

## Alcance

Este conjunto de datos se ha desarrollado para el informe de las muestras de resección de pacientes con carcinoma primario de uréter y de pelvis renal. El protocolo es aplicable a los carcinomas (no invasores e invasores), con o sin lesiones epiteliales asociadas. Los tumores uroteliales que se diagnostican como papiloma o neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no son carcinomas y este conjunto de datos no se aplica a esos diagnósticos. Las muestras de biopsias y de resección transuretral se tratan en otro conjunto de datos. En caso de tumores bilaterales, se completará un conjunto de datos para cada tumor.

## Nota 1 - Información clínica (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

Además de la información demográfica del paciente y del destino del informe, hay varios datos clínicos que pueden ayudar al anatomopatólogo en el análisis e informe de las muestras del tracto urinario superior. Conocer los antecedentes médicos relevantes es esencial para la precisión diagnóstica de los tumores de todo el tracto urinario.<sup>1-4</sup> Esto puede ser importante para el diagnóstico específico que se esté considerando. Este es un elemento recomendado, no obligatorio, puesto que es responsabilidad del médico solicitante del examen anatomopatológico de una muestra proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación.

No hay observaciones específicas sobre el epitelio del tracto urinario superior y podría o no ser similar a lo descrito en la vejiga urinaria. Sin embargo, en los tumores del tracto urinario superior se utiliza el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y otros agentes «intravesicales».<sup>5</sup>

[↑ Regresar](#)

## Nota 2 - Procedimiento quirúrgico (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

La documentación del procedimiento específico realizado debe ser un componente normal de cualquier informe de anatomía patológica. El término «parcial» se refiere a los casos en los que no se extirpa el uréter completo.

Una nefroureterectomía completa (radical) supone que está presente un manguito vesical. Esta es la norma quirúrgica para los carcinomas uroteliales de alto riesgo, con independencia de su localización.<sup>6,7</sup>

En el pasado, el papel de la ureterectomía segmentaria en el carcinoma urotelial se limitaba en general a los pacientes con indicación específica, especialmente a los pacientes con riñón ausente o carente de función en el lado opuesto. Más recientemente, este enfoque también se ha utilizado en los pacientes con riñón contralateral de función normal, en particular en aquellos pacientes con enfermedad de bajo riesgo.<sup>6,8,9</sup> La Asociación Europea de Urología (EAU, European Association of

Urology) define al carcinoma de bajo riesgo del tracto urotelial superior como aquellos tumores unifocales, de menos de 1 cm, con citología de grado bajo, histología de grado bajo en la biopsia por ureteroscopia y que no son invasores en la urografía con tomografía computarizada con multidetectores.<sup>6</sup> Cuando para el examen anatomopatológico se envían muestras de ureterectomía segmentaria, es esencial que el tejido esté orientado con respecto a los extremos superior e inferior en el caso de que haya un margen positivo.

[↑ Regresar](#)

### **Nota 3 - Otras muestras recibidas (obligatorio)**

#### **Razón/datos de respaldo**

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

[↑ Regresar](#)

### **Nota 4 - Focalidad del tumor (obligatorio)**

#### **Razón/datos de respaldo**

Un metaanálisis grande encontró que la multifocalidad del tumor es un predictor significativo del desarrollo posterior de un tumor intravesical.<sup>10</sup> En este estudio, otros predictores patológicos significativos del aumento del riesgo de recidiva intravesical fueron la localización del tumor (uréter), el estadio pT y la necrosis tumoral; las características que no tuvieron significancia fueron el tamaño tumoral, el grado del tumor, el carcinoma in situ (CIS) concomitante y la invasión linfovascular. En otro metaanálisis los predictores de recidiva intravesical fueron la localización (uréter alto), el estadio pT (menor = riesgo más alto) y el tamaño tumoral (mayor con tumores de más de 3 cm); las características que no tuvieron significancia fueron CIS concomitante, multifocalidad y grado del tumor.<sup>11</sup>

En las directrices más recientes de la EAU,<sup>6</sup> la multifocalidad no aparece mencionada como indicador pronóstico significativo posoperatoriamente. Sí aparece mencionada como significativa preoperatoriamente. En contraste, en una revisión exhaustiva de la bibliografía, Lughezzani et al.<sup>12</sup> concluyeron que la multifocalidad era un predictor independiente de la supervivencia específica para el cáncer. Esto está reflejado en varias series grandes en la bibliografía.<sup>13,14</sup>

[↑ Regresar](#)

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

### **Razón/datos de respaldo**

El tamaño del tumor tiene valor pronóstico para los tumores del tracto superior antes de la resección quirúrgica. En las directrices actuales de la EAU se concluyó que no tiene valor pronóstico después de la resección.<sup>6</sup> En estas directrices se considera que el tamaño pequeño (<1 cm) es parte de la definición de enfermedad de bajo riesgo. Sin embargo, una revisión exhaustiva reciente concluyó que el tamaño era un predictor significativo de supervivencia sin progresión y sin recidiva.<sup>7,15,16</sup> Dado el tamaño limitado de los estudios citados, este parámetro requiere nuevos estudios de mayor escala para confirmar su significancia como factor independiente. No obstante, el tamaño del tumor sigue siendo parte de la descripción macroscópica de un tumor, y la documentación de por lo menos la dimensión más grande de un tumor se considera un elemento obligatorio en este conjunto de datos.

 [Regresar](#)

## **Nota 6 - Localización macroscópica del tumor (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Los estudios que evaluaron la significancia de la localización del tumor del carcinoma urotelial del tracto superior han producido resultados contradictorios.<sup>7,17-20</sup> En el análisis más reciente del tema por la EAU, se concluyó que la localización ureteral se asoció con pronóstico más desfavorable que la localización en la pelvis renal.<sup>6</sup>

Varias publicaciones también han demostrado que la localización del tumor es un predictor significativo del desarrollo posterior de la enfermedad intravesical. Estas publicaciones han notado sistemáticamente que el aumento del riesgo tiene origen ureteral, más que en la pelvis renal.<sup>10,11</sup> También se ha observado que la localización en el uréter inferior se asocia con un riesgo más alto que en el uréter superior.<sup>21</sup>

Contar con un conocimiento más amplio de la localización macroscópica del tumor es importante para la evaluación de los cortes histológicos. En los casos en los que el examen de los cortes no muestre la relación del tumor con el estroma renal, una descripción macroscópica que describa la localización en la pelvis renal debería motivar un nuevo examen de la muestra y el envío de cortes adicionales, según sea apropiado.

 [Regresar](#)

## **Nota 7 - Extensión macroscópica de la invasión (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

A diferencia de la vejiga urinaria, la evaluación macroscópica de la extensión del tumor no es un elemento del sistema de estadificación anatomopatológica. No obstante, la estimación de la

extensión macroscópica puede ayudar en la selección de bloques de tejido y en la redacción del informe del caso si hay una discrepancia entre la evaluación macroscópica y los hallazgos microscópicos. Si se encuentra una discrepancia entre las dos, esto debe resolverse mediante la reevaluación del aspecto macroscópico y con el envío de bloques adicionales, si fuera necesario. Se reconoce que la evaluación macroscópica puede tanto sobreestimar como subestimar la extensión de la enfermedad, y la asignación del estadio anatomopatológico se basa en la extensión de la enfermedad.

Para tumores de la pelvis renal, se ha propuesto la modificación del estadio pT3 para diferenciar la invasión «pT3a» microscópica de la «pT3b» macroscópica del estroma renal. Los datos de Shariat et al.<sup>22</sup> son muy convincentes. Esta propuesta se basó en una publicación anterior que dividió la invasión estromal en microscópica (<5 mm de profundidad) y extensa (>5 mm de profundidad).<sup>23</sup> Estos autores comentaron que la invasión extensa era más evidente macroscópicamente, no microscópicamente. En un estudio de seguimiento a la propuesta de Shariat, Park et al.<sup>24</sup> confirmaron la significancia y dieron su apoyo al cambio propuesto en pT3. Por último, otro grupo dividió los tumores pT3 en aquellos que invadieron la médula solamente y los que invadieron la corteza, y encontraron que los segundos son significativamente peores.<sup>25</sup> Ninguna de estas sugerencias, sin embargo, han sido adoptadas en la 8.<sup>a</sup> edición del manual de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC).<sup>26</sup>

 [Regresar](#)

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

### **Razón/datos de respaldo**

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

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

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

 [Regresar](#)

## Nota 9 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

#### Tipo histológico del tumor

La mayoría de los carcinomas primarios del tracto superior son carcinomas uroteliales, mientras que los de tipo no urotelial representan aproximadamente el 2% de los tumores.<sup>27</sup> Los tumores primarios de tipo carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas representan casi todos los otros tipos y generalmente aparecen en la bibliografía en series de casos pequeñas institucionales.<sup>27-29</sup>

Para asignar el tipo histológico del tumor se utiliza la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>30</sup> Al igual que en la clasificación de la OMS de 2004,<sup>31</sup> un tumor se clasifica como carcinoma urotelial si se observa cualquier componente urotelial, con independencia de cuán pequeño sea, incluido el carcinoma urotelial in situ (CIS). La única excepción a esta regla son los casos con componente neuroendocrino (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino de células grandes), que se clasifican en la categoría de tumores neuroendocrinos. Para los casos mixtos, los otros elementos deben informarse con un porcentaje estimado. Con el esquema mencionado, esto se haría colocando el otro componente en el elemento «Tipo histológico de tumor». Por ejemplo, un tumor mixto con 70% de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y 30% de carcinoma urotelial se informaría en la sección «Tipo histológico del tumor» como *Tumor neuroendocrino (Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas)* y luego, en la sección «Tipo histológico del tumor - Otro, especificar», como *carcinoma urotelial (30%)*.

La categoría de tumor neuroendocrino comprende el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, el carcinoma neuroendocrino de células grandes, el tumor neuroendocrino bien diferenciado y el paraganglioma. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es mucho más común que los otros. Por definición, es una neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrina. Igual que en la bibliografía para la vejiga urinaria, en el tracto urinario superior aproximadamente la mitad de los casos son puros, mientras que la otra mitad es mixta, con otro componente, el más común de los cuales es el carcinoma urotelial. Los casos con diferenciación mixta se incluyen en esta categoría. Persiste cierta controversia sobre el porcentaje de componente neuroendocrino requerido para clasificar un tumor como carcinoma neuroendocrino. Desde un punto de vista práctico, los casos con componente de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, cualquiera sea su porcentaje, se manejan como los casos de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y las series más grandes publicadas incluyen casos con solo un componente focal de carcinoma de células pequeñas.<sup>32-36</sup> Por ejemplo, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) incluye tumores con «cualquier componente de células pequeñas en la categoría de carcinoma de células no uroteliales».<sup>36,37</sup> El diagnóstico está definido por criterios morfológicos, pero en la mayoría de los casos se demuestran signos de diferenciación neuroendocrina mediante inmunohistoquímica. Los marcadores inmunohistoquímicos más sensibles son CD56 y sinaptofisina.<sup>38</sup> TTF-1 se expresa en aproximadamente el 50% de los casos.<sup>39,40</sup>

Finalmente, hay carcinomas que aparecen en el tracto urinario, sin una diferenciación específica y que, tras descartar la posibilidad de metástasis desde otras localizaciones, se consideran neoplasias

primarias del tracto urinario. En la clasificación de 2004 de la OMS estos casos se consideraban una variante de carcinoma urotelial, pero dado que por definición no presentan diferenciación urotelial, deben informarse utilizando la categoría «carcinoma, no puede determinarse el tipo».<sup>30</sup>

### **Subtipo/variante histológico/a**

La clasificación de 2016 de la OMS comprende una serie de variantes morfológicas reconocidas (véase la tabla más abajo).<sup>30</sup> Dado que el carcinoma urotelial tiene una notable capacidad de variación morfológica, se han descrito en la literatura numerosas variantes histológicas.<sup>41,42</sup> En el desarrollo de la clasificación de 2016 de la OMS no todas ellas están incluidas.<sup>30</sup> En general, las variantes que han sido reconocidas específicamente están comprendidas en tres categorías amplias. Las variantes con morfología engañosamente benigna (p. ej., variante en nidos) podrían diagnosticarse erróneamente como benignas o considerarse de grado bajo, pese a que se comportan como los tumores de grado alto. A la segunda categoría pertenecen los tumores que tienen una morfología que imita la de otros tumores. Por último, están los tumores con implicancia pronóstica o terapéutica importante.

Hay por lo tanto datos sobre las variantes histológicas en los tumores del tracto superior, pero no tan concluyentes como los datos para el carcinoma urotelial primario de la vejiga urinaria. Para una serie grande de 1648 pacientes se comunicó histología variante en el 24% de los casos, y las más comunes fueron la diferenciación escamosa (9,9%) y glandular (4%).<sup>43</sup> En los pacientes con histología variante hubo una menor la supervivencia sin recidiva y específica para el cáncer, aunque no fue un factor independiente para ninguna de ellas. En otro estudio de 417 casos se observó histología variante en el 22% de los casos (también fueron más comunes la escamosa y glandular), y se vio que era un predictor independiente de la supervivencia específica para el cáncer.<sup>44</sup>

Prácticamente todas las variantes descritas de carcinoma urotelial han sido comunicadas en el tracto superior.<sup>45,46</sup> En general son reportes de casos aislados o de series de casos pequeñas. Una publicación de 39 carcinomas urinarios micropapilares del tracto superior (de 519 casos) mostró que la variante micropapilar se asoció con estadio avanzado y una menor supervivencia específica para el cáncer.<sup>47</sup>

Se recomienda informar el porcentaje de histología variante cuando esté presente (recomendación en la monografía de 2016 de la OMS).<sup>30</sup> Hay muy pocos datos que apoyan esto y solamente para algunas variantes específicas (micropapilar, sarcomatoide, similar a linfopitelioma), y aquellos con diferenciación divergente (glandular, escamosa) en las series de la vejiga urinaria. Tampoco hay datos suficientes para definir las cantidades específicas de cada variante particular de modo que sean clínicamente significativas. Dada la escasez de datos, si se observa histología variante, deberá informarse junto con el porcentaje estimado de este componente. En los casos en que se encuentre presente más de una variante, se recomienda informar el porcentaje de cada una de ellas.

## Clasificación de la OMS de los tumores del tracto urotelial<sup>a30</sup>

Descriptor	Códigos CIE-O
<b>Tumores uroteliales</b>	
<i>Carcinoma urotelial infiltrante</i>	8120/3
En nidos, incluido en nidos grandes	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Similar a linfopitelioma	8082/3
Plasmacitoide / células en anillo de sello / difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Células gigantes	8031/3
Poco diferenciado	8020/3
Rico en lípidos	
Células claras	
<i>Lesiones uroteliales no invasoras</i>	
Carcinoma urotelial in situ	8120/2
Carcinoma urotelial papilar no invasor, grado bajo	8130/2
Carcinoma urotelial papilar no invasor, grado alto	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferación urotelial de potencial maligno incierto	
Displasia urotelial	
<b>Neoplasias escamosas</b>	
Carcinoma escamoso puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma escamoso	8052/0
<b>Neoplasias glandulares</b>	
Adenocarcinoma, sin otra especificación	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Mixto	8140/3
Adenoma vellosos	8261/0
<b>Carcinoma de uraco</b>	8010/3
<b>Tumores de tipo mülleriano</b>	
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometrioide	8380/3
<b>Tumores neuroendocrinos</b>	
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	8240/3
Paraganglioma <sup>b</sup>	8693/1

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

intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

b El paraganglioma no es un tumor de origen epitelial.

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

**↑ Regresar**

## **Nota 10 - Carcinoma no invasor (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Una cantidad importante de datos indica que la presencia de CIS urotelial concomitante se asocia con una menor supervivencia sin recidiva y supervivencia específica para el cáncer.<sup>12,48-50</sup> En consecuencia, en estas muestras es importante el muestreo macroscópico de partes normales del uréter y de la pelvis renal resecaados para su evaluación. Estos estudios no han registrado específicamente la extensión del CIS asociado. Para los fines de este conjunto de datos, hemos dividido el CIS en focal y multifocal, y definido arbitrariamente a estos tipos como compromiso de uno solo frente al compromiso de varios bloques de tejido.

**↑ Regresar**

## **Nota 11 - Lesiones epiteliales asociadas (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

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

**↑ Regresar**

## **Nota 12 - Grado histológico del tumor (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Para la gradación histológica de los tumores uroteliales se considera óptimo considerar dos categorías: tumores papilares no invasores y carcinoma invasor. Para los tumores papilares no invasores, la clasificación de 2016 de la OMS<sup>30</sup> no cambió con respecto a la de 2004,<sup>31</sup> y se continúa recomendando el sistema de gradación propuesto originalmente en 1997 por la Sociedad

Internacional de Patología Urológica (ISUP).<sup>51</sup> En la actualidad, este sistema es el recomendado como el sistema de gradación preferente por la mayoría de las organizaciones de anatomía patológica y urología.<sup>2,4</sup>

Es un sistema de 3 niveles, en el cual la categoría más baja de neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad representa un tumor sin capacidad invasora o metastásica y, como tal, se considera una neoplasia benigna.<sup>52</sup> Esta lesión representa hasta un tercio de los tumores papilares no invasores de nuevo diagnóstico en la vejiga urinaria. No hay datos sólidos sobre la proporción en los tumores del tracto superior, pero como estos suelen ser de grado alto, se supone que es menor. La neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no se informa en este conjunto de datos. No obstante, diagnosticarla es importante ya que indica un mayor riesgo para el desarrollo de otras neoplasias en el tracto urinario.

El grado histológico es un predictor significativo de la supervivencia específica para el cáncer en el carcinoma urotelial del tracto urinario superior.<sup>12,53</sup> A diferencia de la vejiga urinaria, casos en los que relativamente pocos pacientes con tumores papilares no invasores de grado bajo son tratados con cistectomía, muchos de tales pacientes son sometidos a nefroureterectomía o ureterectomía segmentaria. Se ha sugerido que el grado histológico es un factor determinante en la selección de pacientes para la ureterectomía segmentaria frente a la nefroureterectomía.<sup>6</sup> Los tumores de grado bajo también pueden tratarse endoscópicamente, sin llegar a la resección.<sup>6,54,55</sup> En los pacientes en los que se realiza la resección quirúrgica de los tumores papilares, el grado es un indicador pronóstico significativo. Se lo incluye como variable en los nomogramas basados en las series más grandes publicadas.<sup>56-58</sup> Los nomogramas de Seisen et al.<sup>57</sup> y de Cha et al.<sup>56</sup> utilizaron el sistema de gradación de 1998 de la OMS/ISUP (equivalente a los sistemas de 2004 y 2016 de la OMS).

El uso del sistema de gradación de 1973 de la OMS para los tumores papilares se sigue usando en muchas regiones y algunas directrices publicadas recomiendan específicamente informar tanto el grado actual de la OMS como el de 1973,<sup>59-61</sup> mientras que otras sugieren proporcionar la gradación de 1973 según la decisión institucional.<sup>2,4,30</sup> Proporcionar un argumento detallado a favor o en contra del sistema de 1973 de la OMS está fuera del alcance de este comentario. El lector interesado puede revisar este debate en la bibliografía.<sup>2,59,61,62</sup> Existe una abundante literatura científica basada en el sistema de 1973 de la OMS que documenta su importancia como predictor de la evolución del carcinoma urotelial papilar. La bibliografía incluye numerosos estudios que usan material de ensayos clínicos de fase III. Las tablas de riesgo actuales de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organisation for Treatment and Research of Cancer), desarrolladas a partir de los datos de 8 ensayos clínicos de fase III, usan el sistema de gradación de 1973 de la OMS.<sup>63</sup> El conjunto de datos de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) sigue para los informes el enfoque de 2016 de la OMS,<sup>30</sup> y considera a la gradación de 2016 de la OMS un elemento obligatorio, y la inclusión de otros sistemas de gradación como opcional.

La gradación del carcinoma urotelial invasor es otra área de controversia. En América del Norte, la gran mayoría de los carcinomas uroteliales invasores se diagnosticaron como de grado alto, a diferencia de los estudios europeos en los que un porcentaje importante de los tumores invasores han recibido el grado 2, o incluso 1. En la actualidad, existe un amplio acuerdo en que los tumores

de grado 1 (1973 OMS), que en general corresponden a neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carecen de capacidad invasora.<sup>64-66</sup> En los estudios que usan el sistema de gradación de 1998 ISUP/2004 OMS, la gran mayoría de los tumores son de grado alto.<sup>67,68</sup> La conclusión del grupo de anatomía patológica de la Asamblea Internacional sobre Enfermedades Urológicas fue que todos los carcinomas invasores deben considerarse de grado alto.<sup>2,69</sup> Se ha señalado que existen variantes de carcinoma urotelial que tienen características citológicas de grado bajo, como por ejemplo la variante en nidos, pero que parecen comportarse, estadio por estadio, como el carcinoma de grado alto usual.<sup>70-73</sup> Cuando los tumores presentan histología variante como estas, deben informarse como neoplasias de grado alto, a pesar de la citología aparentemente benigna, para reflejar su comportamiento biológico.<sup>74</sup> No obstante, también es evidente que muchos anatomopatólogos han realizado la gradación de los carcinomas uroteliales invasores utilizando el sistema de 1973 de la OMS y otros sistemas, y han demostrado su valor pronóstico.<sup>63,65,75,76</sup> La OMS (2016) recomienda seguir asignando el grado del carcinoma invasor con el sistema de 2004 de la OMS, reconociendo que la gran mayoría de los tumores serán de grado alto.<sup>30</sup> Si la gradación de los tumores invasores se realiza con un sistema de gradación alternativo, se debe dejar constancia de ello.

↑ Regresar

## **Nota 13 - Extensión microscópica de la invasión (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

El estadio anatomopatológico es un indicador pronóstico de suma importancia posquirúrgicamente. Está incluido en los tres nomogramas publicados basados en los conjuntos de datos más grandes publicados.<sup>56-58</sup> El diagnóstico de invasión en los tumores del tracto superior puede verse dificultado por la distorsión inducida por la expansión de la masa al crecer en un espacio limitado. Esto puede producir adelgazamiento de la pared del uréter o de la pelvis renal.

Los tumores con arquitectura invertida pueden invadir la muscular propia con casi ausencia completa de esta capa en los cortes de tejido, y el diagnóstico de la invasión requiere la identificación de un componente infiltrante claro. Dada la capa muy fina de tejido conjuntivo subepitelial en el uréter y la pelvis renal, no hay prácticamente capa muscular de la mucosa identificable, y cualquier invasión de músculo liso debe considerarse como enfermedad T2.

Para los tumores que se originan en la pelvis renal, el compromiso del estroma es un elemento importante del sistema de estadificación. La invasión del estroma renal se incluye en la definición de enfermedad pT3. Esto debe diferenciarse de la extensión in situ del tumor a los túbulos colectores del riñón, lo cual no influye sobre la asignación del estadio. Ha habido propuestas de subestadificar los tumores pT3a que presentan compromiso del estroma renal. En un estudio se observó una diferencia significativa en la supervivencia entre los casos de tumores con invasión del estroma renal microscópica (definida como de 5 mm o menos desde la membrana basal) y los de invasión macroscópica (más de 5 mm).<sup>22</sup> Otro grupo subestadificó estos tumores según la invasión se limitara a la médula o comprometiera la corteza renal y/o la grasa peripélvica.<sup>25</sup> Las publicaciones del seguimiento han confirmado la aplicabilidad de ambos enfoques.<sup>24,77</sup> Ninguno de estos enfoques fue

adoptado en la 8.<sup>a</sup> edición del Manual de Estadificación del AJCC.<sup>26</sup>

Los carcinomas invasores también se pueden extender al estroma renal y a la grasa perirrenal. Estos tumores se estadifican como pT4. Esto debe diferenciarse del compromiso de la grasa del seno renal en los casos con invasión del estroma renal que continuaría considerándose pT3. La invasión directa de un órgano adyacente, incluida la glándula suprarrenal, también se estadifica como pT4.

## **Nota 14 - Invasión linfovascular (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Repetidamente se ha considerado a la invasión linfovascular un indicador pronóstico importante para el carcinoma urotelial del tracto superior. Las directrices más recientes de la EAU concluyen que es un predictor independiente de la evolución de estos tumores.<sup>6</sup> Está incluido en los nomogramas de Cha et al. y de Seisen et al.<sup>56,57</sup> Hay muchos otros estudios en los que se ha comunicado que es un predictor independiente.<sup>48,58,77-79</sup>

Como en otro conjunto de datos, el uso de inmunohistoquímica (IHQ) para determinar la presencia o ausencia de invasión linfovascular se considera opcional. Debe destacarse que ninguno de los estudios principales mencionados usó IHQ como elemento de rutina de la evaluación.

**↑ Regresar**

## **Nota 15 - Estado de los márgenes (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Se ha correlacionado a los márgenes quirúrgicos positivos (generalmente el manguito vesical en las series de nefroureterectomía) con un aumento del riesgo de aparición posterior de un tumor intravesical.<sup>80,81</sup> En el metaanálisis de Seisen et al.<sup>10</sup> este fue un indicador estadísticamente significativo de aumento del riesgo de recidiva vesical.

También se han correlacionado los márgenes quirúrgicos positivos (generalmente el manguito vesical en las series de nefroureterectomía) con un aumento del riesgo de metástasis a distancia y con la supervivencia específica para el cáncer.<sup>82</sup> Sin embargo, este no ha sido un resultado invariable<sup>24</sup> y no fue un predictor significativo de supervivencia específica para el cáncer en el metaanálisis de Seisen et al. (2015).<sup>10</sup> Es interesante destacar que el estado del margen no fue evaluado en el desarrollo de los nomogramas de Cha et al. (2012)<sup>56</sup> o Seisen et al. (2014).<sup>57</sup>

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

**↑ Regresar**

## **Nota 16 - Estado de los ganglios linfáticos regionales (obligatorio y recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

El sistema de estadificación para los tumores de la pelvis renal y el uréter difiere del utilizado en la vejiga urinaria en que incluye tanto el número de ganglios linfáticos afectados como el tamaño de las metástasis para la asignación de la categoría pN.<sup>83</sup> Es por lo tanto necesario determinar el número de ganglios linfáticos afectados por el tumor (uno o más de uno) y la mayor dimensión de la metástasis (el límite de corte es 2 cm). Por definición, para los tumores de la pelvis renal, los ganglios linfáticos del hilio renal, paracavos, aórticos y retroperitoneales se consideran regionales. Para los carcinomas del uréter, los ganglios linfáticos regionales son los del hilio renal, ilíacos (comunes, internos/hipogástricos, externos), paracavos, periureterales y pélvicos sin otra especificación. El compromiso de los ganglios linfáticos que no sean los que se especificaron se considera enfermedad pM1.

Hay pocos datos publicados que indiquen que el número de ganglios linfáticos extirpados, el número de ganglios linfáticos positivos y la densidad de ganglios linfáticos (% de ganglios positivos) sean indicadores pronósticos importantes en los pacientes con carcinoma del tracto superior y enfermedad con ganglios linfáticos positivos.<sup>84,85</sup> En contraste, otro estudio no encontró que el número de ganglios linfáticos extirpados ni el número de ganglios linfáticos positivos se correlacionara con la evolución; por otra parte, la densidad de ganglios linfáticos sí fue importante.<sup>86</sup> De igual modo, Fajkovic et al.<sup>87</sup> no encontraron que el número de ganglios extirpados o el de ganglios positivos se correlacionen con la evolución.

En los pacientes con enfermedad sin compromiso ganglionar se ha comunicado que el número de ganglios linfáticos extirpados se correlaciona con la probabilidad de que el paciente sea un caso pN0 verdadero.<sup>88</sup> Este estudio usó un método con un modelo estadístico basado en la disección de 814 ganglios linfáticos. Para alcanzar un nivel de confianza >95% de que un resultado pN0 fuera «verdadero» se necesitaban examinar 15 ganglios linfáticos como mínimo. Con 1 solo ganglio, estimaron que un 44% de casos pN+ verdaderos se clasificarían incorrectamente como pN0. Otro estudio comunicó que la excisión de 8 ganglios linfáticos se asoció con >75% probabilidad de encontrar un ganglio linfático positivo, mientras que con 13 ganglios linfáticos esa probabilidad llegaba a >90%.<sup>89</sup>

En las directrices más recientes de la EAU para el carcinoma del tracto superior, se enuncia que «la extensión extraganglionar es un predictor potente de la evolución clínica en los carcinomas uroteliales del tracto superior y las metástasis en ganglios linfáticos».<sup>6</sup> Esta conclusión se basó en un estudio de Fajkovic et al.<sup>87</sup> en el que la presencia de extensión extraganglionar fue un predictor independiente de la recidiva tumoral y de la mortalidad específica para el cáncer. En otro estudio, la presencia de extensión extraganglionar «se asoció "marginalmente" con mal pronóstico».<sup>90</sup> Los estudios del carcinoma metastásico de la vejiga urinaria también han evaluado la importancia de la extensión extraganglionar y los resultados fueron similares en la mayoría<sup>91-93</sup> pero no en todos.<sup>94</sup>

También se abordó el tema de las micrometástasis. Abe et al.<sup>95</sup> realizaron IHQ para citoqueratina en

5 preparados de ganglios linfáticos negativos de 51 pacientes con ganglios histológicamente negativos (en la reevaluación) y encontraron micrometástasis en 7 (14%). Con una mediana de seguimiento de 45 meses no hubo diferencia en la supervivencia por causa específica entre los casos con IHQ+ e IHQ-.

↑ Regresar

## Nota 17 - Patología coexistente (obligatorio y recomendado)

### Razón/datos de respaldo

Es importante tener en cuenta que el tejido renal no neoplásico de las muestras de nefrectomía puede presentar anomalías patológicas clínicas.<sup>96-98</sup> Es de esperar encontrar resultados similares en las muestras de nefroureterectomía, que probablemente también tengan importancia clínica, aunque no hay estudios específicos. La evaluación del tejido renal no neoplásico puede verse dificultada por los cambios relacionados con la obstrucción del tracto urinario con hidronefrosis u otras secuelas. No existe una definición formal de tejido renal estromal insuficiente. En las muestras de nefroureterectomía esto es en general irrelevante ya que se extirpa el riñón completo.

## Nota 18 - Estudios auxiliares (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

Además de especificarse que se realizaron estudios auxiliares, deben proporcionarse los resultados (si están disponibles).

Las directrices actuales de la EAU recomiendan hacer evaluaciones para el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP o síndrome de Lynch) en el momento de la elaboración de la historia clínica.<sup>99</sup> También recomiendan la secuenciación de ADN para identificar los cánceres hereditarios mal clasificados como esporádicos. En una revisión extensa reciente,<sup>100</sup> los autores recomiendan evaluar el tejido de los carcinomas uroteliales del tracto superior (IHQ y/o molecular) de manera similar a lo indicado en las *directrices para el aparato gastrointestinal en cualquiera de las siguientes situaciones: (i) el paciente tiene menos de 60 años de edad o (ii) hay antecedentes familiares de diagnóstico de carcinoma urotelial del tracto superior, carcinoma endometrial o cáncer de colon en un familiar de menos de 60 años de edad, o (iii) si hay antecedentes personales de cáncer de colon o de endometrio.*

Se ha demostrado que los tumores del tracto superior asociados con inestabilidad de microsátélites tienen un patrón de crecimiento invertido.<sup>101</sup> Hay por lo menos una publicación que indica que estos tumores responden mejor a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>102</sup>

↑ Regresar

## **Nota 19 - Metástasis a distancia confirmadas histológicamente (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Documentar las metástasis que puedan estar presentes es una parte importante del informe de anatomía patológica. Tal información, si se cuenta con ella, debe registrarse con el máximo detalle posible, con la localización y referencia a todas las muestras previas pertinentes de patología quirúrgica o citopatología.

 [Regresar](#)

## **Nota 20 - Estadificación anatomopatológica (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

El estadio anatomopatológico es el parámetro individual de pronóstico más importante en los pacientes sometidos a nefroureterectomía o ureterectomía para el carcinoma del tracto superior.<sup>12</sup> El estado anatomopatológico también es un predictor significativo de recidiva vesical.<sup>10</sup> El estadio también puede ser un parámetro importante para considerar el uso de quimioterapia adyuvante. La asignación precisa del estadio anatomopatológico tiene por lo tanto una gran importancia clínica. El examen macroscópico cuidadoso y la remisión de cortes de tejido adecuados es parte integral de la determinación del estadio anatomopatológico. El conocimiento de la localización anatómica de origen de los cortes también puede ser importante para la interpretación de las observaciones microscópicas, por la complejidad anatómica, especialmente en la región del hilio renal.

Una buena comprensión de la anatomía y la histología de las distintas regiones del tracto superior es importante para la interpretación de las muestras.<sup>103</sup> Como se mencionó anteriormente, a lo largo de todo el tracto superior el tejido conjuntivo subepitelial suele ser muy delgado y a menudo aparece distorsionado por el tumor intraluminal. De igual modo, la muscular propia puede aparecer atenuada. Además, en la región del seno renal y de los cálices las fibras musculares podrían no ser visibles y la distinción de la invasión del tejido conjuntivo subepitelial (pT1) de la invasión del tejido conjuntivo del seno renal (pT3) podría ser bastante arbitraria. En esos casos, la identificación convincente de un foco de invasión puede modificar el estadio asignado, de pTa a pT2, o incluso a pT3.<sup>104</sup> En el área de las papilas renales el urotelio descansa en el estroma renal, con una zona prácticamente invisible de tejido conjuntivo subepitelial, de modo que casi cualquier invasión puede dar lugar a la designación de tumor pT3a.

Para los tumores localizados en el seno y los cálices renales, la relación del tumor con el estroma renal puede ser compleja. Un tumor no invasor que se extiende a los túbulos colectores del riñón no constituye invasión estromal y debe evitarse la sobreestadificación como pT3. Afortunadamente, cuando un carcinoma urotelial invade el estroma renal casi siempre provoca una respuesta estromal, lo cual puede ayudar en los casos difíciles. Como ya se mencionó, ha habido propuestas de subestadificar los tumores pT3a que presentan compromiso del estroma renal. En un estudio se

observó una diferencia significativa en la supervivencia entre los casos de tumores con invasión del estroma renal microscópica (definida como de 5 mm o menos desde la membrana basal) y los de invasión macroscópica (más de 5 mm).<sup>22</sup> Otro grupo subestadió estos tumores según la invasión se limitara a la médula o comprometiera la corteza renal y/o la grasa peripélvica.<sup>25</sup> Las publicaciones del seguimiento han confirmado la aplicabilidad de ambos enfoques.<sup>24,77</sup> Estos no han sido adoptados en la 8.ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC.<sup>26</sup>

Los carcinomas invasores también pueden invadir el estroma renal en toda su anchura y extenderse a la grasa perirrenal. Estos tumores se estadifican como pT4. Esto debe diferenciarse del compromiso de la grasa del seno renal en los casos con invasión del estroma renal que continuaría considerándose pT3.

La evaluación del estadio anatomopatológico también puede presentar dificultades en presencia de una arquitectura invertida. En la vejiga urinaria es particularmente inusual encontrar tumores no invasores con arquitectura invertida que se extiendan a la muscular propia; por lo que la observación en esta área de frentes de expansión tumoral grandes sugiere el diagnóstico de invasión, tal vez relacionada con un patrón en nidos grandes. En la pelvis y cálices renales, esto se torna más problemático por las características anatómicas de esta región. Los tumores no invasores con arquitectura invertida pueden empujar la grasa del seno renal. Los casos problemáticos deben muestrearse extensamente con el fin de comprobar inequívocamente si hay invasión.

Nótese que, en este aspecto, la terminología «parénquima» debe sustituirse por «estroma».<sup>105</sup>

## Referencias

- 1 Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA and Van der Kwast TH (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 63(2):321-332.
- 2 Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, 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 College of American Pathologists (CAP) (2017). *Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ureter and renal pelvis*. Available from: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/renalpelvureter-17protocol-1000.pdf> (Accessed 1<sup>st</sup> March 2017).

- 5 Shapiro EY, Lipsky MJ, Cha DY, McKiernan JM, Benson MC and Gupta M (2012). Outcomes of intrarenal Bacillus Calmette-Guerin/interferon-alpha2B for biopsy-proven upper-tract carcinoma in situ. *J Endourol* 26(12):1645-1650.
- 6 Roupret M, Babjuk M, Comperat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, Cowan NC, Bohle A, Van Rhijn BW, Kaasinen E, Palou J and Shariat SF (2015). European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 68(5):868-879.
- 7 Leow JJ, Orsola A, Chang SL and Bellmunt J (2015). A contemporary review of management and prognostic factors of upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Treat Rev* 41(4):310-319.
- 8 Seisen T, Colin P and Roupret M (2015). Risk-adapted strategy for the kidney-sparing management of upper tract tumours. *Nat Rev Urol* 12(3):155-166.
- 9 Lucca I, Klatté T, Roupret M and Shariat SF (2015). Kidney-sparing surgery for upper tract urothelial cancer. *Curr Opin Urol* 25(2):100-104.
- 10 Seisen T, Granger B, Colin P, Leon P, Utard G, Renard-Penna R, Comperat E, Mozer P, Cussenot O, Shariat SF and Roupret M (2015). A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 67(6):1122-1133.
- 11 Yuan H, Chen X, Liu L, Yang L, Pu C, Li J, Bai Y, Han P and Wei Q (2014). Risk factors for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Urol Oncol* 32(7):989-1002.
- 12 Lughezzani G, Burger M, Margulis V, Matin SF, Novara G, Roupret M, Shariat SF, Wood CG and Zigeuner R (2012). Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *Eur Urol* 62(1):100-114.
- 13 Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A, Kawa G, Ogawa O, Habuchi T, Kawauchi A, Uozumi J, Yokoi S, Tsujihata M, Hasui Y, Miyakoda K, Tada H, Ono Y and Naito S (2009). Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan. *Eur Urol* 55(6):1397-1407.
- 14 Ouzzane A, Colin P, Xylinas E, Pignot G, Ariane MM, Saint F, Hoarau N, Adam E, Azemar MD, Bensadoun H, Cormier L, Cussenot O, Houlgatte A, Karsenty G, Bruyere F, Maurin C, Nouhaud FX, Phe V, Polguer T, Roumiguie M, Ruffion A and Roupret M (2011). Ureteral and multifocal tumours have worse prognosis than renal pelvic tumours in urothelial carcinoma of the upper urinary tract treated by nephroureterectomy. *Eur Urol* 60(6):1258-1265.
- 15 Pieras E, Frontera G, Ruiz X, Vicens A, Ozonas M and Piza P (2010). Concomitant carcinoma in situ and tumour size are prognostic factors for bladder recurrence after

- nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma. *BJU Int* 106(9):1319-1323.
- 16 Simone G, Papalia R, Loreto A, Leonardo C, Sentinelli S and Gallucci M (2009). Independent prognostic value of tumour diameter and tumour necrosis in upper urinary tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 103(8):1052-1057.
  - 17 Milojevic B, Djokic M, Sipetic-Grujicic S, Milenkovic-Petronic D, Vuksanovic A, Bumbasirevic U, Vukovic I, Dragicevic D and Tulic C (2012). Upper urinary tract transitional cell carcinoma: location is not correlated with prognosis. *BJU Int* 109(7):1037-1042.
  - 18 Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, Godoy G, Adamy A, Kaag M, Bochner BH, Coleman J and Dalbagni G (2010). The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol* 58(4):574-580.
  - 19 Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, Patard JJ, Kikuchi E, Montorsi F, Zigeuner R, Weizer A, Bolenz C, Koppie TM, Isbarn H, Jeldres C, Kabbani W, Remzi M, Waldert M, Wood CG, Roscigno M, Oya M, Langner C, Wolf JS, Strobel P, Fernandez M, Karakiewicz P and Shariat SF (2010). Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 57(6):1072-1079.
  - 20 Yafi FA, Novara G, Shariat SF, Gupta A, Matsumoto K, Walton TJ, Fritsche HM, El-Hakim A, Trischler S, Martinez-Salamanca JI, Seitz C, Ficarra V, Zattoni F, Karakiewicz PI and Kassouf W (2012). Impact of tumour location versus multifocality in patients with upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy and bladder cuff excision: a homogeneous series without perioperative chemotherapy. *BJU Int* 110(2 Pt 2):E7-13.
  - 21 Otsuka M, Taguchi S, Nakagawa T, Kawai T, Morikawa T, Miyazaki H, Fujimura T, Fukuhara H, Kume H and Homma Y (2016). Lower ureteral lesion is an independent predictor of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 34(2):59.e59-59.e13.
  - 22 Shariat SF, Zigeuner R, Rink M, Margulis V, Hansen J, Kikuchi E, Kassouf W, Raman JD, Remzi M, Koppie TM, Bensalah K, Guo CC, Mikami S, Sircar K, Ng CK, Haitel A, Kabbani W, Chun FK, Wood CG, Scherr DS, Karakiewicz PI and Langner C (2012). Subclassification of pT3 urothelial carcinoma of the renal pelvicalyceal system is associated with recurrence-free and cancer-specific survival: proposal for a revision of the current TNM classification. *Eur Urol* 62(2):224-231.
  - 23 Yoshimura K, Arai Y, Fujimoto H, Nishiyama H, Ogura K, Okino T and Ogawa O (2002). Prognostic impact of extensive parenchymal invasion pattern in pT3 renal pelvic transitional cell carcinoma. *Cancer* 94(12):3150-3156.
  - 24 Park J, Habuchi T, Arai Y, Ohyama C, Inoue T, Hatakeyama S, Jeon SS, Kwon GY, Kwak C, Moon KC, Kim CS and Ahn H (2014). Reassessment of prognostic heterogeneity of pT3 renal

- pelvic urothelial carcinoma: analysis in terms of proposed pT3 subclassification systems. *J Urol* 192(4):1064-1071.
- 25 Sassa N, Tsuzuki T, Fukatsu A, Majima T, Kimura T, Nishikimi T, Yoshino Y, Hattori R and Gotoh M (2012). Is pT3 urothelial carcinoma of the renal pelvis a homogeneous disease entity? Proposal for a new subcategory of the pT3 classification. *Histopathology* 61(4):620-628.
- 26 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.
- 27 Busby JE, Brown GA, Tamboli P, Kamat AM, Dinney CP, Grossman HB and Matin SF (2006). Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience. *Urology* 67(3):518-523.
- 28 Holmang S, Lele SM and Johansson SL (2007). Squamous cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: incidence, symptoms, treatment and outcome. *J Urol* 178(1):51-56.
- 29 Miller RJ, Holmang S, Johansson SL and Lele SM (2011). Small cell carcinoma of the renal pelvis and ureter: clinicopathologic and immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med* 135(12):1565-1569.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS (2005). Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103(6):1172-1178.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 National Cancer Control 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 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 Amin MB (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 22 Suppl 2:S96-s118.
- 42 Lopez-Beltran A and Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 37(11):1371-1388.
- 43 Rink M, Robinson BD, Green DA, Cha EK, Hansen J, Compoj E, Margulis V, Raman JD, Ng CK, Remzi M, Bensalah K, Kabbani W, Haitel A, Rioux-Leclercq N, Guo CC, Chun FK, Kikuchi E, Kassouf W, Sircar K, Sun M, Sonpavde G, Lotan Y, Pycha A, Karakiewicz PI, Scherr DS and Shariat SF (2012). Impact of histological variants on clinical outcomes of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *J Urol* 188(2):398-404.
- 44 Shibing Y, Turun S, Qiang W, Junhao L, Haichao Y, Shengqiang Q, Ping H and Dehong C (2015). Effect of concomitant variant histology on the prognosis of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 33(5):204.e209-216.

- 45 Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M and Suster S (2006). High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. *Mod Pathol* 19(4):494-503.
- 46 Hayashi H, Mann S, Kao CS, Grignon D and Idrees MT (2017). Variant morphology in upper urinary tract urothelial carcinoma: a fourteen-year case series of biopsy and resection specimens. *Hum Pathol*.
- 47 Masson-Lecomte A, Colin P, Bozzini G, Nison L, de La Taille A, Comperat E, Zerbib M, Rozet F, Cathelineau X, Valeri A, Ruffion A, Guy L, Droupy S, Cussenot O and Roupret M (2014). Impact of micropapillary histological variant on survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World J Urol* 32(2):531-537.
- 48 Novara G, Matsumoto K, Kassouf W, Walton TJ, Fritsche HM, Bastian PJ, Martinez-Salamanca JI, Seitz C, Lemberger RJ, Burger M, El-Hakim A, Baba S, Martignoni G, Gupta A, Karakiewicz PI, Ficarra V and Shariat SF (2010). Prognostic role of lymphovascular invasion in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract: an international validation study. *Eur Urol* 57(6):1064-1071.
- 49 Wheat JC, Weizer AZ, Wolf JS, Jr., Lotan Y, Remzi M, Margulis V, Wood CG, Montorsi F, Roscigno M, Kikuchi E, Zigeuner R, Langner C, Bolenz C, Koppie TM, Raman JD, Fernandez M, Karakiewicz P, Capitanio U, Bensalah K, Patard JJ and Shariat SF (2012). Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ confined urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 30(3):252-258.
- 50 Otto W, Shariat SF, Fritsche HM, Gupta A, Matsumoto K, Kassouf W, Martignoni G, Walton TJ, Tritschler S, Baba S, Bastian PJ, Martinez-Salamanca JI, Seitz C, Pycha A, Burger M, Karakiewicz PI, Ficarra V and Novara G (2011). Concomitant carcinoma in situ as an independent prognostic parameter for recurrence and survival in upper tract urothelial carcinoma: a multicenter analysis of 772 patients. *World J Urol* 29(4):487-494.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 Jeldres C, Sun M, Lughezzani G, Isbarn H, Shariat SF, Widmer H, Graefen M, Montorsi F, Perrotte P and Karakiewicz PI (2010). Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer* 116(16):3774-3784.
- 54 Grasso M, Fishman AI, Cohen J and Alexander B (2012). Ureteroscopic and extirpative

- treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a 15-year comprehensive review of 160 consecutive patients. *BJU Int* 110(11):1618-1626.
- 55 Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG and Tolley DA (2012). Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 110(5):614-628.
- 56 Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromecki TF, Scherr DS, Lotan Y, Raman JD, Kassouf W, Zigeuner R, Remzi M, Bensalah K, Weizer A, Kikuchi E, Bolenz C, Roscigno M, Koppie TM, Ng CK, Fritsche HM, Matsumoto K, Walton TJ, Ehdaie B, Tritschler S, Fajkovic H, Martinez-Salamanca JI, Pycha A, Langner C, Ficarra V, Patard JJ, Montorsi F, Wood CG, Karakiewicz PI and Margulis V (2012). Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 61(4):818-825.
- 57 Seisen T, Colin P, Hupertan V, Yates DR, Xylinas E, Nison L, Cussenot O, Neuzillet Y, Bensalah K, Novara G, Montorsi F, Zigeuner R, Remzi M, Shariat SF and Roupret M (2014). Postoperative nomogram to predict cancer-specific survival after radical nephroureterectomy in patients with localised and/or locally advanced upper tract urothelial carcinoma without metastasis. *BJU Int* 114(5):733-740.
- 58 Roupret M, Hupertan V, Seisen T, Colin P, Xylinas E, Yates DR, Fajkovic H, Lotan Y, Raman JD, Zigeuner R, Remzi M, Bolenz C, Novara G, Kassouf W, Ouzzane A, Rozet F, Cussenot O, Martinez-Salamanca JI, Fritsche HM, Walton TJ, Wood CG, Bensalah K, Karakiewicz PI, Montorsi F, Margulis V and Shariat SF (2013). Prediction of cancer specific survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: development of an optimized postoperative nomogram using decision curve analysis. *J Urol* 189(5):1662-1669.
- 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 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.
- 61 RCPATH (The Royal College of Pathologists) (2013). *Dataset for tumours of the urinary collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra)*. Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-tumours-of-the-urinary-collecting-system--renal-pelvis--ureter--urinary-bladder-and-urethra.html> (Accessed 16<sup>th</sup> February 2016).
- 62 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.

- 63 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Boufflioux 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.
- 64 Mikulowski P and Hellsten S (2005). T1 G1 urinary bladder carcinoma: fact or fiction? *Scand J Urol Nephrol* 39(2):135-137.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 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.
- 70 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.
- 71 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.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 Roscigno M, Cha EK, Rink M, Seitz C, Novara G, Chromecki TF, Fritsche HM, Matsumoto K, Walton TJ, Carballido J, Filippo Da Pozzo L, Bertini R, Ficarra V, Otto W, Karakiewicz PI, Pycha A, Fajkovic H, Naspro R, Scherr DS, Montorsi F and Shariat SF (2012). International validation of the prognostic value of subclassification for AJCC stage pT3 upper tract urothelial carcinoma of the renal pelvis. *BJU Int* 110(5):674-681.
- 78 Kikuchi E, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Mikami S, Lotan Y, Remzi M, Bolenz C, Langner C, Weizer A, Montorsi F, Bensalah K, Koppie TM, Fernandez MI, Raman JD, Kassouf W, Wood CG, Suardi N, Oya M and Shariat SF (2009). Lymphovascular invasion predicts clinical outcomes in patients with node-negative upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 27(4):612-618.
- 79 Lee HY, Li CC, Huang CN, Ke HL, Li WM, Liang PI, Yang SF, Tu HP, Wu WJ and Yeh HC (2015). Prognostic significance of lymphovascular invasion in upper urinary tract urothelial carcinoma is influenced by tumor location. *Ann Surg Oncol* 22(4):1392-1400.
- 80 Abouassaly R, Alibhai SM, Shah N, Timilshina N, Fleshner N and Finelli A (2010). Troubling outcomes from population-level analysis of surgery for upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 76(4):895-901.
- 81 Bolenz C, Fernandez MI, Trojan L, Herrmann E, Becker A, Weiss C, Alken P, Strobel P and Michel MS (2008). Lymphovascular invasion and pathologic tumor stage are significant outcome predictors for patients with upper tract urothelial carcinoma. *Urology* 72(2):364-369.
- 82 Hurel S, Roupret M, Ouzzane A, Rozet F, Xylinas E, Zerbib M, Berod AA, Ruffion A, Adam E, Cussenot O, Houlgatte A, Phe V, Nouhau FX, Bensadoun H, Delage F, Guillotreau J, Guy L, Karsenty G, De La Taille A and Colin P (2013). Impact of lymphovascular invasion on oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 111(8):1199-1207.

- 83 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.
- 84 Bolenz C, Shariat SF, Fernandez MI, Margulis V, Lotan Y, Karakiewicz P, Remzi M, Kikuchi E, Zigeuner R, Weizer A, Montorsi F, Bensalah K, Wood CG, Roscigno M, Langner C, Koppie TM, Raman JD, Mikami S, Michel MS and Strobel P (2009). Risk stratification of patients with nodal involvement in upper tract urothelial carcinoma: value of lymph-node density. *BJU Int* 103(3):302-306.
- 85 Lucca I, Kassouf W, Kapoor A, Fairey A, Rendon RA, Izawa JI, Black PC, Fajkovic H, Seitz C, Remzi M, Nyirady P, Roupret M, Margulis V, Lotan Y, de Martino M, Hofbauer SL, Karakiewicz PI, Briganti A, Novara G, Shariat SF and Klatt T (2015). The role of adjuvant chemotherapy for lymph node-positive upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy: a retrospective study. *BJU Int* 116(1):72-78.
- 86 Mason RJ, Kassouf W, Bell DG, Lacombe L, Kapoor A, Jacobsen N, Fairey A, Izawa J, Black P, Tanguay S, Chin J, So A, Lattouf JB, Saad F, Matsumoto E, Drachenberg D, Cagiannos I, Fradet Y and Rendon RA (2012). The contemporary role of lymph node dissection during nephroureterectomy in the management of upper urinary tract urothelial carcinoma: the Canadian experience. *Urology* 79(4):840-845.
- 87 Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Donner G, Chromecki TF, Margulis V, Novara G, Lotan Y, Raman JD, Kassouf W, Seitz C, Bensalah K, Weizer A, Kikuchi E, Roscigno M, Remzi M, Matsumoto K, Breinl E, Pycha A, Ficarra V, Montorsi F, Karakiewicz PI, Scherr DS and Shariat SF (2012). Prognostic value of extranodal extension and other lymph node parameters in patients with upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 187(3):845-851.
- 88 Xylinas E, Rink M, Margulis V, Faison T, Comploj E, Novara G, Raman JD, Lotan Y, Guillonneau B, Weizer A, Pycha A, Scherr DS, Seitz C, Sun M, Trinh QD, Karakiewicz PI, Montorsi F, Zerbib M, Gonen M and Shariat SF (2013). Prediction of true nodal status in patients with pathological lymph node negative upper tract urothelial carcinoma at radical nephroureterectomy. *J Urol* 189(2):468-473.
- 89 Roscigno M, Shariat SF, Freschi M, Margulis V, Karakiewicz P, Suardi N, Remzi M, Zigeuner R, Bolenz C, Kikuchi E, Weizer A, Bensalah K, Sagalowsky A, Koppie TM, Raman J, Fernandez M, Strobel P, Kabbani W, Langner C, Wheat J, Guo CC, Kassouf W, Haitel A, Wood CG and Montorsi F (2009). Assessment of the minimum number of lymph nodes needed to detect lymph node invasion at radical nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial cancer. *Urology* 74(5):1070-1074.
- 90 Ouzzane A, Colin P, Ghoneim TP, Zerbib M, De La Taille A, Audenet F, Saint F, Hoarau N, Adam E, Azemar MD, Bensadoun H, Cormier L, Cussenot O, Houlgatte A, Karsenty G, Maurin C, Nouhaud FX, Phe V, Polguer T, Roumiguie M, Ruffion A and Roupret M (2013). The impact of lymph node status and features on oncological outcomes in urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UTUC) treated by nephroureterectomy. *World J Urol* 31(1):189-197.

- 91 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.
- 92 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.
- 93 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.
- 94 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.
- 95 Abe T, Shinohara N, Muranaka M, Sazawa A, Maruyama S, Osawa T, Harabayashi T, Kubota K, Matsuno Y, Shibata T, Toyada Y, Shinno Y, Minami K, Sakashita S, Kumagai A, Takada N, Togashi M, Sano H, Mori T and Nonomura K (2010). Role of lymph node dissection in the treatment of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional relapse analysis and immunohistochemical re-evaluation of negative lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 36(11):1085-1091.
- 96 Bijol V, Mendez GP, Hurwitz S, Rennke HG and Nose V (2006). Evaluation of the non-neoplastic pathology in tumor nephrectomy specimens: predicting the risk of progressive failure. *Am J Surg Pathol* 30(5):575-584.
- 97 Henriksen KJ, Meehan SM and Chang A (2007). Non-neoplastic renal diseases are often unrecognized in adult tumor nephrectomy specimens: a review of 246 cases. *Am J Surg Pathol*. 31(11):1703-1708.
- 98 Bonsib SM and Pei Y (2010). The non-neoplastic kidney in tumor nephrectomy specimens: what can it show and what is important? *Adv Anat Pathol* 17(4):235-250.
- 99 Roupret M (2016). Reply to Yan Shibing and Wei Qiang's Letter to the Editor re: Morgan Roupret, Marko Babjuk, Eva Comperat, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68:868-79. *Eur Urol* 69(3):e51-52.
- 100 Mork M, Hubosky SG, Roupret M, Margulis V, Raman J, Lotan Y, O'Brien T, You N, Shariat SF

- and Matin SF (2015). Lynch Syndrome: A Primer for Urologists and Panel Recommendations. *J Urol* 194(1):21-29.
- 101 Hartmann A, Dietmaier W, Hofstadter F, Burgart LJ, Cheville JC and Blaszyk H (2003). Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: inverted growth pattern is predictive of microsatellite instability. *Hum Pathol* 34(3):222-227.
- 102 Hollande C, Colin P, de La Motte Rouge T, Audenet F, Yates DR, Phe V, Ouzzane A, Droupy S, Ruffion A, de La Taille A, Guy L, Cussenot O, Rozet F, Xylinas E, Zerbib M, Spano JP, Khayat D, Bitker MO and Roupret M (2014). Hereditary-like urothelial carcinomas of the upper urinary tract benefit more from adjuvant cisplatin-based chemotherapy after radical nephroureterectomy than do sporadic tumours. *BJU Int* 113(4):574-580.
- 103 Reuter VE (2007). *Urinary bladder, ureter and renal pelvis*. Histology for Pathologists. Mills SE. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 104 Gupta R, Paner GP and Amin MB (2008). Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Adv Anat Pathol* 15(3):127-139.
- 105 Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Varma M, Verrill C, Cheville J, Kristiansen G, Corbishley C and Berney DM (2017). UICC drops the ball in the 8th edition TNM staging of urological cancers. *Histopathology* 71(1):5-11.