

## **Âmbito**

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de amostras de cistectomia, cistoprostatectomia ou diverticulectomia de doentes com carcinoma da bexiga. O protocolo aplica-se a carcinomas primários (não invasivos e invasivos), com ou sem lesões epiteliais associadas. Os tumores uroteliais diagnosticados como papiloma ou neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno não são carcinomas e este conjunto de dados não se aplica a esses diagnósticos. As amostras de biopsias e ressecção transuretral são abordadas num conjunto de dados separado.

## **Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

O conhecimento de quaisquer antecedentes relevantes é fundamental no diagnóstico exato de tumores do trato urinário.<sup>1-4</sup> Isto pode ser relevante para o diagnóstico específico que está a ser considerado. Este é um item recomendado e não obrigatório, uma vez que o fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico de uma amostra. Doentes com antecedentes de neoplasia urotelial apresentam um risco de tumores uroteliais em todo o trato urinário, o que pode ser informativo na interpretação de amostras colhidas posteriormente. Os tumores uroteliais da bexiga e do trato superior podem ter sido tratados com terapêuticas tais como bacilos de Calmette-Guerin (BCG), mitomicina C e outros. Estas terapêuticas podem estar associadas a alterações morfológicas que têm o potencial de levar a diagnósticos errados se o patologista não tiver conhecimento do tratamento anterior.<sup>5,6</sup> A radioterapia (da bexiga ou de órgãos adjacentes) pode estar associada a hiperplasia pseudocarcinomatosa, que pode ser incorretamente diagnosticada como carcinoma invasivo.<sup>7,8</sup> A quimioterapia neoadjuvante pode resultar numa resposta tumoral significativa e necessitar de avaliação macroscópica e microscópica muito cuidadosa em relação a tumor residual.

 **Retroceder**

## **Nota 2 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A documentação da intervenção específica realizada deve ser um componente padrão de qualquer relatório patológico. O conhecimento do procedimento é fundamental para gerir e elaborar corretamente o relatório de um caso. Em algumas ocasiões em que houve terapêutica anterior (p. ex., radioterapia de feixe externo para cancro da próstata) ou com um tumor invasivo de grande dimensão, a presença de determinados tecidos pode não ser imediatamente aparente apenas a partir da avaliação macroscópica.

 **Retroceder**

### **Nota 3 — Amostras adicionais submetidas (obrigatório)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

Se for feita a ressecção de tecidos adicionais, a documentação destes é uma parte necessária do relatório patológico.

 [Retroceder](#)

### **Nota 4 — Focalidade do tumor (recomendado)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

A multifocalidade é relativamente comum no carcinoma urotelial da bexiga. Isto pode incluir carcinoma invasivo associado a carcinomas papilares não invasivos ou tumores invasivos multifocais. A presença de carcinoma multifocal invasivo é um componente da pontuação SPARC para previsão do desfecho após cistectomia radical por cancro da bexiga.<sup>9</sup> Numa meta-análise de 13 185 doentes, a presença de doença multifocal foi um fator de risco importante para a subsequente recorrência no trato urinário superior.<sup>10</sup> Também se verificou que a multifocalidade era um fator de risco para recorrência uretral após cistectomia em alguns<sup>11,12</sup>, mas não em todos os relatórios.<sup>13</sup> Quando estiver presente mais de um tumor, é importante colher amostras de todos os tumores, pois podem existir diferenças significativas a nível histológico.<sup>14</sup>

 [Retroceder](#)

### **Nota 5 — Dimensão máxima do tumor (obrigatório e recomendado)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

Alguns estudos demonstraram que o diâmetro máximo do tumor residual no momento da cistectomia era um fator preditivo independente da recorrência e da sobrevivência específica do cancro. Num relatório, um diâmetro de tumor residual  $\geq 3$  cm foi um fator preditivo independente da sobrevivência específica do cancro.<sup>15</sup>

 [Retroceder](#)

### **Nota 6 — Local macroscópico do tumor (recomendado)**

#### **Razão/suporte baseado em evidências**

A localização do tumor é importante por várias razões, que incluem o diagnóstico e o estadiamento. Os tumores que surgem na cúpula vesical e na região da parede anterior da bexiga levantam a possibilidade de origem no úraco. A maioria dos casos de envolvimento secundário da bexiga é uma extensão direta a partir dos órgãos adjacentes. Em homens, é mais frequente na glândula prostática

e em mulheres no colo do útero e segmento uterino inferior. Em ambos os sexos, o adenocarcinoma colorretal é também um tumor a ter em consideração. Dependendo dos achados histológicos, estas possibilidades podem ser levantadas, pelo que o conhecimento da localização pode ser útil.

Para fins de estadiamento, a localização nas regiões da parede posterior e do colo vesical é particularmente relevante. É nesta área que os órgãos adjacentes estão mais frequentemente envolvidos (estádio pT4a). No caso de envolvimento da glândula prostática, pode ocorrer por invasão direta ou por doença *in situ* que envolva a uretra e, subsequentemente, a glândula prostática (ver **Nota 21 — ESTADIAMENTO PATOLÓGICO**). O conhecimento da localização do tumor pode ser útil para fazer esta distinção e atribuir o estágio patológico correto.

↑ Retroceder

## Nota 7 — Extensão macroscópica da invasão (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

O estadiamento do cancro da bexiga requer documentação da extensão macroscópica do tumor (especificamente para separação entre subestádios pT3a e pT3b). É igualmente importante para a determinação da adequação da colheita de amostras do tumor. Os locais de anteriores resseções transuretrais de tumores da bexiga (TURBT — transurethral resections of bladder tumours) aparecem tipicamente como áreas cicatriciais com fibrose e superfície da mucosa deprimida. Estão muitas vezes presentes calcificações. A nível macroscópico, o aspeto mimetiza tumor e a fibrose pode prolongar-se para dentro da gordura perivesical mimetizando um tumor pT3b. A correlação entre os achados macroscópicos e microscópicos é necessária para atribuir o estágio patológico com exatidão.

O envolvimento prostático pelo tumor pode ocorrer por invasão direta ou por envolvimento *in situ* da uretra com a subsequente invasão da glândula prostática. Estes dois mecanismos são estadiados de forma diferente, pelo que a avaliação macroscópica é fundamental para fazer a distinção. No caso de carcinomas invasivos localizados na direção da região do colo vesical, é importante submeter cortes de tecido que incluam o tumor invasivo e a glândula prostática adjacente. Além disso, os tumores invasivos situados posteriormente podem invadir diretamente as vesículas seminais, pelo que devem ser apresentados cortes de tecido, de modo a demonstrar a relação entre o carcinoma invasivo e as vesículas seminais.

No caso de tumores localizados na cúpula vesical, a avaliação macroscópica pode ser importante para distinguir tumores com origem no úraco e na própria bexiga. O atual sistema de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>16</sup> inclui os tumores do úraco como uma categoria separada, independentemente do tipo histológico do tumor. Apesar de a maioria dos tumores do úraco serem adenocarcinomas, todos os outros tipos histológicos são representados e um carcinoma urotelial na área da cúpula vesical pode também ter origem no úraco.

↑ Retroceder

## Nota 8 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Isto é particularmente importante se surgir a necessidade de análise interna ou externa. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco para poder fornecer uma opinião especializada informada. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise.

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos.

A identificação dos blocos não é um elemento obrigatório dentro do relatório sinóptico, mas seria considerada como obrigatória no texto do relatório (é incluída mais frequentemente na secção de descrição macroscópica).

 **Retroceder**

## Nota 9 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A classificação da OMS de 2016 é utilizada para a atribuição de um tipo histológico do tumor.<sup>16</sup> Tal como na classificação da OMS de 2004<sup>17</sup>, um tumor é classificado como carcinoma urotelial se existir qualquer componente urotelial identificável, independentemente do quão pequeno é, incluindo o carcinoma *in situ* (CIS) urotelial. A única exceção a esta regra refere-se a casos com componente neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de grandes células) onde a classificação se situa na categoria de tumor neuroendócrino. Para os casos que são mistos, devem ser apresentados em relatório os outros elementos com uma percentagem estimada. No esquema anterior, isto seria gerido, colocando o outro componente no elemento do tipo histológico do tumor. Por exemplo, um tumor misto com 70% de carcinoma neuroendócrino de pequenas células e 30% de carcinoma urotelial seria apresentado no relatório, no tipo histológico do tumor, como *tumor neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células)* especificando, em seguida, em tipo histológico do tumor — Outro, especificar — *carcinoma urotelial (30%)*.

No caso de biopsias e TUR que contêm adenocarcinoma puro ou carcinoma de células escamosas puro, devem ser diagnosticados como tal. A avaliação subsequente de toda a lesão na amostra de cistectomia deve permitir a classificação definitiva. Não é invulgar que um tumor com diferenciação escamosa ou glandular pura na biopsia/TURBT demonstre representar um carcinoma urotelial com diferenciação escamosa ou glandular. É por este motivo que um diagnóstico definitivo de qualquer um deles deve ser feito com cuidado em material de biopsia ou TURBT.

A classificação da OMS de 2016 inclui agora carcinomas que surgem no úraco como categoria separada. São definidos como carcinomas que surgem de vestígios do úraco. Não é, em geral, possível diagnosticá-los em material de biopsia e TURBT exclusivamente com base nos achados morfológicos. Os critérios para o diagnóstico de carcinoma do úraco incluem localização na cúpula ou parede anterior da bexiga, epicentro na parede vesical ou tecido perivesical, ausência de metaplasia glandular/intestinal com cistite difusa fora da região da cúpula/parede anterior e ausência de um tumor primário conhecido noutra local.<sup>18</sup> A maioria (mais de 80%) dos carcinomas do úraco são adenocarcinomas, seguidos por carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas e carcinoma neuroendócrino de pequenas células. Caso se chegue a um diagnóstico de carcinoma do úraco, o tipo histológico deve ser especificado. Os adenocarcinomas do úraco são mais frequentemente mucinosos e podem ser sólidos ou quísticos. Também podem ocorrer outras variantes de adenocarcinoma, que incluem entérico e de células em anel de sinete. A OMS inclui uma categoria de “tumor quístico mucinoso de baixo potencial maligno.”<sup>16,19</sup> Não existem marcadores imuno-histoquímicos fiáveis para distinguir adenocarcinomas com origem no úraco de adenocarcinomas primários da própria bexiga ou de adenocarcinomas secundários de origem gastrointestinal.<sup>18-20</sup> O exame macroscópico é um importante parâmetro para fazer esta distinção na amostra de ressecção.

Igualmente nova na classificação da OMS de 2018 é a categoria de tumores Müllerianos. Para fins deste conjunto de dados, isto consiste principalmente no adenocarcinoma de células claras e, em raros exemplos, de carcinoma endometriode. Estes tumores são morfológicamente os mesmos que os respetivos equivalentes no trato genital feminino. São tumores raros e, na maior parte das vezes, quando o adenocarcinoma de células claras se apresenta como tumor da bexiga primário representa envolvimento secundário que se origina com maior frequência num divertículo uretral.<sup>21</sup> O diagnóstico requer, portanto, uma correlação clínica que suporte o diagnóstico como tumor da bexiga primário. O adenocarcinoma de células claras e o carcinoma endometriode podem igualmente ter origem em endometriose ou, raramente, Müllerianose.<sup>22-25</sup> O adenocarcinoma de células claras também tem de ser distinguido do carcinoma urotelial com diferenciação divergente com linhas Müllerianas, caso em que seria classificado como carcinoma urotelial.<sup>26</sup> Os marcadores, como p63, GATA3 e citoqueratina de alto peso molecular, não são expressos pelo adenocarcinoma de células claras e a expressão destes marcadores, mesmo na ausência de um componente urotelial reconhecível, seria sugestiva desta possibilidade.<sup>27</sup> Os adenocarcinomas de células claras de tipo Mülleriano têm um perfil imuno-histoquímico semelhante aos tumores primários do trato genital feminino e não é possível distinguir uma origem primária de uma secundária.<sup>24,28-30</sup>

A categoria de tumor neuroendócrino inclui carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinoma neuroendócrino de grandes células, tumor neuroendócrino bem diferenciado e paraganglioma. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é, de longe, o mais frequente destes tumores. Por definição, é uma neoplasia maligna com diferenciação neuroendócrina. Cerca de metade dos casos são puros e a outra metade corresponde a tumores mistos com outro componente, sendo o carcinoma urotelial o mais frequente. Em alguns casos, a amostra de biopsia/TURBT não inclui um componente neuroendócrino de pequenas células e só é descoberto na amostra de ressecção. Os casos com diferenciação mista são incluídos nesta categoria. Continua a haver alguma controvérsia relativamente à percentagem do componente neuroendócrino necessária para se classificar um tumor como carcinoma neuroendócrino. Do ponto de vista prático, casos com um componente de carcinoma neuroendócrino de pequenas células,

independentemente da quantidade, são tratados como carcinoma neuroendócrino de pequenas células, com a maior série na literatura a incluir casos com apenas um componente focal de carcinoma de pequenas células.<sup>31-34</sup> Por exemplo, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN — Rede Nacional Abrangente Contra o Câncer) inclui tumores com “qualquer componente de pequenas células” na categoria de carcinoma de células não uroteliais.<sup>35,36</sup> O diagnóstico é definido por critérios morfológicos, mas a maioria dos casos demonstra evidências de diferenciação neuroendócrina por imuno-histoquímica. Os marcadores imuno-histoquímicos mais sensíveis são o CD56 e a sinaptofisina.<sup>37</sup> O TTF-1 é expresso em cerca de 50% dos casos, pelo que não seria indicativo de metástase com origem pulmonar.<sup>38,39</sup> Em casos com morfologia pura de pequenas células, a possibilidade de disseminação direta a partir de um órgão adjacente ou de metástases tem de ser excluída clinicamente.

Por último, existem carcinomas com origem na bexiga que não têm diferenciação específica e que, baseado na exclusão de metástases de outro local, são considerados como carcinomas primários do trato urinário. Na classificação da OMS de 2004, estes foram incluídos como uma variante do carcinoma urotelial, mas, considerando que por definição não têm diferenciação urotelial, devem ser apresentados em relatório utilizando a categoria “carcinoma, impossível determinar o tipo”.<sup>17</sup>

### **Subtipo/variante histológica**

A classificação da OMS de 2016 inclui várias variantes morfológicas reconhecidas conforme descrito na tabela seguinte.<sup>16</sup> Como o carcinoma urotelial tem uma capacidade notável para variação morfológica, o número de variantes histológicas que foram descritas na literatura é extenso.<sup>40,41</sup> Na classificação da OMS de 2016, nem todas estas variantes são incluídas. Em geral, as variantes que foram especificamente reconhecidas pertencem a três categorias abrangentes. As variantes que têm uma morfologia pouco definida, tal como a variante em ninho, podem ser mal diagnosticadas como benignas ou consideradas como de baixo grau, apesar de o seu comportamento ser o mesmo que para tumores de alto grau. Na segunda categoria estão tumores que têm uma morfologia que mimetiza outros tumores. Por último, estão as variantes tumorais que têm implicações de prognóstico ou terapêuticas importantes.

A importância da variante histológica na tomada de decisões sobre o tratamento clínico tem recebido cada vez mais atenção clínica.<sup>42,43</sup> Foram destacadas algumas variantes devido à elevada frequência de subestadiamento quando presentes em amostras de biopsias ou TURBT, tal como abordado no conjunto de dados da International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR — Colaboração internacional para a elaboração de relatórios de cancro) para Carcinoma do trato urinário — amostras de biopsia e de ressecção transuretral.<sup>1,44</sup> Existe um número crescente de algoritmos terapêuticos que incorporam a variante histológica como fator importante.<sup>45</sup>

O nível de evidências para variantes específicas com informação de prognóstico independente varia da variante sem importância clínica, mas com importância para o diagnóstico (p. ex., em ninho, microquístico, etc.), a variante sem dados, a variante com dados que indicam que é importante para o prognóstico (p. ex., micropapilar, plasmacitoide, sarcomatoide). Em vez de tornar a apresentação em relatório de subtipos específicos obrigatória e a de outros subtipos que não têm dados como recomendada, considera-se mais adequado que toda a categoria seja um elemento obrigatório.

A apresentação em relatório da percentagem da variante histológica, quando presente, é recomendada, tal como consta da monografia da OMS de 2016. Os dados de suporte são muito limitados e só estão disponíveis para determinadas variantes (micropapilar, sarcomatoide, semelhante a linfopitelioma) com diferenciação divergente (glandular, escamoso). Os dados disponíveis também são insuficientes para definir quantidades específicas de cada variante específica, de modo a que seja clinicamente significativo. Dada a falta de dados, se a variante histológica for identificada, deve ser apresentada no relatório juntamente com a percentagem estimada aproximada do tumor para o qual está a ser elaborado o relatório. Para casos com mais de uma variante presente, recomenda-se que a percentagem de cada uma seja documentada.

## Classificação da OMS para tumores do trato urotelial<sup>a16</sup>

Descritor	Códigos ICD-0
<b>Tumores uroteliais</b>	
<i>Carcinoma urotelial de tipo infiltrativo</i>	8120/3
Em ninho, incluindo grande ninho	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Semelhante a linfopitelioma	8082/3
Plasmacitoide/célula em anel de sinete/difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Células gigantes	8031/3
Mal diferenciado	8020/3
Rico em lípidos	
Células claras	
<i>Lesões uroteliais não invasivas</i>	
Carcinoma urotelial <i>in situ</i>	8120/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, baixo grau	8130/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, alto grau	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferação urotelial de potencial maligno incerto	
Displasia urotelial	
<b>Neoplasias de células escamosas</b>	
Carcinoma de células escamosas puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma de células escamosas	8052/0
<b>Neoplasias glandulares</b>	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Misto	8140/3
Adenoma viloso	8261/0
<b>Carcinoma do úraco</b>	8010/3
<b>Tumores de tipo Mülleriano</b>	

Descritor	Códigos ICD-0
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometriode	8380/3
<b>Tumores neuroendócrinos</b>	
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	8041/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Tumor neuroendócrino bem diferenciado	8240/3
Paraganglioma <sup>b</sup>	8693/1

<sup>a</sup> Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado com /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma *in situ* e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

<sup>b</sup> O paraganglioma não é um tumor derivado do epitélio.

© WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) (OMS/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão

 **Retroceder**

## Nota 10 — Carcinoma não invasivo (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A maioria das ressecções cirúrgicas dos tumores da bexiga é realizada para carcinoma invasivo, contudo, doentes com carcinoma *in situ* cuja terapêutica intravesical não resulte são também normalmente tratados por cistectomia.<sup>46</sup> A cistectomia também é recomendada no caso de doentes com carcinomas papilares de alto grau recorrentes refratários ao BCG ou com recorrência após a realização da manutenção com BCG.<sup>46</sup> No caso de doentes que sejam intolerantes ao BCG, isto também pode ser uma indicação para cistectomia. Ocasionalmente, os doentes têm tumores papilares não invasivos tão grandes e extensos que a cistectomia também se torna uma necessidade. Nestes casos, esta categoria representará o tumor que era a indicação para o procedimento.

Para doentes submetidos a cistectomia para carcinoma invasivo, pode, por vezes, ser importante documentar carcinoma não invasivo, se presente. Numa série grande de cistectomia, o carcinoma *in situ* concomitante foi encontrado em 19% a 54% dos casos, em que a maioria da série se situava na extremidade mais elevada do intervalo.<sup>47-50</sup> Nestes casos, a presença de carcinoma urotelial *in situ* foi associada a um risco acrescido de recorrência num número de estudos limitado.<sup>51</sup> Contudo, na maioria dos relatórios, não se verificou que a presença de carcinoma *in situ* estivesse associada à recorrência ou à sobrevivência específica do cancro.<sup>48,49,52,53</sup> Numa meta-análise de 13 185 doentes submetidos a cistectomia radical, a presença de carcinoma *in situ* não foi um fator de risco significativo para recorrência posterior no trato superior.<sup>10</sup> De igual modo, na maioria dos relatórios não se verificou que o carcinoma *in situ* na bexiga estivesse associado a uma probabilidade mais elevada de recorrência uretral, ao contrário do envolvimento prostático pelo carcinoma *in situ*, que é um fator de risco importante da recorrência uretral em homens.<sup>11-13</sup>

 **Retroceder**

## **Nota 11 — Lesões epiteliais associadas (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

São reconhecidas no trato urinário várias lesões neoplásicas que não são carcinoma. Estas incluem lesões papilares, tais como papiloma urotelial, neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno e papiloma urotelial invertido. De igual modo, podem ser observadas lesões planas, como displasia urotelial, metaplasia escamosa com queratinização e displasia e metaplasia intestinal com displasia. A identificação destas lesões pode ter implicações no diagnóstico (p. ex., a presença de metaplasia escamosa com queratinização e displasia suporta o diagnóstico de carcinoma de células escamosas primário), mas não tem, de outra forma, prognóstico ou importância clínica comprovados conhecidos. Embora possa ser útil apresentar tais achados no relatório, para que seja mais completo, este não é considerado um elemento obrigatório no contexto do diagnóstico de carcinoma.

**↑ Retroceder**

## **Nota 12 — Grau histológico do tumor (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A classificação histológica dos tumores uroteliais é melhor considerada em duas categorias: tumores papilares não invasivos e carcinoma invasivo. No caso de tumores papilares não invasivos, a classificação da OMS de 2016 continua a ser a mesma que a classificação da OMS de 2004, mantendo a recomendação do sistema de classificação apresentado pela primeira vez em 1997 pela International Society of Urological Pathology (ISUP — Sociedade Internacional de Patologia Urológica).<sup>54</sup> Este sistema é agora recomendado por quase todas as principais instituições de patologia e urologia como o sistema de classificação preferido.<sup>2,4</sup>

Consiste num sistema de 3 camadas em que se considera que a categoria mais baixa de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno representa um tumor sem capacidade para invadir ou metastizar e é, como tal, considerado uma neoplasia benigna.<sup>55</sup> Esta lesão representa até um terço dos tumores papilares não invasivos recém-diagnosticados. Este conjunto de dados não é utilizado para a apresentação de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno em relatório. É, apesar disso, um diagnóstico significativo e indica um risco acrescido para o desenvolvimento de outras neoplasias do trato urinário.

A heterogeneidade dos graus não é rara no carcinoma urotelial papilar, sendo descrita em até 32% dos casos.<sup>55,56</sup> É atualmente recomendado que o grau do tumor se baseie no grau mais alto presente. Alguns autores recomendaram considerar um tumor como sendo de baixo grau se o componente de alto grau corresponder a menos de 5% do volume do tumor.<sup>55,57</sup> Utilizando o sistema de classificação da OMS de 1999, Billis *et al* descobriram que tumores puros de grau 3 invadem mais frequentemente o músculo do que tumores mistos com graus 2 e 3.<sup>56</sup> Também referiram que os tumores puros de grau 1 eram invasivos em 25% dos casos em comparação com 66% dos tumores

predominantemente de grau 1 com um componente de grau 2.<sup>56</sup> Não foram fornecidas percentagens específicas em casos de graus mistos. Noutro estudo, Cheng *et al* estudaram a heterogeneidade dos graus em neoplasias papilares não invasivas utilizando o sistema de classificação ISUP de 1998.<sup>55</sup> Os tumores foram avaliados com base nos graus predominantes e secundários, tendo os componentes secundários sido ignorados se inferiores a 5%.<sup>55</sup> No seu estudo, os graus pior, dominante e médio foram todos importantes fatores preditivos da progressão.<sup>55</sup> A progressão foi mais elevada em tumores puros de alto grau (alto grau > 95%) do que em tumores mistos de alto/baixo grau (5% a 95% de alto grau).<sup>55</sup> Noutro estudo, tumores com menos de 10% de grau histológico alto (5% dos casos) foram comparados com tumores de baixo e de alto graus.<sup>58</sup> A sobrevivência livre de progressão e específica do cancro foi semelhante para tumores de baixo grau e significativamente melhor do que para casos de alto grau.<sup>58</sup> Os dados limitados não permitem a confirmação definitiva relativamente à apresentação de casos em relatório com um pequeno volume de tumor de alto grau nem determinar qual a percentagem de tumor de alto grau necessária para indicar um prognóstico significativamente pior. A International Consultation on Urologic Disease (Consultoria Internacional sobre Doença Urológica) não recomenda a aplicação de uma percentagem arbitrária de tumor de alto grau a ignorar quando se atribui um grau.<sup>2</sup> A classificação da OMS de 2016 recomenda a classificação baseada no componente de grau mais elevado e reconhece a incerteza da abordagem dos casos com uma pequena proporção de tumor de alto grau. Indica que “pode ser prudente indicar a proporção da doença de alto grau”.

O sistema de classificação da OMS de 1973 para tumores papilares continua a ser utilizado em muitas regiões e algumas linhas de orientação publicadas recomendam especificamente a apresentação em relatório da classificação da OMS atual juntamente com a classificação de 1973<sup>4,46,59</sup>, enquanto outras sugerem que o grau de 1973 deve ser incluído por opção da instituição.<sup>2,4,16</sup> O fornecimento de argumentação detalhada a favor ou contra a classificação da OMS de 1973 não se encontra no âmbito desta observação. Os leitores interessados podem rever estas discussões noutros locais.<sup>2,4,59,60</sup> Existe literatura extensa sobre o sistema da OMS de 1973 que documenta a sua importância como fator preditivo do desfecho do carcinoma urotelial papilar. Isto inclui muitos estudos que utilizam material de ensaios clínicos de fase III. As atuais tabelas de risco da European Organisation for Treatment and Research of Cancer (EORTC — Organização Europeia para Tratamento e Investigação do Cancro), desenvolvidas a partir dos dados de 8 ensaios clínicos de fase III utilizam o sistema de classificação da OMS de 1973.<sup>61</sup> O conjunto de dados da ICCR segue a abordagem da classificação da OMS de 2016 com apresentação em relatório da classificação da OMS de 2016 como elemento obrigatório e a inclusão de outros sistemas de classificação como opcional.

A classificação do carcinoma urotelial invasivo é outra área de controvérsia. Na América do Norte, a vasta maioria dos carcinomas uroteliais invasivos tem sido diagnosticada como sendo de alto grau, em contraste com estudos europeus em que uma percentagem substancial dos tumores invasivos foi classificada como grau 2 ou mesmo grau 1. Atualmente, existe um consenso geral de que os tumores de grau 1 (OMS 1973), que correspondem maioritariamente à neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno, não têm capacidade invasiva.<sup>62-64</sup> Nos estudos que utilizam o sistema de classificação da ISUP de 1998/OMS de 2004, a grande maioria dos tumores invasivos é de alto grau.<sup>65,66</sup> O grupo de patologia International Consultation on Urologic Disease (Consultoria Internacional sobre Doença Urológica) concluiu que todos os carcinomas invasivos devem ser considerados como sendo de alto grau.<sup>2,67</sup> Foi salientado que existem variantes do carcinoma

urotelial com características citológicas de baixo grau, como a variante em ninho, que parecem comportar-se estágio a estágio, como o carcinoma de alto grau usual.<sup>68-71</sup> Quando uma variante histológica deste tipo está presente, e apesar da citologia indiferenciada, os tumores devem ser classificados como sendo de alto grau de modo a refletir o comportamento biológico.<sup>72</sup> Apesar disso, é igualmente evidente que muitos patologistas têm classificado os carcinomas uroteliais invasivos utilizando o sistema da OMS de 1973 e outros sistemas e demonstraram a sua importância para o prognóstico.<sup>61,63,73,74</sup> Recomendamos a abordagem da OMS de 2016 de continuar a classificar o carcinoma invasivo utilizando o sistema da OMS de 2004, reconhecendo, no entanto, que a grande maioria dos tumores será de alto grau. Se os tumores invasivos forem classificados utilizando um sistema de classificação alternativo, isto deve ser indicado no relatório.

↑ Retroceder

## Nota 13 — Extensão microscópica da invasão (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A determinação da extensão da invasão é a principal característica para a atribuição do estágio patológico.<sup>75</sup> Na maioria dos casos, esta determinação é relativamente simples, mas nalgumas situações suscita discussão específica. Existem várias publicações que fornecem linhas de orientação para o exame macroscópico e a colheita de amostras ideais para amostras de cistectomia radical.<sup>3,76,77</sup>

Em séries de cistectomia contemporâneas, não foi identificado tumor residual em 5% a 20% das amostras de cistectomia radical.<sup>78-81</sup> É provável que esta frequência continue a aumentar com o tratamento mais frequente de tumores T1 por cistectomia radical e com a utilização crescente de quimioterapia neoadjuvante. Na maioria dos casos, o local da TURBT anterior é evidente a nível macroscópico e esta área pode ser totalmente submetida a exame microscópico (ou, caso seja grande, a colheita extensa de amostras). Nos casos em que não existe lesão macroscópica aparente, as informações clínicas, incluindo os achados radiológicos, podem ser úteis na orientação da colheita de amostras. A colheita de amostras de áreas com lesões da mucosa, como eritema, pode identificar focos de carcinoma *in situ*, como também poderão fazê-lo amostras aleatórias de mucosa aparentemente normal. Desde que o local da TURBT anterior seja identificado microscopicamente, o caso pode ser apresentado no relatório como “sem tumor residual”, sem recurso a colheita extensa de amostras de tecido da bexiga normal a nível macroscópico.

A determinação da invasão da gordura perivesical parece ser, aparentemente, relativamente fácil. Contudo, ao contrário do cólon, a junção entre o músculo da camada muscular própria e a gordura perivesical não está bem definida. O tecido adiposo está presente em toda a parede da bexiga, originando normalmente, na face profunda da camada muscular própria, feixes musculares separados ao acaso que constituem uma demarcação mal formada.<sup>82</sup> Ananthanarayanan e colegas demonstraram a inconsistência entre especialistas em patologia urológica na definição da extensão para a gordura perivesical.<sup>83</sup> Não temos conhecimento de que tenha sido validada uma definição com dados do desfecho de modo a fornecer orientação. Pode ser que esta variabilidade explique, em parte, a variação nas diferenças de prognóstico entre os tumores pT2b e pT3a em diferentes

relatórios. Em alguns relatórios não se encontrou diferença significativa entre carcinomas pT2b e pT3a<sup>84,85</sup>, enquanto em outros foi detetada uma diferença significativa.<sup>86</sup> Foi consistentemente observada uma distinção significativa entre tumores pT3a e pT3b.<sup>84,85,87</sup> Em muitas das maiores séries de cistectomia, os dados comparam os tumores pT2 e pT3 sem os subdividir.<sup>48,49,81</sup>

A documentação da invasão em estruturas adjacentes representa doença pT4 e é importante documentar. O envolvimento da glândula prostática representa um grupo único em que a invasão pode ocorrer por duas vias: invasão direta pelo tumor invasivo a partir da bexiga ou invasão por doença *in situ* que envolva a uretra prostática e/ou os canais prostáticos. A importância deste facto é abordada em pormenor na **Nota 21 — ESTADIAMENTO PATOLÓGICO**.

O carcinoma com origem em divertículos representa menos de 2% dos carcinomas uroteliais da bexiga.<sup>88</sup> Sabe-se, no entanto, que o urotélio dos divertículos apresenta um risco significativamente mais elevado de desenvolvimento de carcinoma do que o urotélio da bexiga. A maioria dos carcinomas com origem nos divertículos corresponde a carcinoma urotelial, mas podem ocorrer todos os tipos histológicos.<sup>89</sup> Na maioria das séries, o carcinoma de células escamosas é mais frequente do que na própria bexiga.<sup>88,90</sup> A maioria dos divertículos em adultos é adquirida e não tem, por definição, uma camada muscular própria, pelo que não são tumores pT2. Os carcinomas invasivos são estadiados apenas em pT1, pT3a ou pT3b.<sup>91</sup> Deve notar-se que os divertículos adquiridos têm normalmente fibras da muscularis mucosae; estas fibras podem ser hipertróficas, mas não devem ser confundidas com a camada muscular própria.<sup>92</sup> Num relatório, foi encontrada muscularis mucosae hipertrófica em 59% dos divertículos ressecados devido a carcinoma.<sup>93</sup> Os carcinomas que surgem nos divertículos podem ser tratados por diverticulectomia, cistectomia parcial ou radical.<sup>91,94</sup>

 **Retroceder**

## **Nota 14 — Resposta à terapêutica pré-operatória (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A quimioterapia neoadjuvante faz frequentemente parte do tratamento do doente com cancro da bexiga de alto risco antes da cistectomia.<sup>35,95</sup> Nas linhas de orientação da European Association of Urology (EAU – Associação Europeia de Urologia) de 2013, a quimioterapia neoadjuvante foi “recomendada para o cancro da bexiga T2-T4a cN0 M0 e deve ser sempre uma terapêutica combinada à base de cisplatina”.<sup>95</sup> A recomendação foi uma recomendação de “grau A”.<sup>95</sup>

Na cistectomia, os doentes tratados com quimioterapia neoadjuvante são muitas vezes classificados num estágio abaixo e podem ser pT0. Isto foi demonstrado como estando associado a melhor sobrevivência.<sup>96-99</sup> O estágio pT0 na cistectomia após TURBT está igualmente associado a sobrevivência significativamente melhor, mas é mais frequente em doentes medicados com quimioterapia neoadjuvante.<sup>98</sup>

A melhoria da sobrevivência após quimioterapia neoadjuvante também foi estudada para tipos histológicos específicos e produziu, em geral, resultados semelhantes.<sup>100</sup>

Contudo, os dados sobre as alterações morfológicas no próprio tumor após quimioterapia neoadjuvante são mínimos, bem como a importância que tais alterações possam ter. Fleischmann *et al* desenvolveram um “grau de regressão tumoral” por comparação do tumor na amostra TURBT com o tumor residual na cistectomia após quimioterapia neoadjuvante.<sup>101</sup> O grau baseou-se na quantidade do tumor residual em relação ao tamanho da cicatriz do local de TURBT. Foram atribuídos três graus: TRG1 — nenhum tumor residual identificável (resposta completa), TRG2 — tumor residual que ocupa < 50% da área de fibrose e TRG3 — tumor residual que excede ou ocupa ≥ 50% da área fibrótica. O TRG teve uma correlação significativa com a sobrevivência global. O estudo é limitado por números pequenos e por muitas outras questões, mas é um dos primeiros esforços a surgir com alguma medição da resposta. De salientar que o grupo TRG2 teve melhores resultados do que o grupo TRG3.

↑ Retroceder

## Nota 15 — Invasão linfovascular (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Os dados sobre a invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) no carcinoma urotelial da bexiga têm continuado a aumentar, havendo hoje em dia séries de grande dimensão a serem apresentadas em relatórios.<sup>9,48,50,53,102,103</sup> Incluíram séries multi-institucionais muito grandes (p. ex., Kluth *et al*<sup>48</sup>), casos de ensaios clínicos de fase 3 (von Rundstedt *et al*<sup>103</sup> — SWOG4B951/NCT00005047) e elaboração de pontuações de prognóstico (Eisenberg *et al*<sup>9</sup> — pontuação SPARC), tendo sido constatado em todas que a LVI é um fator preditivo independente do resultado altamente significativo. Este é, por conseguinte, um elemento obrigatório.

↑ Retroceder

## Nota 16 — Estado da margem (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A avaliação do estado da margem cirúrgica é um componente crucial da avaliação de amostras de ressecção na maioria das áreas de oncologia cirúrgica. A importância para o prognóstico deste achados em amostras de ressecção de carcinoma da bexiga tem sido variável em estudos na literatura. A avaliação macroscópica das margens cirúrgicas é importante, principalmente para garantir que os cortes de tecido são colhidos em localizações onde seja mais provável que o envolvimento seja confirmado histologicamente. Nos casos em que o exame macroscópico sugere uma margem cirúrgica positiva e os cortes histológicos não o refletem, esta submissão de cortes de tecido adicionais pode ser adequada. A confirmação por exame microscópico é necessária, uma vez que a resposta do estroma ao tumor invasivo ou a uma TURBT prévia pode assemelhar-se a uma margem positiva. Estudos descreveram a presença de margens cirúrgicas positivas em 4% a 15% das amostras de cistectomia radical.<sup>48,104-108</sup> As margens positivas são, geralmente, colocadas em três categorias: uretral, ureteral e dos tecidos moles. As margens uretral e ureteral podem ser envolvidas

por carcinoma *in situ* e/ou carcinoma invasivo. As margens ureterais são frequentemente avaliadas por cortes de tecido congelado, tal como a margem uretral, embora numa menor extensão. Por este motivo, na maioria dos estudos de amostras de cistectomia radical, as margens positivas envolvem, mais frequentemente, os tecidos moles, seguidos pela uretra e depois pelos ureteres.<sup>106</sup>

As margens cirúrgicas dos tecidos moles positivas foram um fator preditivo independente de um risco acrescido de recorrência e de diminuição da sobrevivência específica do cancro.<sup>48,53,106,107,109,110</sup> Num estudo multi-institucional de casos de controlo, Neuzillet *et al* (2013) demonstraram uma taxa de recorrência significativamente mais alta e uma diminuição da sobrevivência específica do cancro em doentes com margens cirúrgicas uretrais e dos tecidos moles positivas, mas não no caso das margens ureterais.<sup>106</sup> Na análise multivariável, tanto as margens do tecido uretral como dos tecidos moles continuaram a ser importantes para a recorrência, sendo apenas as margens dos tecidos moles importantes para a sobrevivência específica do cancro. Foi igualmente descrito que doentes com margens de tecidos moles positivas (bem como gânglios linfáticos positivos) beneficiam mais com a quimioterapia adjuvante do que os doentes que não a recebem.<sup>111</sup>

As margens ureterais são tipicamente controladas por avaliação de cortes de tecido congelados no momento da cistectomia. A interpretação dos cortes de tecido congelados é fiável e tem baixas taxas de falsos-positivos e falsos-negativos. Vários estudos avaliaram a utilidade dos cortes de tecido congelados na avaliação de rotina, tendo chegado a diversas conclusões. Em séries maiores, o envolvimento ureteral por carcinoma *in situ* está presente em até 9% dos casos.<sup>112-114</sup> Na maioria dos casos com envolvimento ureteral, existe carcinoma *in situ* da bexiga, o que leva alguns autores a recomendarem apenas exame de cortes de tecido congelados<sup>113,115,116</sup>, enquanto outros se opõem à utilização por rotina de cortes de tecido congelados em geral.<sup>112,117,118</sup> A recorrência subsequente global no uréter ocorre em até 13% dos doentes<sup>112</sup>, com a maioria dos estudos a descrever uma recorrência no trato urinário superior no intervalo de 4% a 6%<sup>10,114</sup>, sendo a recorrência do carcinoma invasivo na anastomose uretero-ileal menos de 1%.<sup>113</sup> A recorrência é significativamente mais elevada em doentes com envolvimento ureteral documentado.<sup>10,112-114</sup> Este risco aumentado permanece, mas é reduzido se uma margem negativa for posteriormente obtida com controlo do corte de tecido congelado.<sup>114,119</sup> Este último pode estar em parte relacionado com “lesões descontínuas” (“skip lesions”), que podem estar presentes em até 4,8% dos doentes.<sup>118,120</sup>

Apesar de as margens uretrais serem positivas em até 10% dos casos, os cortes de tecido congelados são menos frequentemente efetuados para controlo das margens.<sup>116,121,122</sup> São mais frequentemente utilizados no contexto de derivações urinárias ortotópicas e/ou quando tenha havido envolvimento uretral prostático documentado. Doentes com margens uretrais positivas apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de recorrência na uretra. Dados limitados sugerem que a documentação de uma margem uretral negativa em cortes de tecido congelados estão associados a uma baixa probabilidade de recorrência uretral.<sup>121</sup>

Ao escolher o estado microscópico da margem, se o carcinoma invasivo e o carcinoma *in situ* estiverem ambos presentes, então deve ser selecionado o carcinoma invasivo. A presença na margem de tumor de baixo grau ou de carcinoma *in situ* deve ser anotada.

 **Retroceder**

## **Nota 17 — Estado dos gânglios linfáticos regionais (obrigatório e recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A dissecação dos gânglios linfáticos é um procedimento padrão realizado no momento da cistectomia radical devido a cancro da bexiga. Na última década, observou-se uma expansão considerável da literatura sobre este tópico que aborda assuntos como a extensão ideal da dissecação dos gânglios linfáticos, a importância do número de gânglios linfáticos examinados e a proporção de gânglios linfáticos positivos (densidade dos gânglios linfáticos) em casos com metástases.

Para casos com metástases nos gânglios linfáticos, vários estudos avaliaram a importância da extensão extraganglionar. Na sua maioria, verificou-se que a presença de extensão extraganglionar estava associada a pior sobrevivência específica do cancro<sup>123-126</sup>, embora este não tenha sido um achado uniforme.<sup>127</sup> Num estudo multi-institucional de 748 casos com gânglios linfáticos positivos, a extensão extraganglionar estava presente em 50%.<sup>126</sup> Numa análise multivariável, a presença da extensão extraganglionar foi o fator preditivo independente mais importante da recorrência da doença e da mortalidade específica do cancro.<sup>126</sup>

 [Retroceder](#)

## **Nota 18 — Patologia coexistente (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

É possível encontrar uma grande variedade de alterações não neoplásicas em amostras de cistectomia radical. Estas incluem alterações encontradas na bexiga, bem como noutros órgãos que são muitas vezes removidos como parte da cistectomia radical (glândula prostática e vesículas seminais; útero e colo do útero, com e sem trompas de Falópio, e ovários). No caso da bexiga, os achados como metaplasia escamosa com queratinização e metaplasia intestinal podem ser relevantes em casos de carcinoma de células escamosas e de adenocarcinoma; no entanto, como na maior parte dos casos estes achados não são críticos, este não é um elemento obrigatório.

Seria, no entanto, obrigatório apresentar no relatório patologia importante noutros órgãos submetidos. O tópico do carcinoma urotelial envolvendo a uretra e a glândula prostática é abordado mais em pormenor na secção de estadiamento. O adenocarcinoma da próstata é um achado acidental frequente em amostras de cistoprostatectomia.<sup>128</sup> Quando isto ocorre, o conjunto de dados de prostatectomia deve ser inserido no relatório de patologia e preenchido conforme adequado.

 [Retroceder](#)

## Nota 19 — Exames complementares (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Atualmente, não são recomendados exames complementares para utilização de rotina no carcinoma urotelial. Nos casos em que a imuno-histoquímica seja utilizada para diagnóstico, tal facto deve ser indicado nesta secção do relatório.

 [Retroceder](#)

## Nota 20— Metástases distantes confirmadas histologicamente (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Alguns doentes terão metástases conhecidas que foram confirmadas histologicamente. Quando se tem conhecimento destas metástases, este facto deve ser incluído no relatório. É útil incluir no relatório o identificador patológico relevante como uma referência para as metástases.

Na 8.<sup>a</sup> edição do manual da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro)/TNM<sup>129</sup>, a categoria “M” foi revista. M1 é agora subdividida em M1a para metástases distantes limitadas a gânglios linfáticos para além dos gânglios linfáticos ilíacos comuns e em M1b para metástases fora de gânglios linfáticos.

 [Retroceder](#)

## Nota 21 — Estadiamento patológico (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

O estágio patológico continua a ser o parâmetro de prognóstico mais importante em doentes tratados por cistectomia radical. Em secções anteriores foram revistos vários assuntos relacionados com o estadiamento patológico, incluindo casos sem tumor residual em amostra de cistectomia (extensão da invasão), separação da doença pT2b de pT3a (extensão da invasão) e a importância de vários parâmetros de gânglios linfáticos (estado dos gânglios linfáticos regionais).

Um assunto importante que não foi abordado em pormenor é a atribuição do estágio patológico em casos com envolvimento da uretra prostática e da glândula prostática em amostras de cistoprostatectomia. Já é há muito reconhecido que em doentes com cancro da bexiga, poderá também existir envolvimento da uretra prostática.<sup>130,131</sup> Em séries contemporâneas de cistoprostatectomia, o envolvimento da uretra prostática, com ou sem a glândula prostática, é descrito em 16% a 48% dos doentes.<sup>128,132-134</sup> Foi descrito por Pagano *et al* que o envolvimento da glândula prostática em tais casos poderia ser classificado como contíguo ou não contíguo, tendo este último um prognóstico significativamente melhor.<sup>135</sup> Outros autores descreveram resultados semelhantes.<sup>136-140</sup>

O estroma prostático pode ser invadido por dois mecanismos diferentes. O primeiro é a extensão direta (transparietal) do cancro da bexiga invasivo para o estroma prostático. O segundo mecanismo seria a extensão do carcinoma urotelial *in situ* para dentro da uretra prostática e/ou dos canais prostáticos com a subsequente invasão do estroma prostático. Existem dados que indicam a existência de diferenças de prognóstico importantes entre estes dois grupos, sendo que o primeiro tem um prognóstico significativamente pior.<sup>135,137,139,140</sup> É, por isso, fundamental que, quando se atribui um estágio patológico em casos em que há envolvimento da glândula prostática, o mecanismo de envolvimento seja determinado. A atual classificação TNM clarificou a forma de lidar com o envolvimento da próstata.<sup>129</sup> Para casos com extensão direta do tumor invasivo para dentro da glândula prostática, é atribuído um estágio pT4a. Para casos em que o envolvimento está relacionado com carcinoma *in situ* envolvendo a uretra prostática e/ou os canais prostáticos, o estágio é atribuído utilizando o sistema de estadiamento da uretra.<sup>139,140</sup> Utilizando esta abordagem, a invasão do estroma prostático seria pT2.<sup>129</sup>

## Referências

- 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 1<sup>st</sup> 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](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp) (Accessed 1<sup>st</sup> 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 31<sup>st</sup> 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, Chevillat 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, Sjodahl 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, Rouporet 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, 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, 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.