pour classer une tumeur comme carcinome neuroendocrine est quelque peu controversé. D'un point de vue pratique, les cas présentant une composante de carcinome neuroendocrine à petites cellules, indépendamment du pourcentage, sont pris en charge comme les carcinomes neuroendocrines à petites cellules ; les séries publiées les plus importantes incluaient des cas avec seulement une constituante focale de carcinome à petites cellules³¹⁻³⁴. Par exemple, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aux États-Unis incluait les tumeurs contenant « toute composante à petites cellules dans la catégorie du carcinome à cellules non urothéliales »^{35,36}. Le diagnostic est défini par des critères morphologiques, mais la plupart des cas présentent une différenciation neuroendocrine par immunohistochimie. Les marqueurs immunohistochimiques les plus sensibles sont CD56 et la synaptophysine³⁷. TTF-1 est exprimé dans environ 50 % des cas et n'est donc pas un indicateur de métastase provenant du poumon^{38,39}. Dans les cas à morphologie purement à petites cellules, la possibilité d'une extension directe depuis un organe adjacent ou d'une métastase doit être exclue sur le plan clinique.

Enfin, certains carcinomes survenant dans la vessie ne présentent aucune différenciation spécifique ; lorsque la possibilité d'une métastase provenant d'un autre site est exclue, ils sont considérés comme des tumeurs primitives du tractus urinaire. Dans la classification 2004 de l'OMS, ces cas étaient inclus en tant que variantes du carcinome urothélial, mais étant donné que, par définition, ils ne comportent aucune différenciation urothéliale, ils doivent être classés dans la catégorie « Carcinome, le type ne peut être déterminé »¹⁷.

Sous-type/variante histologique

La classification 2016 de l'OMS inclut plusieurs variantes morphologiques reconnues, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous¹⁶. En raison de la variation morphologique remarquable du carcinome urothélial, de nombreuses variantes histologiques ont été décrites dans la littérature^{40,41}. Elles n'ont pas toutes été incluses dans la classification 2016 de l'OMS. En général, les variantes qui ont été reconnues spécifiquement appartiennent à trois catégories globales. Les variantes présentant une morphologie faussement anodine, comme la variante imbriquée, peuvent être diagnostiquées incorrectement comme des tumeurs bénignes ou jugées de bas grade, bien que leur comportement soit identique à celui des tumeurs de haut grade. La deuxième catégorie comporte les tumeurs dont la morphologie ressemble à celle d'autres tumeurs. Les variantes tumorales ayant une implication pronostique ou thérapeutique significative constituent la troisième catégorie.

L'importance des variantes histologiques dans les décisions thérapeutiques fait de plus en plus l'objet d'une attention clinique^{42,43}. Certaines variantes ont été mises en évidence en raison de la fréquence élevée de classification à un stade inférieur au stade réel lorsqu'elles sont observées dans des spécimens de biopsie et de RTUV, tel que décrit dans l'ensemble de données portant sur les spécimens de biopsie et de résection transurétrale du carcinome des voies urinaires de l'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)^{1,44}. De plus en plus d'algorithmes thérapeutiques intègrent désormais les variantes histologiques comme facteur significatif⁴⁵.

Il existe différents niveaux de preuves de la signification pronostique indépendante des diverses variantes : certaines variantes n'ont aucune signification clinique, mais sont importantes pour le

diagnostic (type imbriqué, microkystique, etc.), pour d'autres variantes, il n'y a aucune donnée à l'appui, alors que pour d'autres encore, il existe des données indiquant une signification pronostique (p. ex. micropapillaire, plasmacytoïde, sarcomatoïde). Plutôt que d'exiger le signalement de certains sous-types (ceux pour lesquels il existe des données à l'appui) et pas d'autres (ceux pour lesquels on ne dispose pas de données), il a été jugé préférable que la catégorie tout entière soit un élément requis.

Il est préconisé de noter le pourcentage des variantes histologiques présentes, comme recommandé dans la monographie 2016 de l'OMS. Les données à l'appui de cette recommandation sont très limitées et uniquement disponibles pour certaines variantes (micropapillaire, sarcomatoïde, lympho-épithélial), avec une différenciation divergente (glandulaire, épidermoïde). Il n'existe pas non plus suffisamment de données pour définir la proportion de chaque variante particulière nécessaire à sa signification clinique. Étant donné le manque de données, si une variante histologique est identifiée, elle doit être signalée et son pourcentage relatif approximatif dans la tumeur doit être noté. Pour les cas présentant plus d'une variante, il est recommandé de documenter le pourcentage de chacune.

Classification OMS des tumeurs des voies urothéliales^{a16}

Descripteur	Codes CIM-O
Tumeurs urothéliales	
<i>Carcinome urothélial infiltrant</i>	8120/3
Imbriqué, y compris de grande taille	
Microkystique	
Micropapillaire	8131/3
Lympho-épithélial	8082/3
Plasmacytoïde/à cellules en bague à chaton/diffus	
Sarcomatoïde	8122/3
À cellules géantes	8031/3
Peu différencié	8020/3
Riche en lipides	
À cellules claires	
<i>Lésions urothéliales non invasives</i>	
Carcinome urothélial in situ	8120/2
Carcinome urothélial papillaire non invasif de bas grade	8130/2
Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade	8130/2
Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin	8130/1
Papillome urothélial	8120/0
Papillome urothélial inversé	8121/0
Prolifération urothéliale de potentiel malin incertain	
Dysplasie urothéliale	
Tumeurs épidermoïdes	
Carcinome épidermoïde pur	8070/3
Carcinome verruqueux	8051/3
Papillome épidermoïde	8052/0
Tumeurs glandulaires	
Adénocarcinome, SAI	8140/3

De type intestinal	8144/3
Mucineux	8480/3
Mixte	8140/3
Adénome villositaire	8261/0
Carcinome de l'ouraque	8010/3
Tumeurs de type müllerien	
Carcinome à cellules claires	8310/3
Carcinome endométrioïde	8380/3
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	8041/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Tumeur neuroendocrine bien différenciée	8240/3
Paragangliome ^b	8693/1

a Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes, /1 pour les comportements non spécifiés, à la limite de la malignité ou incertains, /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III et /3 pour les tumeurs malignes.

b Le paragangliome n'est pas une tumeur d'origine épithéliale.

© OMS/Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

 Retour

Remarque 10 – Carcinome non invasif (requis)

Justification/preuves

La majorité des résections chirurgicales des tumeurs de la vessie sont réalisées dans les cas de carcinome invasif ; toutefois, les patients atteints d'un carcinome in situ qui subissent un échec de thérapie intravésicale sont en général également pris en charge par cystectomie⁴⁶. En outre, cette intervention est recommandée pour les patients présentant un carcinome papillaire de haut grade récurrent réfractaire au BCG ou subissant une récurrence après avoir terminé un traitement d'entretien par BCG⁴⁶. Une cystectomie peut également être indiquée dans le cas de patients qui ne tolèrent pas le BCG. Certains patients peuvent avoir une tumeur papillaire non invasive mais très étendue, au point de nécessiter une cystectomie. Dans ces cas, cette catégorie représente la tumeur qui a constitué l'indication pour l'intervention en question.

Il est parfois important de documenter le carcinome non invasif qui peut être présent chez les patients subissant une cystectomie pour carcinome invasif. Dans une vaste série de cystectomies, un carcinome in situ concomitant a été observé dans 19 à 54 % des cas, et la plupart des études se situent dans la région supérieure de cette plage⁴⁷⁻⁵⁰. La présence de carcinome urothélial in situ dans ces cas a été associée à un risque accru de récurrence dans un nombre limité d'études⁵¹. Cependant, pour la majorité des rapports, le carcinome in situ n'était pas associé à la récurrence ou à la survie spécifique au cancer^{48,49,52,53}. Dans une méta-analyse de 13 185 patients subissant une cystectomie radicale, la présence d'un carcinome in situ ne constituait pas un facteur de risque significatif de récurrence ultérieure au niveau des voies urinaires supérieures¹⁰. De même, la plupart des rapports n'ont pas identifié d'association entre le carcinome in situ de la vessie et la probabilité de récurrence

au niveau de l'urètre, par opposition à l'atteinte de la prostate par un carcinome in situ, qui constitue un facteur de risque de récurrence majeur au niveau de l'urètre chez l'homme¹¹⁻¹³.

↑ Retour

Remarque 11 – Lésions épithéliales associées (recommandé)

Justification/preuves

Diverses lésions néoplasiques qui n'atteignent pas le niveau de carcinome sont reconnues dans les voies urinaires. Celles-ci comprennent des lésions papillaires telles que le papillome urothélial, la tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin et le papillome urothélial inversé. De même, des lésions planes telles que la dysplasie urothéliale, la métaplasie épidermoïde kératinisante associée à une dysplasie et la métaplasie intestinale associée à une dysplasie peuvent être observées. Leur identification peut avoir des implications pour le diagnostic (p. ex. la présence de métaplasie épidermoïde kératinisante associée à une dysplasie appuie un diagnostic de carcinome épidermoïde primitif), mais ces lésions n'ont pas de signification pronostique ou clinique reconnue. Par souci d'exhaustivité, il peut être utile de signaler ces lésions, mais elles ne sont pas considérées comme un élément requis dans le contexte du diagnostic du carcinome.

↑ Retour

Remarque 12 – Grade histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La détermination du grade histologique des tumeurs urothéliales se fait idéalement en deux catégories, celles des tumeurs papillaires non invasives et des carcinomes invasifs. Dans le cas des tumeurs papillaires non invasives, la classification 2016 de l'OMS reste la même que celle de 2004 et recommande toujours le système de détermination du grade proposé initialement par l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en 1997⁵⁴. Ce système est maintenant privilégié par pratiquement toutes les organisations principales de pathologie et d'urologie^{2,4}.

Il s'agit d'un système à trois niveaux, dans lequel la catégorie la plus basse de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin est considérée comme représentant une tumeur sans capacité d'invasion ou de métastase, donc comme une tumeur bénigne⁵⁵. Cette lésion représente jusqu'à un tiers des tumeurs papillaires non invasives nouvellement diagnostiquées. Les tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin ne sont pas signalées à l'aide de cet ensemble de données. Il s'agit néanmoins d'un diagnostic important qui indique un risque accru de développer d'autres tumeurs dans les voies urinaires.

L'hétérogénéité du grade n'est pas rare dans le carcinome urothélial papillaire et a été signalée dans près de 32 % des cas^{55,56}. À l'heure actuelle, il est recommandé d'attribuer le grade tumoral en fonction du grade le plus élevé présent. Certains auteurs ont recommandé de considérer une tumeur comme de bas grade si la composante de haut grade représente moins de 5 % du volume de la tumeur^{55,57}. En utilisant le système de détermination du grade de l'OMS de 1999, Billis et coll. ont

constaté que les tumeurs de grade 3 pur infiltraient plus souvent le muscle que les tumeurs de grade mixte 2 et 3⁵⁶. Ils ont également rapporté que les tumeurs de grade 1 pur étaient invasives dans 25 % des cas, par rapport à 66 % des tumeurs de grade 1 prédominant avec une composante de grade 2⁵⁶. Les pourcentages de chaque grade dans les cas mixtes n'ont pas été signalés. Dans une autre étude, Cheng et coll. ont examiné l'hétérogénéité du grade des tumeurs papillaires non invasives à l'aide du système de détermination du grade de 1998 de l'ISUP⁵⁵. Les tumeurs étaient évaluées selon les grades prédominant et secondaire, en ignorant la composante secondaire si elle représentait moins de 5 %⁵⁵. Dans cette étude, le pire des grades, le grade prédominant et le grade moyen étaient tous des facteurs prédictifs de la progression⁵⁵. Le taux de progression était plus élevé pour les tumeurs de haut grade pur (> 95 % de haut grade) que dans le cas des tumeurs mixtes de haut et bas grade (5 à 95 % de haut grade)⁵⁵. Dans une autre étude, des tumeurs présentant moins de 10 % d'histologie de haut grade (5 % des cas) ont été comparées avec des tumeurs de bas grade et de haut grade⁵⁸. La survie sans progression et la survie spécifique au cancer des cas mixtes étaient comparables à celles des tumeurs de bas grade et significativement plus favorables que dans les cas de haut grade⁵⁸. Les données limitées ne permettent pas de faire une recommandation définitive sur le signalement des cas comportant un faible volume de tumeur de haut grade ou de déterminer le pourcentage de tumeur de haut grade nécessaire pour indiquer un pronostic significativement plus défavorable. L'International Consultation on Urologic Disease recommande de ne pas appliquer de pourcentage arbitraire de tumeur de haut grade lors de l'attribution du grade². La classification 2016 de l'OMS préconise de classer le grade selon la composante de grade le plus élevé et reconnaît le manque de certitude dans l'approche des cas comportant une faible proportion de tumeur de haut grade. Elle indique qu'« il peut être prudent de signaler la proportion de tumeur de haut grade ».

Le système de détermination du grade de 1973 de l'OMS pour les tumeurs papillaires est encore utilisé dans de nombreuses régions, et certaines lignes directrices publiées recommandent spécifiquement de signaler à la fois le grade OMS actuel et celui de 1973^{4,46,59}, alors que d'autres laissent le choix à l'établissement d'inclure ou non le grade de 1973^{2,4,16}. Une discussion détaillée des arguments pour ou contre la classification 1973 de l'OMS ne s'inscrit pas dans le cadre des objectifs de ce commentaire. Le lecteur intéressé peut consulter ces discussions ailleurs^{2,4,59,60}. De nombreux articles basés sur le système 1973 de l'OMS documentent sa signification en tant que facteur prédictif des résultats cliniques du carcinome urothélial papillaire. Ils comprennent plusieurs études utilisant des données tirées d'essais cliniques de phase III. Les tableaux de risque actuels de l'European Organisation for Treatment and Research of Cancer (EORTC), élaborés avec les données provenant de huit essais cliniques de phase III, utilisent le système de détermination du grade de 1973 de l'OMS⁶¹. L'ensemble de données de l'ICCR suit l'approche de la classification 2016 de l'OMS, le grade 2016 de l'OMS étant un élément requis du rapport et les autres systèmes étant facultatifs.

La détermination du grade du carcinome urothélial invasif est un autre sujet de controverse. En Amérique du Nord, la vaste majorité des carcinomes urothéliaux invasifs sont diagnostiqués à un grade élevé, tandis que dans les études européennes, un pourcentage important de tumeurs invasives est classé au grade 2 voire au grade 1. À l'heure actuelle, il est généralement accepté que les tumeurs de grade 1 (OMS 1973), qui correspondent globalement aux tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin, n'ont aucun potentiel invasif⁶²⁻⁶⁴. Dans les études utilisant le système de détermination du grade de 1998 de l'ISUP/2004 de l'OMS, la grande majorité des tumeurs invasives sont de haut grade^{65,66}. La conclusion du groupe de pathologie de l'International

Consultation on Urologic Disease était que tous les carcinomes invasifs doivent être considérés comme de haut grade^{2,67}. Il a été noté que certaines variantes de carcinomes urothéliaux présentent des caractéristiques cytologiques de bas grade, comme la variante imbriquée, mais à stade égal, se comportent comme des carcinomes de haut grade classiques⁶⁸⁻⁷¹. Lorsqu'une variante histologique de ce type est observée, la tumeur doit être signalée comme de haut grade, malgré la cytologie anodine, afin de refléter le comportement biologique⁷². Toutefois, il est également apparent que de nombreux pathologistes ont déterminé le grade du carcinome urothélial invasif selon le système 1973 de l'OMS et d'autres systèmes, et ont démontré leur utilité pronostique^{61,63,73,74}. Conformément à la classification 2016 de l'OMS, nous recommandons de continuer à utiliser le système 2004 de l'OMS, tout en reconnaissant que la grande majorité des tumeurs sont de haut grade. Si un autre système est utilisé pour déterminer le grade des tumeurs invasives, cela doit être indiqué.

 [Retour](#)

Remarque 13 – Étendue microscopique de l'invasion (requis)

Justification/preuves

L'étendue de l'invasion constitue un critère essentiel dans la détermination du stade pathologique⁷⁵. Dans la plupart des cas, cette détermination est relativement simple, mais certaines situations particulières méritent d'être mentionnées. Plusieurs documents offrant des lignes directrices concernant l'évaluation macroscopique et l'échantillonnage optimaux des spécimens de cystectomie radicale ont été publiés^{3,76,77}.

Dans les séries contemporaines portant sur la cystectomie, aucune tumeur résiduelle n'est identifiée dans 5 à 20 % des spécimens de cystectomie radicale⁷⁸⁻⁸¹. Il est probable que cette fréquence continuera d'augmenter, car les tumeurs de stade T1 sont de plus en plus souvent traitées par cystectomie radicale et l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante est croissante. Dans la majorité des cas, le site d'une RTUV antérieure est évident au niveau macroscopique, et cette région peut être soumise dans son intégralité pour examen microscopique (ou faire l'objet d'un échantillonnage intensif si de grande taille). Lorsqu'aucune lésion n'est apparente au niveau macroscopique, les informations cliniques, y compris les observations radiologiques, peuvent être utiles en vue de guider l'échantillonnage. Des foyers de carcinome in situ peuvent être identifiés par échantillonnage de lésions de la muqueuse, comme un érythème, ou dans des échantillons aléatoires de muqueuse d'aspect normal. Pour autant que le site de RTUV antérieure soit identifié au niveau macroscopique, ces cas peuvent être décrits comme « aucune tumeur résiduelle » sans devoir réaliser d'échantillonnage intensif de tissu vésical d'aspect normal.

À première vue, la détermination de l'invasion des tissus adipeux péri-vésicaux peut sembler relativement simple. Cependant, à la différence du côlon, la jonction entre les muscles de la couche longitudinale et les tissus adipeux péri-vésicaux n'est pas bien définie. Des tissus adipeux sont présents dans l'ensemble de la paroi vésicale et, au niveau de l'aspect en profondeur de la couche longitudinale, cela se traduit par des faisceaux musculaires séparés de façon aléatoire, dont la démarcation est peu claire⁸². Ananthanarayanan et collègues ont mis en évidence le manque de concordance entre les pathologistes dans la définition de l'extension dans les tissus adipeux péri-

vésicaux⁸³. Nous n'avons pas connaissance d'une définition validée par des données concernant les résultats cliniques qui permette de faire une recommandation. Il est possible que cette variabilité explique en partie la divergence concernant les différences pronostiques entre les tumeurs pT2b et pT3a dans divers rapports. Certains rapports n'ont pas noté de différence significative entre les carcinomes pT2b et pT3a^{84,85}, tandis que d'autres ont fait état d'une différence significative⁸⁶. Toutefois, une distinction significative est uniformément observée entre les tumeurs pT3a et pT3b^{84,85,87}. Dans de nombreuses grandes séries de cystectomies, les données comparent les tumeurs pT2 et pT3 sans les subdiviser^{48,49,81}.

L'invasion des structures adjacentes constitue une maladie de stade pT4 et il est important de documenter cette situation. L'atteinte de la prostate représente un groupe unique, car l'invasion peut se produire selon deux voies : invasion directe par une tumeur invasive située dans la vessie ou invasion par une tumeur in situ localisée dans l'urètre prostatique et/ou dans les canaux prostatiques. La signification de ce phénomène est discutée en détail dans la **Remarque 21 – DÉTERMINATION DU STADE PATHOLOGIQUE**.

Les carcinomes survenant dans les diverticules constituent moins de 2 % des cas de carcinome urothélial de la vessie⁸⁸. Cependant, l'urothélium des diverticules présente un risque significativement plus élevé de carcinome par rapport à celui de la vessie. La majorité des carcinomes qui apparaissent dans les diverticules sont des carcinomes urothéliaux, mais tous les types histologiques peuvent y être observés⁸⁹. Dans la plupart des séries, le carcinome épidermoïde est plus courant à ce site que dans la vessie même^{88,90}. Chez l'adulte, la majorité des diverticules sont acquis et, par définition, ne comportent pas de couche longitudinale, ce qui fait qu'il n'existe pas de tumeurs pT2 provenant des diverticules. Les carcinomes invasifs sont classés uniquement aux stades pT1, pT3a ou pT3b⁹¹. Il convient de noter que les diverticules acquis présentent habituellement des fibres de musculature muqueuse, qui peuvent être hypertrophiques et ne doivent pas être confondues avec la couche longitudinale⁹². Un article signale qu'une musculature muqueuse hypertrophique est observée dans 59 % des diverticules réséqués pour carcinome⁹³. Les carcinomes survenant dans les diverticules peuvent être traités par diverticulectomie ou par cystectomie partielle ou radicale^{91,94}.

↑ Retour

Remarque 14 – Réponse au traitement pré-opératoire (recommandé)

Justification/preuves

La chimiothérapie néo-adjuvante est couramment utilisée dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de cancer de la vessie à haut risque avant la cystectomie^{35,95}. Dans les lignes directrices de 2013 de l'European Association of Urology (EAU), la chimiothérapie néo-adjuvante est « recommandée pour le cancer de la vessie de stade T2-T4a cN0 M0 et doit toujours consister en un traitement d'association à base de cisplatine »⁹⁵. C'est une recommandation de « grade A »⁹⁵.

Au moment de la cystectomie, les patients traités par chimiothérapie néo-adjuvante bénéficient souvent d'une réduction du stade et peuvent avoir un stade pT0. Cette observation a été associée à

une amélioration de la survie⁹⁶⁻⁹⁹. Un stade pT0 après une RTUV est également associé à une survie significativement plus favorable, mais le stade pT0 est plus fréquent chez les patients recevant une chimiothérapie néo-adjuvante⁹⁸.

L'amélioration de la survie suite à une chimiothérapie néo-adjuvante a également été étudiée pour certains types histologiques particuliers et les résultats sont similaires en général¹⁰⁰.

Toutefois, il existe peu de données concernant les changements morphologiques dans la tumeur même après une chimiothérapie néo-adjuvante et l'importance éventuelle de ces changements. Fleischmann et coll. ont élaboré un « grade de régression tumorale » en comparant la tumeur du spécimen de RTUV et la tumeur résiduelle dans le spécimen de cystectomie après une chimiothérapie néo-adjuvante¹⁰¹. Le grade reposait sur la quantité de tumeur résiduelle par rapport à la taille de la cicatrice au site de la RTUV. Trois grades ont été attribués : TRG1 – aucune tumeur résiduelle identifiable (réponse complète), TRG2 – tumeur résiduelle occupant < 50 % de la zone de fibrose et TRG3 – tumeur résiduelle envahissant ou occupant ≥ 50 % de la zone fibrotique. Le grade de régression tumorale était en corrélation avec la survie globale. Cette étude est limitée par le petit nombre de cas et par plusieurs autres problèmes, mais c'est l'une des premières tentatives pour obtenir une mesure de la réponse. Il convient de mentionner que les résultats cliniques du groupe TRG2 étaient meilleurs que ceux du groupe TRG3.

↑ Retour

Remarque 15 – Invasion lymphovasculaire (requis)

Justification/preuves

Les données concernant l'invasion lymphovasculaire (ILV) dans le carcinome urothélial de la vessie continuent de s'accumuler, et de très vastes études ont été publiées^{9,48,50,53,102,103}. Elles ont inclus de très grandes études multi-institutionnelles (p. ex. Kluth et coll.⁴⁸), des essais cliniques de phase 3 (von Rundstedt et coll.¹⁰³ – SWOG4B951/NCT00005047) et des études portant sur la création de scores pronostiques (Eisenberg et coll.⁹ – score SPARC). Dans toutes ces études, l'ILV s'est avérée être un facteur prédictif indépendant significatif des résultats cliniques. Par conséquent, cet élément est requis.

↑ Retour

Remarque 16 – État des marges (requis)

Justification/preuves

L'évaluation de l'état des marges chirurgicales est un élément essentiel de l'examen des spécimens de résection pour la plupart des domaines d'oncologie chirurgicale. La signification pronostique de cette observation dans les spécimens de résection du carcinome de la vessie est variable dans les études publiées jusqu'ici. L'évaluation des marges chirurgicales au niveau macroscopique a pour objectif principal de s'assurer que des sections de tissus sont prélevées aux emplacements les plus

susceptibles de présenter une atteinte confirmée sur le plan histologique. Dans les cas où l'examen macroscopique suggère la présence d'une marge chirurgicale positive, mais que les sections histologiques ne confirment pas cette suspicion, il peut être approprié de soumettre des sections supplémentaires. Il est nécessaire de confirmer l'état des marges au niveau microscopique, car la réponse stromale à une tumeur invasive ou à une RTUV antérieure peut ressembler à une marge positive. Plusieurs études ont indiqué que des marges chirurgicales positives étaient présentes dans 4 à 15 % des spécimens de cystectomie radicale^{48,104-108}. Les marges positives sont généralement classées dans l'une de trois catégories : urètre, uretère et tissus mous. Les marges de l'urètre et de l'uretère peuvent présenter un carcinome in situ et/ou un carcinome invasif. Les marges de l'uretère sont souvent évaluées sur coupes congelées, et les marges de l'urètre le sont dans une moindre mesure. Pour cette raison, dans la plupart des études portant sur les spécimens de cystectomie, les marges positives sont plus fréquemment observées au niveau des tissus mous, suivies de l'urètre et de l'uretère¹⁰⁶.

Les marges chirurgicales positives dans les tissus mous sont un facteur prédictif indépendant de risque accru de récurrence et de réduction de la survie spécifique au cancer^{48,53,106,107,109,110}. Dans une étude multi-institutionnelle cas/témoins, Neuzillet et coll. (2013) ont observé un taux de récurrence significativement plus élevé et une survie spécifique au cancer réduite chez les patients présentant des marges chirurgicales positives dans l'urètre et les tissus mous, mais pas dans l'uretère¹⁰⁶. Par analyse multivariée, les marges chirurgicales dans l'urètre et les tissus mous restaient significatives pour la récurrence, tandis que seules les marges chirurgicales dans les tissus mous étaient significatives pour la survie spécifique au cancer. Il a également été signalé que les patients présentant des marges chirurgicales positives dans les tissus mous (ainsi que des ganglions lymphatiques positifs) bénéficiaient davantage de la chimiothérapie adjuvante que les autres patients¹¹¹.

Les marges dans l'uretère sont généralement examinées sur sections congelées au moment de la cystectomie. L'interprétation des sections congelées est fiable et le taux de faux positifs et de faux négatifs est extrêmement bas. Plusieurs études ont évalué l'utilité des sections congelées de routine, avec diverses conclusions. Dans une série importante, une atteinte de l'uretère par un carcinome in situ est présente dans près de 9 % des cas¹¹²⁻¹¹⁴. La plupart des cas d'atteinte de l'uretère correspondent à un carcinome in situ de la vessie, ce qui incite certains à ne recommander de réaliser des sections congelées que dans ces cas uniquement^{113,115,116}, alors que d'autres recommandent de ne pas réaliser de sections congelées de routine en général^{112,117,118}.

Globalement, jusqu'à 13 % de ces patients subissent une récurrence dans l'uretère¹¹², tandis que la plupart des études signalent un taux de récurrence de 4 à 6 % dans le tractus supérieur^{10,114} ainsi qu'un taux de récurrence de moins de 1 % au niveau de l'anastomose urétéro-iléale dans le cas du carcinome invasif¹¹³. La récurrence est significativement plus fréquente chez les patients présentant une atteinte documentée de l'uretère^{10,112-114}. Ce risque accru persiste, mais est réduit, si une marge négative est ensuite obtenue sur sections congelées^{114,119}. Ce dernier cas peut être en partie lié aux lésions « en plaques » qui peuvent être présentes chez près de 4,8 % des patients^{118,120}.

Bien que les marges urétrales soient positives dans près de 10 % des cas, les sections congelées sont moins souvent réalisées pour le contrôle des marges^{116,121,122}. Elles sont utilisées le plus souvent dans le cadre des détournements orthotopiques et/ou lorsque l'atteinte de l'urètre prostatique a été documentée. Les patients présentant des marges urétrales positives ont un risque accru de subir une récurrence dans l'urètre. Des données limitées suggèrent que la documentation d'une marge urétrale négative dans une section congelée est associée à un faible taux de récurrence dans

l'urètre¹²¹.

Lors de la détermination de l'état des marges chirurgicales, si le cas présente à la fois un carcinome invasif et un carcinome in situ, il convient de sélectionner « carcinome invasif ». Si une tumeur de bas grade ou un carcinome in situ est observé à la marge, cela doit être signalé.

↑ Retour

Remarque 17 – Statut ganglionnaire régional (requis et recommandé)

Justification/preuves

L'excision des ganglions lymphatiques est une intervention de routine réalisée au moment d'une cystectomie radicale pour un cancer de la vessie. Au cours des dix dernières années, la littérature à ce sujet a connu une expansion considérable et les articles ont porté notamment sur l'étendue optimale de l'excision des ganglions lymphatiques, la signification du nombre de ganglions examinés et la proportion de ganglions positifs (densité ganglionnaire) dans les cas métastatiques.

Un certain nombre d'études ont évalué l'importance de l'extension extraganglionnaire dans les cas présentant des métastases ganglionnaires. La majorité de ces études ont rapporté que l'extension extraganglionnaire était associée à une survie spécifique au cancer moins favorable¹²³⁻¹²⁶, mais cela n'était pas toujours le cas¹²⁷. Dans une étude multi-institutionnelle de 748 patients atteints de métastases ganglionnaires, l'extension extraganglionnaire était présente dans 50 % des cas¹²⁶. Par analyse multivariée, la présence d'une extension extraganglionnaire était le facteur prédictif indépendant le plus significatif de récurrence et de mortalité spécifique au cancer¹²⁶.

↑ Retour

Remarque 18 – Pathologies concomitantes (recommandé)

Justification/preuves

Une vaste gamme de changements non néoplasiques peut être observée dans les spécimens de cystectomie radicale. Il peut s'agir de changements dans la vessie ainsi que dans d'autres organes qui sont souvent prélevés dans le cadre d'une cystectomie radicale (prostate et vésicules séminales, utérus et col de l'utérus avec ou sans trompes de Fallope et ovaires). Pour la vessie, les altérations telles que la métaplasie épidermoïde kératinisante et la métaplasie intestinale peuvent être pertinentes dans les cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome, mais ces observations ne sont généralement pas essentielles, et cet élément n'est donc pas requis.

Toutefois, une pathologie significative dans d'autres organes doit être signalée. Le sujet du carcinome urothélial dans l'urètre et la prostate est discuté en détail dans la section portant sur la détermination du stade. L'adénocarcinome de la prostate est une observation fortuite fréquente dans les spécimens de cystoprostatectomie¹²⁸. Lorsque tel est le cas, l'ensemble de données pour la prostatectomie doit être inséré dans le rapport de pathologie et rempli en conséquence.

↑ Retour

Remarque 19 – Études connexes (recommandé)

Justification/preuves

À l'heure actuelle, aucune étude connexe n'est recommandée pour l'évaluation routinière du carcinome urothélial. Lorsque l'immunohistochimie est utilisée pour le diagnostic d'un cas, il convient de consigner ces informations dans la présente section.

↑ Retour

Remarque 20 – Métastases à distance confirmées au niveau histologique (requis)

Justification/preuves

Chez certains patients, certaines métastases sont confirmées au niveau histologique. Lorsque cela est connu, le rapport doit inclure les informations pertinentes. Il est utile de préciser dans le rapport l'identifiant de pathologie correspondant en référence aux métastases.

Dans la 8^e édition du manuel de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM¹²⁹, la catégorie M a été révisée. Le stade M1 est maintenant subdivisé en M1a dans le cas des métastases à distance qui se limitent aux ganglions lymphatiques au-delà des ganglions iliaques communs et M1b pour les métastases non ganglionnaires.

↑ Retour

Remarque 21 – Détermination du stade pathologique (requis)

Justification/preuves

Le stade pathologique reste le paramètre pronostique le plus important chez les patients traités par cystectomie radicale. Dans les sections précédentes, nous avons abordé plusieurs questions liées à la détermination du stade pathologique, portant notamment sur l'absence de tumeur résiduelle dans un spécimen de cystectomie (Étendue de l'invasion), la distinction entre les tumeurs pT2b et pT3a (Étendue de l'invasion) et l'importance de divers paramètres concernant les ganglions lymphatiques (Statut ganglionnaire régional).

Une question notable qui n'a pas encore été discutée en détail est l'attribution d'un stade pathologique dans les cas où l'urètre prostatique et la glande prostatique sont atteints dans les spécimens de cystoprostatectomie. Il est reconnu depuis longtemps que l'urètre prostatique est parfois atteint chez les patients souffrant d'un cancer de la vessie^{130,131}. Dans les séries contemporaines de cystoprostatectomies, une atteinte de l'urètre prostatique avec ou sans atteinte de la prostate même est signalée chez 16 à 48 % des patients^{128,132-134}. Pagano et coll. ont rapporté que l'atteinte de la prostate dans les cas de ce type pouvait être classée comme contiguë ou non

contiguë, la dernière présentant un pronostic sensiblement plus favorable¹³⁵. Des résultats comparables ont été signalés par d'autres¹³⁶⁻¹⁴⁰.

Le stroma prostatique peut être envahi par deux mécanismes distincts. Le premier est l'extension directe (transmurale) du cancer de la vessie invasif dans le stroma prostatique. Un deuxième mécanisme est l'extension d'un carcinome urothélial in situ dans l'urètre prostatique et/ou dans les canaux prostatiques, suivie par l'invasion du stroma prostatique. Certaines données indiquent que le pronostic de ces deux groupes peut être significativement différent et que le premier groupe présente un pronostic notablement moins favorable^{135,137,139,140}. Il est donc essentiel de déterminer le mécanisme par lequel la prostate est atteinte pour l'attribution du stade pathologique. Le système TNM actuel a clarifié la détermination du stade en cas d'atteinte de la prostate¹²⁹. Lorsqu'il y a une extension directe d'une tumeur invasive dans la prostate, le stade pT4a est attribué. Dans les cas où un carcinome in situ se propage à l'urètre prostatique et/ou aux canaux prostatiques, le stade est déterminé en suivant le système de stadification de l'urètre^{139,140}. Selon cette approche, l'invasion du stroma prostatique serait classée comme pT2¹²⁹.

Références

- 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, Chevillet 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-Amisah 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, Roupert 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, Lebre 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, deVere 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, Coiu 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, Joual 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.