

Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de amostras de doentes com carcinoma primário do uréter e da pélvis renal. O protocolo aplica-se a carcinomas (não invasivos e invasivos), com ou sem lesões epiteliais associadas. Os tumores uroteliais diagnosticados como papiloma ou neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno não são carcinomas e este conjunto de dados não se aplica a esses diagnósticos. As amostras de biopsias e ressecção transuretral são abordadas num conjunto de dados separado. No caso de tumores bilaterais, deve preencher-se um conjunto de dados separado para cada um.

Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Além dos dados demográficos acerca do doente e dos pormenores do destino do relatório, vários itens de informações clínicas podem ajudar o patologista no manuseamento e na elaboração de relatórios de amostras do trato urinário superior. O conhecimento de quaisquer antecedentes relevantes é fundamental no diagnóstico exato de tumores do trato urinário.¹⁻⁴ Isto pode ser relevante para o diagnóstico específico que está a ser considerado. Este é um item recomendado e não obrigatório, uma vez que o fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico de uma amostra.

Não estão disponíveis observações específicas sobre o epitélio do trato superior ou essas observações podem não ser semelhantes às descritas para a bexiga. No entanto, a aplicação de bacilo de Calmette-Guerin (BCG) e de outros agentes “intravesicais” é utilizada em tumores do trato superior.⁵

 **Retroceder**

Nota 2 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A documentação da intervenção específica realizada deve ser um componente padrão de qualquer relatório patológico. O termo “parcial” refere-se a casos em que não é removida a totalidade do uréter.

Numa nefroureterectomia completa (radical), é assumido que a cúpula vesical está presente. Esta é uma operação padrão para carcinoma urotelial de alto risco, independentemente da sua localização.^{6,7}

No passado, o papel da ureterectomia segmentar no carcinoma urotelial limitou-se largamente a doentes com indicação específica, em particular doentes com um rim ausente ou não funcional no lado oposto. Mais recentemente, esta abordagem também foi utilizada em doentes com rim contralateral normal funcional, sobretudo doentes com doença de baixo risco.^{6,8,9} O carcinoma

urotelial do trato superior de baixo risco é definido pela European Association of Urology (EAU — Associação Europeia de Urologia) como carcinoma unifocal, com tamanho < 1 cm, citologia de baixo grau, histologia de baixo grau em biópsia ureteroscópica e não invasivo em urografia por tomografia computadorizada com multidetector.⁶ Quando as amostras de ureterectomia segmentares forem submetidas a exame patológico, é fundamental que os tecidos sejam orientados nas extremidades superior e inferior, caso haja resultado positivo numa margem.

↑ Retroceder

Nota 3 — Amostras adicionais submetidas (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

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

↑ Retroceder

Nota 4 — Focalidade do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Numa meta-análise de grande dimensão verificou-se que a multifocalidade do tumor era um fator preditivo importante do desenvolvimento subsequente de um tumor intravesical.¹⁰ Neste estudo, outros fatores preditivos patológicos importantes de um risco aumentado de recorrência intravesical foram a localização do tumor (uréter), o estágio pT e a necrose tumoral; as características que não foram significativas foram o tamanho do tumor, o grau do tumor, a presença de carcinoma *in situ* (CIS) concomitante e invasão linfovascular. Numa meta-análise diferente, os fatores preditivos da recorrência intravesical foram a localização (uréter tinha o risco mais alto), o estágio pT (mais baixo = risco mais alto) e o tamanho do tumor (mais alto com tamanho > 3 cm); as características que não foram importantes foram CIS concomitante, multifocalidade e grau do tumor.¹¹

Nas diretrizes mais recentes da EAU⁶, a multifocalidade não é considerada um indicador de prognóstico importante no pós-operatório. É indicada como importante no pré-operatório. Por outro lado, numa análise abrangente da literatura, Lughezzani *et al*¹² concluíram que a multifocalidade era um fator preditivo independente da sobrevivência específica do cancro. Isto refletiu várias séries de grande dimensão na literatura.^{13,14}

↑ Retroceder

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

Razão/suporte baseado em evidências

O tamanho do tumor é um fator prognóstico para tumores do trato urinário superior antes da ressecção cirúrgica. Nas atuais diretrizes da EAU, concluiu-se que não é um fator de prognóstico pós-ressecção.⁶ O tamanho pequeno (< 1 cm) é considerado nestas diretrizes como parte da definição de doença de baixo risco. Contudo, uma análise abrangente recente concluiu que o tamanho era um fator preditivo importante da sobrevivência livre de doença e livre de recorrência.^{7,15,16} Dado o tamanho limitado dos estudos referenciados, este parâmetro requer estudos adicionais de maior dimensão para confirmar a sua importância como fator independente. Apesar disso, o tamanho tumoral continua a ser uma parte integrante da descrição de um tumor e a documentação da, pelo menos, dimensão maior de um tumor é considerado um elemento obrigatório deste conjunto de dados.

 [Retroceder](#)

Nota 6 — Local macroscópico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Estudos que avaliaram a importância da localização do carcinoma urotelial do trato superior tiveram resultados inconsistentes.^{7,17-20} Na análise mais recente do tema pela EAU, concluiu-se que a localização ureteral estava associada a um pior prognóstico do que a localização na pélvis renal.⁶

Foi igualmente demonstrado em vários relatórios que a localização do tumor é um fator preditivo importante do desenvolvimento subsequente de doença intravesical. Estes relatórios descreveram consistentemente um risco aumentado associado à origem ureteral em vez da origem na pélvis renal.^{10,11} Verificou-se também que a localização no uréter inferior está associada a um risco mais elevado do que no uréter superior.²¹

Mais conhecimentos acerca da localização macroscópica do tumor são importantes na avaliação dos cortes de tecido histológicos. Nos casos em que o exame dos cortes de tecido não mostra a relação do tumor com o estroma renal, uma descrição macroscópica descrevendo a pélvis renal como localização deve levar a novo exame da amostra e à submissão de cortes de tecido adicionais, conforme adequado.

 [Retroceder](#)

Nota 7 — Extensão macroscópica da invasão (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Contrariamente à bexiga, a avaliação macroscópica da extensão do tumor não é um elemento do sistema de estadiamento patológico. Apesar disso, a estimativa da extensão macroscópica da doença pode ajudar na seleção dos blocos e no relatório de casos se existir discrepância entre a

avaliação macroscópica e os achados microscópicos. Quando se encontrar uma discrepância entre os dois parâmetros, isto deverá ser resolvido através da reavaliação do aspeto macroscópico e da submissão de blocos adicionais, se adequado. É reconhecido que o exame macroscópico pode sobrestimar e subestimar a extensão microscópica da doença e a atribuição do estágio patológico baseia-se nesta última.

No caso de tumores da pélvis renal, foi proposta uma modificação de pT3 para distinguir a invasão microscópica “pT3a” da invasão microscópica “pT3b” do estroma renal. Os dados de Shariat *et al*²² são bastante convincentes. Esta proposta baseou-se num relatório anterior que dividiu a invasão estromal em microscópica (< 5 mm de profundidade) e extensa (> 5 mm de profundidade).²³ Estes autores referiram que a invasão extensa era mais frequentemente visível macroscopicamente, enquanto a microscópica não. Num estudo de seguimento à proposta de Shariat, Park *et al*²⁴ confirmaram a importância e apoiaram a alteração proposta no pT3. Por último, outro grupo dividiu os tumores pT3 em tumores que invadem apenas a medula renal e tumores que invadem o córtex renal, tendo verificado que este último era significativamente pior.²⁵ Porém, nenhuma destas sugestões foi adotada na 8.ª edição do Cancer Staging Manual (Manual de estadiamento do cancro) da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro).²⁶

 **Retroceder**

Nota 8 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

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

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

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

 **Retroceder**

Nota 9 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Tipo histológico do tumor

A maioria dos carcinomas primários dos tratos superiores são carcinomas não uroteliais que correspondem a aproximadamente 2% dos tumores.²⁷ O carcinoma de células escamosas primário, o adenocarcinoma e o carcinoma neuroendócrino de pequenas células correspondem a praticamente todos os outros tipos e existem geralmente na literatura como pequenas séries de casos institucionais.²⁷⁻²⁹

A classificação da organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 é utilizada para atribuição de um tipo histológico do tumor.³⁰ Tal como na classificação da OMS de 2004³¹, um tumor é classificado como carcinoma urotelial se existir qualquer componente urotelial identificável independentemente do quão pequeno, incluindo o CIS urotelial. A única exceção a esta regra refere-se a casos com componente neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de grandes células) onde a classificação se situa na categoria de tumor neuroendócrino. Para os casos que são mistos, devem ser apresentados em relatório os outros elementos com uma percentagem estimada. No esquema anterior, isto seria gerido, colocando o outro componente no elemento do tipo histológico do tumor. Por exemplo, um tumor misto com 70% de carcinoma neuroendócrino de pequenas células e 30% de carcinoma urotelial seria apresentado no relatório, no tipo histológico do tumor, como *tumor neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células)* especificando, em seguida, em tipo histológico do tumor — Outro, especificar — *carcinoma urotelial (30%)*.

A categoria de tumor neuroendócrino inclui carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinoma neuroendócrino de grandes células, tumor neuroendócrino bem diferenciado e paraganglioma. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é, de longe, o mais frequente destes tumores. Por definição, é uma neoplasia maligna com diferenciação neuroendócrina. Tal como na bexiga, no trato superior cerca de metade dos casos são puros e a outra metade são mistos com outro componente, sendo o carcinoma urotelial o mais frequente. Os casos com diferenciação mista são incluídos nesta categoria. Continua a haver alguma controvérsia relativamente à percentagem do componente neuroendócrino necessária para se classificar um tumor como carcinoma neuroendócrino. De um ponto de vista prático, casos com um componente de carcinoma neuroendócrino de pequenas células são tratados como carcinoma neuroendócrino de pequenas células, independentemente da quantidade, com a maior série na literatura a incluir casos com apenas um componente focal de carcinoma de pequenas células.³²⁻³⁶ Por exemplo, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN — Rede Nacional Abrangente Contra o Cancro) inclui tumores com “qualquer componente de pequenas células” na categoria de carcinoma de células não urotelial.^{36,37} O diagnóstico é definido por critérios morfológicos, embora a maioria dos casos demonstre evidências de diferenciação neuroendócrina através de imuno-histoquímica. Os marcadores imuno-histoquímicos mais sensíveis são o CD56 e a sinaptofisina.³⁸ O TTF-1 é expresso em cerca de 50% dos casos.^{39,40}

Por último, existem carcinomas com origem no trato urinário que não têm diferenciação específica e que, baseado na exclusão de metástases de outro local, são considerados como primários no trato

urinário. Na classificação da OMS de 2004, estes foram incluídos como uma variante do carcinoma urotelial, mas considerando que por definição não têm diferenciação urotelial devem ser apresentados em relatório utilizando a categoria “carcinoma, impossível determinar o tipo”.³⁰

Subtipo/variante histológica

A classificação da OMS de 2016 inclui várias variantes morfológicas reconhecidas conforme descrito na tabela seguinte.³⁰ Como o carcinoma urotelial tem uma capacidade notável para variação morfológica, o número de variantes histológicas que foram descritas na literatura é extenso.^{41,42} No desenvolvimento da classificação de 2016 da OMS, nem todos são incluídos.³⁰ Em geral, as variantes que foram especificamente reconhecidas pertencem a três categorias amplas. As variantes que têm uma morfologia pouco definida, tal como a variante em ninho, podem ser mal diagnosticadas como benignas ou consideradas como de baixo grau, apesar de o seu comportamento ser o mesmo que para tumores de alto grau. Na segunda categoria estão tumores que têm uma morfologia que mimetiza outros tumores. Por último, estão os tumores que têm implicações de prognóstico ou terapêuticas importantes.

Existem, por conseguinte, dados sobre variantes histológicas nos tumores do trato superior apesar de não serem tão robustos quanto para o carcinoma urotelial primário da bexiga. Numa série grande de 1648 doentes foi descrita variante histológica em 24% dos casos, sendo as diferenciações escamosa (9,9%) e glandular (4%) as mais frequentes.⁴³ Os doentes com variante histológica tiveram uma sobrevivência livre de recorrência e específica do cancro pior, apesar de não ser independente para qualquer um dos casos. Num estudo adicional de 417 casos foi encontrada variante histológica em 22% (também com os tipos escamoso e glandular como os mais frequentes), tendo-se verificado que a variante histológica era um fator preditivo independente da sobrevivência específica do cancro.⁴⁴

Praticamente todas as variantes de carcinoma urotelial descritas foram detetadas no trato superior.^{45,46} São principalmente relatórios de casos isolados ou uma pequena série de casos. Num relatório de 39 carcinomas urinários micropapilares do trato superior (dos 519 casos), verificou-se que a variante micropapilar estava associada a estágio avançado e a redução da sobrevivência específica do cancro.⁴⁷

Recomenda-se que a percentagem da variante histológica seja apresentada no relatório (isto é recomendado na monografia da OMS de 2016).³⁰ Os dados de suporte são muito limitados e só estão disponíveis para as variantes selecionadas (micropapilar, sarcomatoide, semelhante a linfoepitelioma) e para aquelas com diferenciação divergente (glandular, escamosa) em séries com origem na bexiga. Os dados disponíveis também são insuficientes para definir quantidades específicas de cada variante específica de modo a que seja clinicamente significativo. Dada a falta de dados, se a variante histológica for identificada, deve ser apresentada no relatório, bem como a percentagem estimada deste componente. Para casos com mais de uma variante presente, recomenda-se que a percentagem de cada uma seja documentada.

Classificação da OMS para tumores do trato urotelial^{a30}

Descritor	Códigos ICD-0
Tumores uroteliais	
<i>Carcinoma urotelial de tipo infiltrativo</i>	8120/3
Em ninho, incluindo grande ninho	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Semelhante a linfoepitelioma	8082/3
Plasmacitoide/célula em anel de sinete/difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Células gigantes	8031/3
Mal diferenciado	8020/3
Rico em lípidos	
Células claras	
<i>Lesões uroteliais não invasivas</i>	
Carcinoma urotelial <i>in situ</i>	8120/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, baixo grau	8130/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, alto grau	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferação urotelial de potencial maligno incerto	
Displasia urotelial	
Neoplasias de células escamosas	
Carcinoma de células escamosas puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma de células escamosas	8052/0
Neoplasias glandulares	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Misto	8140/3
Adenoma viloso	8261/0
Carcinoma do úraco	8010/3
Tumores de tipo Mülleriano	
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometriode	8380/3
Tumores neuroendócrinos	
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	8041/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Tumor neuroendócrino bem diferenciado	8240/3
Paraganglioma ^b	8693/1

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

intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

b O paraganglioma não é um tumor derivado do epitélio.

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

 **Retroceder**

Nota 10 — Carcinoma não invasivo (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Existem dados substanciais de que a presença de CIS urotelial concomitante está associada a uma pior sobrevivência livre de recorrência e específica do cancro.^{12,48-50} Nestas amostras, é, por conseguinte, importante fazer a colheita de partes macroscopicamente normais do uréter e da pélvis renal ressecados para avaliação. Estes estudos não registaram especificamente a extensão do CIS associado. Para fins deste conjunto de dados, dividimos o CIS em focal e multifocal e definimos arbitrariamente estes tipos como envolvimento de um bloco único *versus* múltiplos blocos.

 **Retroceder**

Nota 11 — Lesões epiteliais associadas (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

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

 **Retroceder**

Nota 12 — Grau histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A classificação histológica dos tumores uroteliais é melhor considerada em duas categorias: tumores papilares não invasivos e carcinoma invasivo. No caso de tumores papilares não invasivos, a classificação da OMS de 2016³⁰ continua a ser igual à classificação da OMS de 2004³¹, mantendo a recomendação do sistema de classificação apresentado pela primeira vez em 1997 pela International Society of Urological Pathology (ISUP — Sociedade Internacional de Patologia Urológica).⁵¹ Este sistema é agora recomendado por quase todas as principais instituições de patologia e urologia como o sistema de classificação preferido.^{2,4}

Consiste num sistema de 3 camadas em que a categoria mais baixa de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno representa um tumor sem capacidade para invadir ou metastizar e é, como tal, considerado uma neoplasia benigna.⁵² Esta lesão representa até um terço dos tumores papilares não invasivos recém-diagnosticados na bexiga. Não existem dados sólidos relativos à proporção em tumores do trato superior, mas como os tumores do trato superior são mais frequentemente de alto grau, presume-se que seja inferior. Este conjunto de dados não é utilizado para a apresentação de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno em relatório. É, apesar disso, um diagnóstico significativo e indica um risco acrescido para o desenvolvimento de outras neoplasias do trato urinário.

O grau histológico é um fator preditivo importante da sobrevivência específica do cancro no carcinoma urotelial do trato urinário superior.^{12,53} Ao contrário da bexiga em que relativamente poucos doentes com tumores papilares não invasivos de baixo grau são tratados por cistectomia, muitos destes doentes são submetidos a nefroureterectomia ou ureterectomia segmentar. O grau histológico é um fator determinante sugerido na seleção de doentes para ureterectomia segmentar *versus* nefroureterectomia.⁶ Os tumores de baixo grau também podem ser controlados endoscopicamente e não necessitam de ressecção.^{6,54,55} Para os doentes submetidos a ressecção cirúrgica de tumores papilares, o grau é um indicador de prognóstico importante. É incluído como uma variável nos nomogramas baseados na maior série da literatura.⁵⁶⁻⁵⁸ Os nomogramas de Seisen *et al*⁵⁷ e de Cha *et al*⁵⁶ utilizaram o sistema de classificação da OMS/ISUP de 1998 (equivalente aos sistemas de classificação da OMS de 2004 e 2016).

O sistema de classificação da OMS de 1973 para tumores papilares continua a ser utilizado em muitas regiões e algumas diretrizes publicadas recomendam especificamente a apresentação da classificação da OMS juntamente com a classificação de 1973,⁵⁹⁻⁶¹ enquanto outros sugerem que o grau de 1973 deve ser fornecido se baseado numa opção institucional.^{2,4,30} O fornecimento de argumentação detalhada a favor ou contra a classificação da OMS de 1973 não se encontra no âmbito desta observação. Os leitores interessados podem rever estas discussões noutros locais.^{2,59,61,62} Existe literatura extensa sobre o sistema da OMS de 1973 que documenta a sua importância como fator preditivo do desfecho do carcinoma urotelial papilar. Isto inclui muitos estudos que utilizam material de ensaios clínicos de fase III. As atuais tabelas de risco da European Organisation for Treatment and Research of Cancer (EORTC — Organização Europeia para Tratamento e Investigação do Cancro), desenvolvidas a partir dos dados de 8 ensaios clínicos de fase III utilizam o sistema de classificação da OMS de 1973.⁶³ O conjunto de dados da International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR — Colaboração internacional sobre a elaboração de

relatórios de cancro) segue a abordagem da classificação da OMS de 2016³⁰ com apresentação em relatório da classificação da OMS de 2016 como elemento obrigatório e a inclusão de outros sistemas de classificação como opcional.

A classificação do carcinoma urotelial invasivo é outra área de controvérsia. Na América do Norte, a vasta maioria dos carcinomas uroteliais invasivos tem sido diagnosticada como sendo de alto grau, em contraste com estudos europeus em que uma percentagem substancial dos tumores invasivos foi classificada como grau 2 ou mesmo 1. Atualmente, existe um consenso geral de que os tumores de grau 1 (OMS 1973), que correspondem maioritariamente à neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno, não têm capacidade invasiva.⁶⁴⁻⁶⁶ Nos estudos que utilizam o sistema de classificação da ISUP de 1998/OMS de 2004, a grande maioria dos tumores invasivos é de alto grau.^{67,68} O grupo de patologia International Consultation on Urologic Disease (Consultoria Internacional sobre Doença Urológica) concluiu que todos os carcinomas invasivos devem ser considerados como sendo de alto grau.^{2,69} Foi salientado que existem variantes do carcinoma urotelial que têm características citológicas de baixo grau, como a variante em ninho, mas parecem comportar-se estádio a estádio, como o carcinoma de alto grau usual.⁷⁰⁻⁷³ Quando uma variante histológica deste tipo está presente, e apesar da citologia indiferenciada, os tumores devem ser classificados como sendo de alto grau, de modo a refletir o comportamento biológico.⁷⁴ Apesar disso, é igualmente evidente que muitos patologistas têm classificado os carcinomas uroteliais invasivos utilizando o sistema da OMS de 1973 e outros sistemas e demonstraram a sua importância para o prognóstico.^{63,65,75,76} A classificação da OMS de 2016 recomenda que a classificação do carcinoma invasivo continue a ser feita utilizando o sistema da OMS de 2004, reconhecendo que a grande maioria dos tumores seria de alto grau.³⁰ Se os tumores invasivos forem classificados utilizando um sistema de classificação alternativo, isto deverá ser indicado.

 **Retroceder**

Nota 13 — Extensão microscópica da invasão (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O estádio patológico é um indicador de prognóstico importante no pós-operatório. É incluído nos três nomogramas publicados baseados nos maiores conjuntos de dados disponíveis na literatura.⁵⁶⁻⁵⁸ O diagnóstico de invasão em tumores do trato superior pode ser complicado pela distorção induzida pela massa expansível em crescimento num espaço confinado. Isto pode resultar no adelgaçamento da parede do uréter ou da pélvis renal. Tumores com arquitetura invertida podem comprimir a camada muscular própria com a ausência quase total desta camada em cortes de tecido, necessitando o diagnóstico de invasão de identificação de um componente claramente infiltrativo. Dada a camada muito fina de tecido conjuntivo subepitelial no uréter e na pélvis renal, não há praticamente muscularis mucosae identificável e a invasão de qualquer músculo liso deve ser considerada como representativa de doença T2.

Para tumores com origem na pélvis renal, o envolvimento do estroma renal é um elemento importante no sistema de estadiamento. A invasão do estroma renal é incluída na definição de doença pT3. Tem de ser distinguida de disseminação *in situ* do tumor para dentro dos canais

coletores dos rins, que não influencia a atribuição do estágio. Houve propostas de subestadiar os tumores pT3a com envolvimento do estroma renal. Num estudo, observou-se uma diferença importante na sobrevivência entre tumor com invasão microscópica do estroma renal (definida como 5 mm ou menos a partir da membrana basal) em comparação com invasão a nível macroscópico (superior a 5 mm).²² Outro grupo subestadiou estes tumores distinguindo se a invasão se limitava à medula renal ou se se prolongava para o interior do córtex renal e/ou da gordura pélvica.²⁵ Relatórios de seguimento confirmaram a aplicabilidade de ambas as abordagens.^{24,77} Nenhuma destas abordagens foi adotada na 8.ª edição do AJCC Cancer Staging Manual (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC).²⁶

Os carcinomas invasivos também se podem estender através do estroma renal e para o interior da gordura perinéfrica. Estes tumores são estadiados como pT4. Isto tem de ser distinguido do envolvimento da gordura do seio em casos com invasão do estroma renal que ainda seriam considerados pT3. A invasão direta de um órgão adjacente, incluindo a glândula suprarrenal, é igualmente classificada como pT4.

Nota 14 — Invasão linfovascular (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular foi repetidamente considerada um indicador de prognóstico importante para carcinoma urotelial do trato superior. As diretrizes da EAU mais recentes concluíram que é um fator preditivo independente do desfecho nestes tumores.⁶ Foi incluído nos nomogramas de Cha *et al* e Seisen *et al*.^{56,57} Existem muitos outros estudos em que foi descrita como também sendo um fator preditivo independente.^{48,58,77-79}

Tal como em outros conjuntos de dados, a utilização de imuno-histoquímica (IHC) para determinar a presença ou a ausência da invasão linfovascular é considerada opcional. Deve notar-se que nenhum dos principais estudos anteriormente referenciados utilizou a IHC como parte de rotina da avaliação.

 **Retroceder**

Nota 15 — Estado da margem (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Margens cirúrgicas positivas (geralmente, a cúpula vesical em séries de nefroureterectomia) foram correlacionadas com o risco aumentado de desenvolvimento subsequente de tumor intravesical.^{80,81} Na meta-análise efetuada por Seisen *et al*¹⁰, este foi um indicador estatisticamente significativo de um risco acrescido de recorrência na bexiga.

As margens cirúrgicas positivas (geralmente, a cúpula vesical em séries de nefroureterectomia) foram igualmente correlacionadas com o risco acrescido de metástases distantes e de sobrevivência específica do cancro.⁸² Este não foi, contudo, um achado consistente²⁴ e não foi um fator preditivo significativo de sobrevivência específica do cancro na meta-análise realizada por

Seisen *et al* (2015).¹⁰ O estado da margem de interesse não foi testado no desenvolvimento dos nomogramas por Cha *et al* (2012)⁵⁶ ou Seisen *et al* (2014).⁵⁷

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

↑ Retroceder

Nota 16 — Estado dos gânglios linfáticos regionais (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

O sistema de estadiamento para tumores da pélvis renal e do uréter difere do da bexiga porque inclui tanto o número de gânglios linfáticos envolvidos como o tamanho das metástases ao atribuir a categoria pN.⁸³ É, por conseguinte, necessário determinar o número de gânglios linfáticos envolvidos pelo tumor (um ou mais do que um) e a dimensão maior da metástase (o valor limiar [“cutpoint”] é de 2 cm). Por definição, para tumores da pélvis renal, os gânglios linfáticos do hilo renal, paracavais, aórticos e retroperitoneais, exceto se o contrário for especificado, são considerados regionais. Para carcinomas do uréter, os gânglios linfáticos regionais são os gânglios do hilo renal, ilíacos (comuns, internos/hipogástricos, externos), paracavais, periureterais e pélvicos, exceto se o contrário for especificado. O envolvimento de outros gânglios linfáticos além dos definidos é considerado como representativo de doença pM1.

Existem dados publicados limitados que indicam que o número de gânglios linfáticos removido, o número de gânglios positivos e a densidade dos gânglios linfáticos (% de gânglios positivos) são indicadores de prognóstico importantes em doentes com carcinoma do trato superior e em doença com gânglios linfáticos positivos.^{84,85} Pelo contrário, noutro estudo não se verificou que o número de gânglios removidos ou o número de gânglios positivos se correlacionasse com o desfecho; a densidade dos gânglios linfáticos não foi, contudo, importante.⁸⁶ De igual modo, Fajkovic *et al*⁸⁷ não observaram que o número de gânglios removido ou o número de gânglios positivos se correlacionasse com o desfecho.

Para doentes com doença com gânglios negativos, foi descrito que o número de gânglios linfáticos ressecado se correlaciona com a probabilidade de o doente ser um pN0 verdadeiro.⁸⁸ Este estudo utilizou um método de modelagem estatístico e baseou-se em 814 dissecções de gânglios linfáticos. Para obter uma confiança > 95% de que um resultado pN0 era “verdadeiro”, foi necessário examinar um mínimo de 15 gânglios linfáticos. Com apenas 1 gânglio linfático, estimou-se que 44% dos casos pN+ verdadeiros seriam incorretamente classificados como pN0. Outro estudo referiu que a remoção de 8 gânglios linfáticos teve uma probabilidade > 75% de encontrar um gânglio linfático positivo, sendo esta > 90% com 13 gânglios linfáticos.⁸⁹

Nas diretrizes da EAU mais recentes para carcinoma do trato superior, é indicado que a “extensão extraganglionar é um potente fator preditivo do desfecho clínico em carcinomas uroteliais do trato superior e metástases em gânglios linfáticos positivos”.⁶ Esta conclusão baseou-se num estudo

realizado por Fajkovic *et al*⁸⁷ em que a presença da extensão extraganglionar foi um fator preditivo independente da recorrência do tumor e da mortalidade específica do cancro. Noutro estudo, a presença da extensão extraganglionar foi associada “marginalmente” a um pior prognóstico.⁹⁰ Em estudos de carcinoma metastático da bexiga foi igualmente avaliada a importância da extensão extraganglionar com achados semelhantes na maioria⁹¹⁻⁹³, embora não em todos.⁹⁴

O tópico das micrometástases também foi abordado. Abe *et al*⁹⁵ realizaram IHC para citoqueratina em 5 lâminas de gânglios linfáticos negativos em 51 doentes com gânglios histologicamente negativos (após repetição do exame) e encontraram micrometástases em 7 (14%). Com um seguimento mediano de 45 meses, não se observou diferença na sobrevivência específica da causa entre os casos IHC+ e IHC-.

 **Retroceder**

Nota 17 — Patologia coexistente (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

É importante reconhecer que as doenças clínicas renais podem estar presentes em tecido renal não neoplásico em amostras de nefrectomia.⁹⁶⁻⁹⁸ Presume-se que achados similares possam estar presentes em amostras de nefroureterectomia e teriam provavelmente uma importância clínica semelhante, apesar de ainda não existirem estudos disponíveis. A avaliação do rim não neoplásico pode ser complicada por alterações relacionadas com obstrução do trato urinário com hidronefrose e outras sequelas. Não existe definição formal para tecido estromal renal insuficiente. Em amostras de nefroureterectomia, isto não é geralmente relevante, uma vez que todo o rim é removido.

Nota 18 — Exames complementares (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Além de especificar os exames complementares realizados, devem ser fornecidos resultados (se disponíveis).

As diretrizes da EAU atuais recomendam a avaliação para cancro colorretal não polipoide hereditário (HNPCC — Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer ou síndrome de Lynch) no momento em que a história clínica é elaborada.⁹⁹ Também recomendam a sequenciação do ADN para identificar cancros hereditários incorretamente classificados como esporádicos. Numa análise abrangente recente¹⁰⁰, os autores recomendaram o teste de tecidos de carcinomas uroteliais do trato superior (IHC e/ou molecular) similar às *diretrizes para o trato gastrointestinal em qualquer uma das seguintes situações: (i) se o doente tiver idade < 60 anos ou (ii) se houver história familiar de diagnóstico de carcinoma urotelial do trato superior, carcinoma do endométrio ou cancro do cólon num familiar com idade < 60 anos ou (iii) se existir uma história pessoal de cancro do cólon ou do endométrio.*

Foi demonstrado que os tumores do trato superior associados a instabilidade de microssatélites têm

frequentemente um padrão de crescimento invertido.¹⁰¹ Existe pelo menos um relatório que indica que estes tumores são mais responsivos a quimioterapia adjuvante.¹⁰²

↑ Retroceder

Nota 19— Metástases distantes confirmadas histologicamente (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A documentação de doença metastática conhecida é uma parte importante do relatório patológico. Tal informação, se disponível, deve ser registada com o maior detalhe disponível, incluindo o local de envolvimento e a referência a quaisquer amostras patológicas ou citopatológicas relevantes antes da cirurgia.

↑ Retroceder

Nota 20 — Estadiamento patológico (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O estágio patológico é o parâmetro isolado de prognóstico mais importante para doentes submetidos a nefroureterectomia ou ureterectomia para carcinoma do trato superior.¹² O estado patológico é um fator preditivo importante de recorrência intravesical subsequente.¹⁰ O estágio pode ser um parâmetro importante a considerar na utilização de quimioterapia adjuvante. A atribuição exata do estágio patológico é, por conseguinte, de importância clínica considerável. Um exame macroscópico cuidadoso com submissão adequada dos cortes de tecido é parte integrante do estágio patológico. O conhecimento da origem anatómica dos cortes de tecido também pode ser importante na interpretação dos achados microscópicos dada a anatomia complexa, sobretudo na região do hilo renal.

A compreensão da anatomia e da histologia das diversas partes do trato superior é importante para a subsequente interpretação da amostra.¹⁰³ Tal como abordado anteriormente, o tecido conjuntivo subepitelial tende a ser muito delgado, ao longo de todo o trato superior, e é muitas vezes deformado pelo tumor intraluminal. De igual modo, a camada muscular própria também pode se adelgaçada. Além disso, na região do seio e cálices renais, podem não existir fibras musculares visíveis e a distinção de invasão do tecido conjuntivo subepitelial (pT1) da invasão do tecido conjuntivo do seio renal (pT3) pode ser bastante arbitrária. Em tais casos, a identificação de um foco de invasão convincente pode alterar a atribuição do estágio de pTa para pT2 ou mesmo pT3.¹⁰⁴ Na área das papilas renais, o urotélio assenta sobre o estroma renal com uma zona essencialmente invisível de tecido conjuntivo subepitelial, de tal modo que qualquer invasão resultará praticamente na designação de tumor pT3a.

Para tumores no seio e cálices renais, a relação do tumor com o estroma renal pode ser complexa. Um tumor não invasivo que se prolongue para dentro dos canais coletores renais não constitui

invasão do estroma renal e o sobrestadiamento como pT3 tem de ser evitado. Felizmente, quando o carcinoma urotelial invade o estroma renal, quase sempre desencadeia uma resposta do estroma que pode ser útil em casos difíceis. Tal como anteriormente discutido, houve propostas de subestadiar os tumores pT3a com envolvimento do estroma renal. Num estudo, observou-se uma diferença significativa na sobrevivência entre tumor com invasão microscópica do estroma renal (definida como 5 mm ou menos a partir da membrana basal) em comparação com invasão macroscópica (superior a 5 mm).²² Outro grupo subestadiou estes tumores em relação a se a invasão se limitava à medula ou para o interior do córtex renal e/ou gordura pélvica.²⁵ Relatórios de seguimento confirmaram a aplicabilidade de ambas as abordagens.^{24,77} Não foram adotadas na 8.ª edição do AJCC Cancer Staging Manual (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC).²⁶

Os carcinomas invasivos também podem invadir toda a largura do estroma renal e prolongarem-se para a gordura perinéfrica. Estes tumores são estadiados como pT4. Isto tem de ser distinguido do envolvimento da gordura do seio em casos com invasão do estroma renal que ainda seriam considerados pT3.

A avaliação do estágio patológico também pode ser difícil em tumores com arquitetura invertida. Na bexiga, é marcadamente invulgar observar tumores não invasivos com arquitetura invertida a crescerem para dentro da camada muscular própria, pelo que, caso se encontrem frentes tumorais expansivas grandes, isto sugere um diagnóstico de invasão, talvez relacionada com um padrão em ninho grande. Na pélvis e cálices renais, isto torna-se mais problemático dado a anatomia histológica desse local. Tumores não invasivos com arquitetura invertida podem empurrar a gordura do seio renal. Nos casos problemáticos deve ser feita uma colheita de amostras extensa numa tentativa de documentar invasão inequívoca.

Em relação à terminologia, o termo parênquima deve ser substituído por estroma.¹⁰⁵

Referências

- 1 Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA and Van der Kwast TH (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 63(2):321-332.
- 2 Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, 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/Folders/WebContent/pdf/renalpelvureter-17protocol-1000.pdf> (Accessed 1st 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, 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, 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., Gershengwald, 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, Eghdaie 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, Bouffieux C, Denis L, Newling DW and Kurth K (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage

- Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49(3):466-465.
- 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, Roupert M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E, Reymundo C, Luque RJ and Comperat E (2014). Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 465(2):199-205.
- 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 Klatte 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.