

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour la création de rapports sur les spécimens de résection provenant de patients atteints d'un carcinome primitif de l'uretère et du bassinot rénal. Ce protocole s'applique aux carcinomes (non invasifs et invasifs), avec ou sans lésions épithéliales associées. Les tumeurs urothéliales diagnostiquées comme papillomes ou tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin ne sont pas des carcinomes et, par conséquent, cet ensemble de données ne s'applique pas à leur cas. Les spécimens de biopsie et de résection transurétrale sont pris en charge dans un autre ensemble de données. Pour les tumeurs bilatérales, remplir un ensemble de données pour chaque côté.

Remarque 1 – Informations cliniques (recommandé)

Justification/preuves

En plus des informations démographiques sur le patient et des détails concernant la destination du rapport, plusieurs informations cliniques peuvent aider le pathologiste dans la manipulation des spécimens du tractus urinaire supérieur et dans l'établissement du rapport. Il est essentiel de connaître les antécédents pertinents en vue de poser un diagnostic exact des tumeurs dans l'ensemble des voies urinaires¹⁻⁴. En effet, cela peut avoir une influence sur le diagnostic spécifique. Ceci est recommandé plutôt que requis, car il appartient au clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon de fournir les informations pouvant avoir un impact sur la démarche diagnostique ou sur son interprétation.

Des observations spécifiques sur l'épithélium des voies urinaires supérieures ne sont pas disponibles ou peuvent ne pas être comparables à celles décrites dans la vessie. Toutefois, le bacille de Calmette-Guérin (BCG) et d'autres agents « intravésicaux » sont utilisés dans les tumeurs des voies urinaires supérieures⁵.

↑ Retour

Remarque 2 – Protocole opératoire (requis)

Justification/preuves

La documentation du protocole opératoire doit faire partie intégrante d'un rapport de pathologie. Le terme « partiel(le) » se rapporte aux cas où l'uretère n'est pas retiré dans son intégralité.

Une néphro-urétérectomie totale (ou radicale) implique la présence de la collerette vésicale. Il s'agit de l'opération standard pour le carcinome urothélial de haut risque, quel que soit son emplacement^{6,7}.

Auparavant, l'urétérectomie segmentaire du carcinome urothélial était essentiellement limitée aux patients présentant une indication particulière, surtout ceux dont le rein opposé était absent ou non fonctionnel. Plus récemment, cette approche a également été utilisée chez les patients dont le rein

controlatéral fonctionne normalement, en particulier ceux avec une maladie de faible risque^{6,8,9}. Les carcinomes urothéliaux du tractus supérieur de faible risque sont définis par l'European Association of Urology (EAU) comme des tumeurs unifocales de moins de 1 cm qui présentent une cytologie de bas grade, une histologie de bas grade sur biopsie urétroscopique et une absence d'invasion par tomodensitométrie multicoupe avec urographie⁶. Lorsque les spécimens d'urétérectomie segmentaire sont soumis pour examen pathologique, il est essentiel d'orienter le tissu (extrémités inférieure et supérieure), en cas de marges positives.

↑ Retour

Remarque 3 – Autres spécimens soumis (requis)

Justification/preuves

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

↑ Retour

Remarque 4 – Nombre de foyers tumoraux (requis)

Justification/preuves

Une vaste méta-analyse a déterminé que la multifocalité d'une tumeur était un facteur prédictif significatif du développement ultérieur d'une tumeur intravésicale¹⁰. Dans cette étude, l'emplacement de la tumeur (uretère), le stade pT et la nécrose tumorale constituaient d'autres facteurs pathologiques prédictifs importants du risque accru de récurrence intravésicale ; les caractéristiques non significatives étaient la taille de la tumeur, le grade, la présence d'un carcinome in situ (CIS) concomitant et l'invasion lymphovasculaire. Dans une autre méta-analyse, les facteurs prédictifs d'une récurrence intravésicale étaient l'emplacement (risque plus élevé dans l'uretère), le stade pT (risque plus élevé à un stade plus bas) et la taille de la tumeur (risque plus élevé pour les tumeurs > 3 cm) ; les caractéristiques non significatives étaient la présence d'un CIS concomitant, la multifocalité et le grade tumoral¹¹.

La multifocalité ne figure pas parmi les indicateurs pronostiques significatifs post-opératoires dans les lignes directrices les plus récentes de l'EAU⁶, mais elle constitue un indicateur significatif pré-opératoire. Par contre, un examen extensif de la littérature par Lughezzani et coll.¹² a conclu que la multifocalité était un facteur prédictif indépendant de la survie spécifique au cancer. Ceci reflète les observations de plusieurs vastes séries publiées^{13,14}.

↑ Retour

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

Justification/preuves

La taille de la tumeur est de valeur pronostique pour les tumeurs du tractus supérieur avant résection chirurgicale. Dans les lignes directrices les plus récentes de l'EAU, les auteurs ont conclu que ce facteur n'était pas pronostique après résection⁶. Ces lignes directrices considèrent une petite taille (< 1 cm) comme l'un des critères définissant une maladie de faible risque. Cependant, un article de synthèse récent a conclu que la taille était un facteur prédictif significatif de la survie sans progression et de la survie sans récurrence^{7,15,16}. Étant donné la taille limitée des études mentionnées, la confirmation de la signification indépendante de ce paramètre nécessite d'autres études plus vastes. Toutefois, la taille de la tumeur reste partie intégrante de la description d'une tumeur au niveau macroscopique et au minimum, la dimension maximale de la tumeur est considérée comme élément requis de cet ensemble de données.

 [Retour](#)

Remarque 6 – Sites tumoraux macroscopiques (requis)

Justification/preuves

Les études évaluant l'importance de l'emplacement du carcinome urothélial du tractus urinaire supérieur ont eu des résultats incohérents^{7,17-20}. Dans l'analyse la plus récente à ce sujet menée par l'EAU, un site tumoral dans l'uretère a été associé à un pronostic moins favorable que celui des tumeurs du bassinet rénal⁶.

Plusieurs rapports ont également montré que l'emplacement de la tumeur était un facteur prédictif significatif du développement ultérieur d'une tumeur intravésicale. Ces rapports s'accordent pour dire que les tumeurs d'origine urétérale sont associées à un risque plus élevé que celles du bassinet rénal^{10,11}. En outre, le risque semble plus élevé dans le cas des tumeurs de l'uretère inférieur par rapport à l'uretère supérieur²¹.

Une meilleure connaissance de l'emplacement macroscopique de la tumeur est importante dans l'évaluation des sections histologiques. Lorsque l'examen de ces sections ne montre pas clairement la relation entre la tumeur et le stroma rénal, la mention d'un emplacement macroscopique dans le bassinet rénal devrait inciter le pathologiste à réexaminer le spécimen et à soumettre d'autres sections si besoin est.

 [Retour](#)

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

Justification/preuves

Contrairement au cas des tumeurs de la vessie, l'évaluation macroscopique de l'étendue des tumeurs du tractus urinaire supérieur ne figure pas dans le système de stadification pathologique.

Cependant, l'estimation de l'étendue macroscopique de la maladie peut faciliter la sélection des blocs de tissus et la création des rapports lorsque les observations aux niveaux macroscopique et microscopique ne correspondent pas. Quand il existe une divergence de ce type, elle doit être résolue en évaluant de nouveau l'aspect macroscopique et en soumettant des blocs supplémentaires si nécessaire. Il est reconnu que l'estimation macroscopique peut surestimer ou sous-estimer l'étendue microscopique de la maladie et que la détermination du stade pathologique repose sur l'étendue microscopique.

Dans le cas des tumeurs du bassinet rénal, une modification du stade pT3 a été proposée pour distinguer entre l'invasion microscopique « pT3a » et l'invasion macroscopique « pT3b » du stroma rénal. Les données de Shariat et coll.²² sont très convaincantes. Cette proposition repose sur un article antérieur qui a séparé les cas d'invasion stromale en deux catégories, microscopique (< 5 mm de profondeur) et extensive (> 5 mm de profondeur)²³. Ces auteurs ont remarqué que l'invasion extensive était le plus souvent visible au niveau macroscopique, par opposition à l'invasion microscopique. Dans une étude de suivi à la proposition de Shariat, Park et coll.²⁴ ont confirmé la signification de ce critère et ont soutenu le changement proposé du stade pT3. Enfin, un autre groupe a séparé les tumeurs pT3 selon qu'elles envahissent uniquement la zone médullaire ou également la zone corticale, et a observé que cette dernière situation était significativement plus défavorable²⁵. Cependant, aucune de ces suggestions n'a été adoptée dans la 8^e édition du Cancer Staging Manual de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)²⁶.

 [Retour](#)

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

Justification/preuves

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

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

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

 [Retour](#)

Remarque 9 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Type histologique de la tumeur

La majorité des carcinomes primitifs du tractus urinaire supérieur sont des carcinomes urothéliaux et les carcinomes non urothéliaux représentent environ 2 % des tumeurs²⁷. Les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes et les carcinomes neuroendocrines à petites cellules constituent la quasi-totalité des autres types et sont en général décrits dans le cadre de petites études de cas de certains établissements²⁷⁻²⁹.

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2016 est utilisée pour l'attribution d'un type histologique à la tumeur³⁰. Comme dans le cas de la classification de l'OMS de 2004³¹, une tumeur est classée comme carcinome urothélial si une composante urothéliale est présente, indépendamment de la taille, y compris un CIS urothélial. La seule exception à cette règle est dans le cas des tumeurs à composante neuroendocrine (carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules), qui sont classées dans la catégorie des tumeurs neuroendocrines. Lorsqu'il s'agit d'un cas mixte, les autres éléments doivent être signalés, ainsi que leur pourcentage approximatif. Selon le système décrit ci-dessus, les autres composantes pourraient être placées dans l'élément du type histologique de la tumeur. Par exemple, une tumeur mixte comportant 70 % de carcinome neuroendocrine à petites cellules et 30 % de carcinome urothélial serait décrite dans la section « Type histologique de la tumeur » comme *tumeur neuroendocrine (carcinome neuroendocrine à petites cellules)* et dans la sous-section du type histologique « Autre, spécifier » comme *carcinome urothélial (30 %)*.

La catégorie des tumeurs neuroendocrines comprend le carcinome neuroendocrine à petites cellules, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules, la tumeur neuroendocrine bien différenciée et le paragangliome. Le carcinome neuroendocrine à petites cellules est de loin le type le plus courant de cette catégorie. Par définition, il s'agit d'une tumeur maligne à différenciation neuroendocrine. Comme dans la vessie, environ la moitié des cas survenant dans les voies urinaires supérieures sont d'histologie pure, et l'autre moitié sont de type mixte avec un autre constituant, le carcinome urothélial étant le plus fréquent. Les cas à différenciation mixte sont inclus dans cette catégorie. Le pourcentage de la composante neuroendocrine nécessaire pour classer une tumeur comme carcinome neuroendocrine est quelque peu controversé. D'un point de vue pratique, les cas présentant une composante de carcinome neuroendocrine à petites cellules, indépendamment du pourcentage, sont pris en charge comme les carcinomes neuroendocrines à petites cellules ; les séries publiées les plus importantes incluaient des cas avec seulement une constituante focale de carcinome à petites cellules³²⁻³⁶. Par exemple, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aux États-Unis incluait les tumeurs contenant « toute composante à petites cellules dans la catégorie du carcinome à cellules non urothéliales »^{36,37}. Le diagnostic est défini par des critères morphologiques, mais la plupart des cas présentent une différenciation neuroendocrine par immunohistochimie. Les marqueurs immunohistochimiques les plus sensibles sont CD56 et la synaptophysine³⁸. TTF-1 est exprimé dans environ 50 % des cas^{39,40}.

Enfin, certains carcinomes survenant dans le tractus urinaire ne présentent aucune différenciation spécifique ; lorsque la possibilité d'une métastase provenant d'un autre site est exclue, ils sont

considérés comme des tumeurs primitives du tractus urinaire. Dans la classification 2004 de l'OMS, ces cas étaient inclus en tant que variantes du carcinome urothélial, mais comme, par définition, ils ne comportent aucune différenciation urothéliale, ils doivent être classés dans la catégorie « Carcinome, le type ne peut être déterminé »³⁰.

Sous-type/variante histologique

La classification 2016 de l'OMS inclut plusieurs variantes morphologiques reconnues, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous³⁰. En raison de la variation morphologique remarquable du carcinome urothélial, de nombreuses variantes histologiques ont été décrites dans la littérature^{41,42}. Elles n'ont pas toutes été incluses dans la classification 2016 de l'OMS³⁰. En général, les variantes qui ont été reconnues spécifiquement appartiennent à trois catégories globales. Les variantes présentant une morphologie faussement anodine, comme la variante imbriquée, peuvent être diagnostiquées incorrectement comme des tumeurs bénignes ou jugées de bas grade, bien que leur comportement soit identique à celui des tumeurs de haut grade. La deuxième catégorie comporte les tumeurs dont la morphologie ressemble à celle d'autres tumeurs. Les tumeurs ayant une implication pronostique ou thérapeutique significative constituent la troisième catégorie.

Il existe donc des données sur les variantes histologiques des tumeurs des voies urinaires supérieures, mais elles ne sont pas aussi robustes que dans le cas du carcinome urothélial primitif de la vessie. Une vaste série de 1 648 patients a signalé des variantes histologiques dans 24 % des cas, la différenciation épidermoïde (9,9 %) et glandulaire (4 %) étant les plus courantes⁴³. La survie sans récurrence et la survie spécifique au cancer des patients présentant une variante histologique étaient moins favorables, mais dans les deux cas, ce facteur n'était pas indépendamment prédictif. Une autre étude comportant 417 cas a observé des variantes histologiques dans 22 % des cas (les variantes épidermoïdes et glandulaires étant également les plus courantes) et dans cette étude, ce facteur était un indicateur indépendant de la survie spécifique au cancer⁴⁴.

Pratiquement toutes les variantes de carcinome urothélial décrites ont été signalées dans les voies supérieures^{45,46}. Il s'agit principalement de rapports de cas isolés ou de petites séries de cas. Une étude de 39 carcinomes micropapillaires des voies urinaires supérieures (sur 519 cas) a observé que la variante micropapillaire était associée à un stade avancé et à une réduction de la survie spécifique au cancer⁴⁷.

Il est préconisé de noter le pourcentage des variantes histologiques présentes, comme recommandé dans la monographie 2016 de l'OMS³⁰. Les données à l'appui de cette recommandation sont très limitées et uniquement disponibles pour certaines variantes (micropapillaire, sarcomatoïde, lympho-épithélial) et celles avec une différenciation divergente (glandulaire, épidermoïde) dans des séries provenant de la vessie. Il n'existe pas non plus suffisamment de données pour définir la proportion de chaque variante particulière nécessaire à sa signification clinique. Étant donné le manque de données, si une variante histologique est identifiée, elle doit être signalée et son pourcentage estimé doit être noté. Pour les cas présentant plus d'une variante, il est recommandé de documenter le pourcentage de chacune.

Classification OMS des tumeurs des voies urothéliales^{a30}

Descripteur	Codes CIM-O
Tumeurs urothéliales	
<i>Carcinome urothélial infiltrant</i>	8120/3
Imbriqué, y compris de grande taille	
Microkystique	
Micropapillaire	8131/3
Lympho-épithélial	8082/3
Plasmacytoïde/à cellules en bague à chaton/diffus	
Sarcomatoïde	8122/3
À cellules géantes	8031/3
Peu différencié	8020/3
Riche en lipides	
À cellules claires	
<i>Lésions urothéliales non invasives</i>	
Carcinome urothélial in situ	8120/2
Carcinome urothélial papillaire non invasif de bas grade	8130/2
Carcinome urothélial papillaire non invasif de haut grade	8130/2
Tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin	8130/1
Papillome urothélial	8120/0
Papillome urothélial inversé	8121/0
Prolifération urothéliale de potentiel malin incertain	
Dysplasie urothéliale	
Tumeurs épidermoïdes	
Carcinome épidermoïde pur	8070/3
Carcinome verruqueux	8051/3
Papillome épidermoïde	8052/0
Tumeurs glandulaires	
Adénocarcinome, SAI	8140/3
De type intestinal	8144/3
Mucineux	8480/3
Mixte	8140/3
Adénome villeux	8261/0
Carcinome de l'ouraue	8010/3
Tumeurs de type müllerien	
Carcinome à cellules claires	8310/3
Carcinome endométrioïde	8380/3
Tumeurs neuroendocrines	
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	8041/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Tumeur neuroendocrine bien différenciée	8240/3
Paragangliome ^b	8693/1

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

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

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

↑ Retour

Remarque 10 – Carcinome non invasif (requis)

Justification/preuves

Des données solides suggèrent que la présence d'un CIS urothélial concomitant est associée à une diminution du taux de survie sans récurrence et de survie spécifique au cancer^{12,48-50}. Il est donc important de réaliser un échantillonnage des portions d'aspect macroscopique normal dans les spécimens de résection de l'uretère et du bassinet rénal pour évaluation. Les études correspondantes n'ont pas spécifiquement noté l'étendue des CIS associés. Dans le cadre de cet ensemble de données, nous avons divisé les CIS en deux groupes, tumeurs focales et multifocales, et défini ces groupes arbitrairement comme l'atteinte d'un seul bloc ou de plusieurs blocs.

↑ Retour

Remarque 11 – Lésions épithéliales associées (recommandé)

Justification/preuves

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

↑ Retour

Remarque 12 – Grade histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La détermination du grade histologique des tumeurs urothéliales se fait idéalement en deux catégories, celles des tumeurs papillaires non invasives et des carcinomes invasifs. Dans le cas des tumeurs papillaires non invasives, la classification 2016 de l'OMS³⁰ reste la même que celle de 2004³¹ et recommande toujours le système de détermination du grade proposé initialement par l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en 1997⁵¹. Ce système est maintenant privilégié

par pratiquement toutes les organisations principales de pathologie et d'urologie^{2,4}.

Il s'agit d'un système à trois niveaux, dans lequel la catégorie la plus basse de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin représente une tumeur sans capacité d'invasion ou de métastase et est donc considérée comme une tumeur bénigne⁵². Cette lésion correspond à près d'un tiers des tumeurs papillaires non invasives nouvellement diagnostiquées dans les voies urinaires. Il n'existe pas de données solides concernant la proportion de ces tumeurs dans les voies supérieures, mais comme les tumeurs des voies supérieures sont plus souvent de haut grade, on peut s'attendre à ce qu'elle soit moins importante. Les tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin ne sont pas signalées à l'aide de cet ensemble de données. Il s'agit néanmoins d'un diagnostic important qui indique un risque accru de développer d'autres tumeurs dans les voies urinaires.

Le grade histologique est un facteur prédictif significatif de la survie spécifique au cancer du carcinome urothélial du tractus urinaire supérieur^{12,53}. Dans le cas de la vessie, relativement peu de patients atteints de tumeurs papillaires de bas grade non invasives sont pris en charge par une cystectomie ; par contre, dans le cas du tractus urinaire supérieur, de nombreux patients de ce type subissent une néphro-urétérectomie ou une urétérectomie segmentaire. Le grade histologique est un facteur suggéré comme déterminant pour la sélection des patients traités par urétérectomie segmentaire ou par néphro-urétérectomie⁶. Les tumeurs de bas grade peuvent également être prises en charge par voie endoscopique et non par résection^{6,54,55}. Dans le cas des patients subissant une résection chirurgicale pour une tumeur papillaire, le grade est un indicateur pronostique significatif. Il est inclus dans les variables de nomogrammes reposant sur les séries les plus vastes dans la littérature⁵⁶⁻⁵⁸. Les nomogrammes de Seisen et coll.⁵⁷ et de Cha et coll.⁵⁶ ont utilisé le système de détermination du grade de 1998 de l'OMS/ISUP (équivalent aux systèmes de l'OMS de 2004 et de 2016).

Le système de détermination du grade de 1973 de l'OMS pour les tumeurs papillaires est encore utilisé dans de nombreuses régions, et certaines lignes directrices publiées recommandent spécifiquement de signaler à la fois le grade OMS actuel et celui de 1973⁵⁹⁻⁶¹, alors que d'autres laissent le choix à l'établissement de fournir ou non le grade de 1973^{2,4,30}. Une discussion détaillée des arguments pour ou contre la classification 1973 de l'OMS ne s'inscrit pas dans le cadre des objectifs de ce commentaire. Le lecteur intéressé peut consulter ces discussions ailleurs^{2,59,61,62}. De nombreux articles basés sur le système 1973 de l'OMS documentent sa signification en tant que facteur prédictif des résultats cliniques du carcinome urothélial papillaire. Ils comprennent plusieurs études utilisant des données tirées d'essais cliniques de phase III. Les tableaux de risque actuels de l'European Organisation for Treatment and Research of Cancer (EORTC), élaborés avec les données provenant de huit essais cliniques de phase III, utilisent le système de détermination du grade de 1973 de l'OMS⁶³. L'ensemble de données de l'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) suit l'approche de la classification 2016 de l'OMS³⁰, le grade 2016 de l'OMS étant un élément requis du rapport et les autres systèmes étant facultatifs.

La détermination du grade du carcinome urothélial invasif est un autre sujet de controverse. En Amérique du Nord, la vaste majorité des carcinomes urothéliaux invasifs sont diagnostiqués à un grade élevé, tandis que dans les études européennes, un pourcentage important de tumeurs invasives est classé au grade 2 voire au grade 1. À l'heure actuelle, il est généralement accepté que les tumeurs de grade 1 (OMS 1973), qui correspondent globalement aux tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin, n'ont aucun potentiel invasif⁶⁴⁻⁶⁶. Dans les études utilisant le

système de détermination du grade de 1998 de l'ISUP/2004 de l'OMS, la grande majorité des tumeurs invasives sont de haut grade^{67,68}. La conclusion du groupe de pathologie de l'International Consultation on Urologic Disease était que tous les carcinomes invasifs doivent être considérés comme de haut grade^{2,69}. Il a été noté que certaines variantes de carcinomes urothéliaux présentent des caractéristiques cytologiques de bas grade, comme la variante imbriquée, mais à stade égal, se comportent comme des carcinomes de haut grade classiques⁷⁰⁻⁷³. Lorsqu'une variante histologique de ce type est observée, la tumeur doit être signalée comme de haut grade, malgré la cytologie anodine, afin de refléter le comportement biologique⁷⁴. Toutefois, il est également apparent que de nombreux pathologistes ont déterminé le grade du carcinome urothélial invasif selon le système 1973 de l'OMS et d'autres systèmes, et ont démontré leur utilité pronostique^{63,65,75,76}. La classification 2016 de l'OMS recommande de continuer à utiliser le système 2004 de l'OMS, en reconnaissant que la grande majorité des tumeurs sont de haut grade³⁰. Si un autre système est utilisé pour déterminer le grade des tumeurs invasives, cela doit être indiqué.

↑ Retour

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

Justification/preuves

Le stade pathologique est un indicateur pronostique post-opératoire majeur. Il figure dans les trois nomogrammes publiés basés sur les plus grands ensembles de données de la littérature⁵⁶⁻⁵⁸. Le diagnostic de l'invasion dans les tumeurs du tractus urinaire supérieur peut être compliqué en raison de la distorsion induite par la croissance d'une masse dans un espace confiné. Cela peut amincir la paroi de l'uretère ou du bassinet rénal. Les tumeurs comportant une architecture inversée peuvent comprimer la couche longitudinale, au point de la rendre quasiment absente dans les sections de tissus, de sorte que le diagnostic d'invasion nécessite l'identification d'un constituant clairement infiltrant. Étant donné la minceur extrême de la couche de tissu conjonctif sous-épithélial dans l'uretère et le bassinet rénal, il n'existe pratiquement pas de musculature muqueuse identifiable et l'invasion d'un muscle lisse doit être considérée comme représentant une maladie de stade T2.

Dans le cas des tumeurs du bassinet rénal, l'atteinte du stroma rénal est un élément important du système de stadification. L'invasion du stroma rénal est incluse dans la définition de la maladie pT3. Il est important de faire la distinction avec la propagation in situ de la tumeur dans les tubes collecteurs du rein, qui n'a aucun impact sur le stade. Il a été proposé de subdiviser les tumeurs de stade pT3a avec atteinte du stroma rénal. Dans une étude, une différence significative de la survie a été observée entre les tumeurs comportant une invasion microscopique du stroma rénal (définie comme une distance de 5 mm ou moins de la membrane basale) par rapport à celles présentant une invasion macroscopique (plus de 5 mm)²². Un autre groupe a subdivisé ces tumeurs selon que l'invasion est limitée à la zone médullaire ou qu'elle atteint la zone corticale et/ou la graisse pelvienne²⁵. Des rapports de suivi ont confirmé que ces deux approches étaient valables^{24,77}. Toutefois, elles n'ont pas été adoptées dans la 8^e édition du Cancer Staging Manual de l'AJCC²⁶.

Les carcinomes invasifs peuvent également s'étendre dans le stroma rénal et jusqu'aux tissus adipeux péri-néphriques. Ces tumeurs sont classées au stade pT4. Il convient de distinguer cette

situation de l'atteinte des tissus adipeux du sinus rénal dans les cas où l'invasion du stroma rénal serait encore considérée comme justifiant un stade pT3. L'invasion directe d'un organe adjacent, notamment les glandes surrénales, est également classée comme une maladie de stade pT4.

Remarque 14 – Invasion lymphovasculaire (requis)

Justification/preuves

L'invasion lymphovasculaire a été décrite à plusieurs reprises comme un indicateur pronostique important du carcinome urothélial des voies urinaires supérieures. Les lignes directrices les plus récentes de l'EAU concluent qu'il s'agit d'un facteur prédictif indépendant des résultats cliniques pour ces tumeurs⁶. Ce facteur est inclus dans les nomogrammes de Cha et coll. et de Seisen et coll.^{56,57} et a été signalé comme indicateur indépendant dans de nombreuses autres études^{48,58,77-79}.

Comme dans le cas d'autres ensembles de données, l'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) pour déterminer la présence ou l'absence d'invasion lymphovasculaire est considérée comme facultative. Toutefois, aucune des études principales mentionnées ci-dessus n'utilise l'IHC dans le cadre de l'évaluation de routine.

 [Retour](#)

Remarque 15 – État des marges (requis)

Justification/preuves

La présence de marges chirurgicales positives (en général au niveau de la collerette vésicale dans les séries de néphro-urétérectomies) a été corrélée à un risque accru du développement ultérieur d'une tumeur intravésicale^{80,81}. Dans la méta-analyse de Seisen et coll.¹⁰, elle constituait un indicateur statistiquement significatif de risque élevé de récurrence dans la vessie.

La présence de marges chirurgicales positives (en général au niveau de la collerette vésicale dans les séries de néphro-urétérectomies) a également été corrélée à un risque accru de métastases à distance et à la survie spécifique au cancer⁸². Toutefois, cette observation n'est pas universelle²⁴ et la méta-analyse de Seisen et coll. (2015) ne l'a pas identifiée comme indicateur significatif de la survie spécifique au cancer¹⁰. L'état des marges n'a pas été testé lors du développement des nomogrammes de Cha et coll. (2012)⁵⁶ ou de Seisen et coll. (2014)⁵⁷.

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

 [Retour](#)

Remarque 16 – Statut ganglionnaire régional (requis et recommandé)

Justification/preuves

Le système de stadification des tumeurs du bassinet rénal et de l'uretère diffère de celui de la vessie, car il inclut à la fois le nombre de ganglions lymphatiques atteints et la taille des métastases pour attribuer une catégorie pN⁸³. Il est donc nécessaire de déterminer le nombre de ganglions lymphatiques atteints (un ou plus) et la taille maximale des métastases (avec un seuil de 2 cm). Dans le cas des tumeurs du bassinet rénal, par définition, les ganglions lymphatiques hilaires rénaux, para-caves, aortiques et rétropéritonéaux sans autre indication sont considérés comme régionaux. Pour les carcinomes de l'uretère, les ganglions lymphatiques régionaux sont les ganglions hilaires rénaux, iliaques (commun, interne/hypogastrique, externe), para-caves, péri-urétéraux et pelviens sans autre indication. L'atteinte d'autres ganglions lymphatiques que ceux mentionnés constitue une maladie de stade pM1.

Quelques données publiées suggèrent que le nombre de ganglions lymphatiques excisés, le nombre de ganglions positifs et la densité ganglionnaire (% de ganglions positifs) sont des indicateurs pronostiques significatifs chez les patients atteints de carcinome du tractus urinaire supérieur avec atteinte ganglionnaire^{84,85}. Par contre, une autre étude n'a pas observé de corrélation significative entre le nombre de ganglions excisés ou positifs et les résultats cliniques, alors que la densité ganglionnaire était significative⁸⁶. De même, Fajkovic et coll.⁸⁷ n'ont pas observé de corrélation significative entre le nombre de ganglions excisés ou positifs et les résultats cliniques.

Chez les patients sans atteinte ganglionnaire, le nombre de ganglions excisés a été mis en corrélation avec la probabilité que le patient soit réellement pN0⁸⁸. Cette étude a utilisé une méthode de modélisation statistique et a inclus 814 excisions de ganglions lymphatiques. Afin d'atteindre un niveau de confiance > 95 % qu'un résultat pN0 soit « réel », 15 ganglions au minimum ont dû être examinés. Les auteurs ont estimé que si un seul ganglion lymphatique était évalué, 44 % des cas réellement pN+ seraient classés à tort comme de stade pN0. Une autre étude a montré que la probabilité de trouver un ganglion positif s'élevait à > 75 % lorsque 8 ganglions étaient excisés, alors qu'une probabilité > 90 % était atteinte avec 13 ganglions excisés.

Les lignes directrices les plus récentes de l'EAU concernant le carcinome des voies urinaires supérieures indiquent que « l'extension extraganglionnaire est un facteur prédictif puissant des résultats cliniques pour les carcinomes urothéliaux du tractus supérieur et les métastases ganglionnaires positives »⁶. Cette conclusion reposait sur une étude de Fajkovic et coll.⁸⁷ dans laquelle l'extension extraganglionnaire était un facteur prédictif indépendant de récurrence tumorale et de mortalité spécifique au cancer. Dans une autre étude, la présence d'une extension extraganglionnaire était « marginalement » associée à un pronostic défavorable⁹⁰. Des études sur le carcinome métastatique de la vessie ont également évalué l'importance de l'extension extraganglionnaire, avec des résultats comparables dans la plupart des études⁹¹⁻⁹³, mais pas toutes⁹⁴.

Le sujet des micrométastases a également été abordé. Abe et coll.⁹⁵ ont réalisé une IHC pour la cytokératine sur 5 sections de ganglions lymphatiques négatifs chez 51 patients présentant des ganglions négatifs par histologie (sur examen répété) et ont découvert des micrométastases dans 7 cas (14 %). Avec un suivi médian de 45 mois, il n'y a pas eu de différence de survie par cause entre les cas positifs ou négatifs par IHC.

↑ Retour

Remarque 17 – Pathologies concomitantes (requis et recommandé)

Justification/preuves

Il est important de reconnaître que des néphropathies peuvent être présentes dans les tissus rénaux non néoplasiques des spécimens de néphrectomie⁹⁶⁻⁹⁸. On peut présumer que les spécimens de néphro-urétérectomie présenteront des pathologies du même ordre et d'importance clinique comparable, bien que des études portant spécifiquement sur cette question ne soient pas encore disponibles. L'évaluation du rein non néoplasique peut être compliquée par des altérations liées à l'obstruction des voies urinaires, provoquant une hydronéphrose et d'autres séquelles. Il n'existe pas de définition officielle pour le tissu stromal en cas d'insuffisance rénale. Dans les spécimens de néphro-urétérectomie, ceci n'est généralement pas pertinent, car le rein tout entier est retiré.

Remarque 18 – Études connexes (recommandé)

Justification/preuves

Il convient de spécifier les études connexes réalisées, ainsi que les résultats (si disponibles).

Les lignes directrices actuelles de l'EAU recommandent d'évaluer si le patient est atteint de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch) lors du recueil des antécédents médicaux⁹⁹. Elles recommandent également le séquençage de l'ADN pour identifier les cancers héréditaires classés par erreur comme sporadiques. Dans un article de synthèse approfondi récent¹⁰⁰, les auteurs préconisent de tester les tissus de carcinome urothélial des voies supérieures (par IHC et/ou tests moléculaires) comme dans le cas des *lignes directrices pour le tractus gastro-intestinal dans les situations suivantes* : (i) si le patient a < 60 ans ; ou (ii) en présence d'antécédents familiaux de carcinome urothélial du tractus supérieur, de cancer de l'endomètre ou de cancer du côlon diagnostiqués chez un membre de la famille < 60 ans ; ou (iii) en présence d'antécédents personnels de cancer du côlon ou de cancer de l'endomètre.

Les tumeurs des voies urinaires supérieures associées à une instabilité microsatellitaire présentent souvent un mode de croissance inversé¹⁰¹. Il existe au moins un rapport indiquant que ces tumeurs sont plus sensibles à la chimiothérapie adjuvante¹⁰².

↑ Retour

Remarque 19 – Métastases à distance confirmées au niveau histologique (requis)

Justification/preuves

La documentation des métastases connues est une composante importante des rapports de pathologie. Ces informations, si disponibles, doivent être consignées avec autant de détails que possible, y compris le site et une référence à tout spécimen antérieur de pathologie chirurgicale ou de cytopathologie pertinent.

↑ Retour

Remarque 20 – Détermination du stade pathologique (requis)

Justification/preuves

Le stade pathologique est le paramètre pronostique le plus important chez les patients traités par néphro-urétérectomie ou par urétérectomie pour un carcinome des voies supérieures¹². Le stade pathologique est également un indicateur significatif de récurrence intravésicale ultérieure¹⁰. Le stade peut aussi constituer un paramètre important dans la décision d'utiliser ou non une chimiothérapie adjuvante. Il est donc crucial d'attribuer un stade pathologique correct pour éclairer le parcours clinique. Un examen macroscopique attentif incluant la sélection de sections appropriées est un élément essentiel de la détermination du stade pathologique. Il peut également être utile de connaître l'origine anatomique des sections pour pouvoir interpréter correctement les observations microscopiques compte tenu de la complexité de l'anatomie, en particulier dans la région du hile rénal.

L'interprétation des spécimens nécessite une bonne compréhension de l'anatomie et de l'histologie des diverses parties du tractus urinaire supérieur¹⁰³. Comme mentionné plus haut, la couche de tissu conjonctif sous-épithélial a tendance à être très mince dans l'ensemble du tractus supérieur et est souvent déformée par une tumeur intraluminaire. De même, la couche longitudinale peut également être atténuée. Des fibres musculaires visibles peuvent être absentes dans la région profonde du sinus rénal et des calices, ce qui rend la distinction entre l'invasion du tissu conjonctif sous-épithélial (pT1) et du tissu conjonctif du sinus rénal (pT3) assez arbitraire. Dans une telle situation, l'identification d'un foyer d'invasion clair peut changer le stade attribué de pTa à pT2 ou même à pT3¹⁰⁴. Dans la région des papilles rénales, l'urothélium repose sur le stroma rénal et la zone de tissu conjonctif sous-épithélial est essentiellement invisible, ce qui fait que pratiquement toute invasion se traduit par une désignation de tumeur de stade pT3a.

La relation entre le stroma rénal et une tumeur dans le sinus rénal et les calices peut être complexe. Une tumeur non invasive qui s'étend dans les tubes collecteurs du rein ne constitue pas un cas d'invasion du stroma rénal, et il convient alors d'éviter la sur-classification au stade pT3. Lorsque le carcinome urothélial s'infiltré dans le stroma rénal, il déclenche presque toujours une réponse stromale, ce qui peut être utile dans les cas difficiles. Comme mentionné plus haut, il a été proposé de subdiviser les tumeurs de stade pT3a avec atteinte du stroma rénal. Dans une étude, une

différence significative de la survie a été observée entre les tumeurs comportant une invasion microscopique du stroma rénal (définie comme une distance de 5 mm ou moins de la membrane basale) par rapport à celles présentant une invasion macroscopique (plus de 5 mm)²². Un autre groupe a subdivisé ces tumeurs selon que l'invasion est limitée à la zone médullaire ou qu'elle atteinte la zone corticale et/ou la graisse pelvienne²⁵. Des rapports de suivi ont confirmé que ces deux approches étaient valables^{24,77}. Toutefois, elles n'ont pas été adoptées dans la 8^e édition du Cancer Staging Manual de l'AJCC²⁶.

Les carcinomes invasifs peuvent également s'étendre dans toute l'épaisseur du stroma rénal et jusqu'aux tissus adipeux péri-néphriques. Ces tumeurs sont classées au stade pT4. Il convient de distinguer cette situation de l'atteinte des tissus adipeux du sinus rénal dans les cas où l'invasion du stroma rénal serait encore considérée comme justifiant un stade pT3.

L'évaluation du stade pathologique peut également être difficile dans le cas des tumeurs comportant une architecture inversée. Dans la vessie, il est particulièrement inhabituel de voir une tumeur non invasive d'architecture inversée croître dans la couche longitudinale, de sorte que la présence d'un vaste front tumoral refoulant à cet endroit suggère un diagnostic d'invasion, qui peut être associée à un motif imbriqué de grande taille. Dans le bassinet rénal et les calices, ceci est plus problématique en raison de l'anatomie histologique de cette région. Les tumeurs non invasives d'architecture inversée peuvent exercer une pression sur les tissus adipeux du sinus rénal. Les cas difficiles à interpréter doivent faire l'objet d'un échantillonnage intensif afin de documenter une invasion de façon univoque.

Concernant la terminologie, il convient de noter que le terme « parenchyme » doit être remplacé par « stroma »¹⁰⁵.

Références

- 1 Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA and Van der Kwast TH (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 63(2):321-332.
- 2 Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, Cheville JC, Kristiansen G, Cote RJ, Delahunt B, Eble JN, Genega EM, Gulmann C, Hartmann A, Langner C, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Merce J, Netto GJ, Oliva E, Rao P, Ro JY, Srigley JR, Tickoo SK, Tsuzuki T, Umar SA, Van der Kwast T, Young RH and Soloway MS (2015). Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 28(5):612-630.
- 3 Chandra A, Griffiths D and McWilliam LJ (2010). Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. *J Clin Pathol* 63(6):475-479.
- 4 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>

- 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, Klatte 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, Ozonias 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 (Accessed 1st 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, Comploj 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, Ehdai 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 16th 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, Bouffloux 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, Sjudahl G, Chebil G, Lovgren K, Lauss M, Gudjonsson S, Kollberg P, Eriksson P, Aine M, Mansson W, Ferno M, Liedberg F and Hoglund M (2015). A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 68(5):824-832.
- 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, Nouhaud 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.