

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour la création de rapports sur les spécimens de biopsie et de résection transurétrale (RTU) de la vessie, de l'urètre, de l'uretère et du bassinet rénal. Si les biopsies proviennent de différents sites, remplir un ensemble de données pour chaque site tumoral. Ce protocole s'applique aux carcinomes primitifs (non invasifs et invasifs), avec ou sans lésions épithéliales associées. Les tumeurs urothéliales diagnostiquées comme papillomes ou tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin ne sont pas des carcinomes et, par conséquent, cet ensemble de données ne s'applique pas à leur cas. La portion la plus distale de l'urètre pénien dans la région du gland du pénis n'est pas incluse dans cet ensemble de données, mais dans celui du carcinome du pénis et de l'urètre distal. Les biopsies du rein sont couvertes dans un autre ensemble de données.

Remarque 1 – Informations cliniques (recommandé)

Justification/preuves

Il est essentiel de connaître les antécédents pertinents en vue de poser un diagnostic exact des tumeurs dans l'ensemble des voies urinaires¹⁻⁴. En effet, cela peut avoir une influence sur le diagnostic spécifique. Ceci est un élément recommandé plutôt que requis, car il appartient au clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon de fournir les informations pouvant avoir un impact sur la démarche diagnostique ou sur son interprétation. Les patients présentant des antécédents de néoplasies urothéliales risquent de développer des tumeurs urothéliales dans l'ensemble des voies urinaires, et cela peut éclairer l'interprétation des spécimens ultérieurs. Les tumeurs urothéliales dans la vessie et les voies urinaires supérieures peuvent avoir été traitées par le bacille de Calmette-Guérin (BCG), la mitomycine C et d'autres traitements. Ceux-ci sont parfois associés à certains changements morphologiques, qui peuvent entraîner un mauvais diagnostic si le pathologiste n'a pas été informé du traitement antérieur^{5,6}. La radiothérapie (ciblant la vessie ou les organes adjacents) peut être associée à une hyperplasie pseudo-carcinomateuse qui est parfois diagnostiquée par erreur comme carcinome invasif^{7,8}. L'adénome néphrogénique pouvant être observé après une biopsie ou une RTU peut ressembler à une récurrence de la tumeur sur les plans clinique et pathologique^{9,10}. Dans certains cas, il est utile de connaître l'aspect par cytoscopie^{1,3}. Par exemple, lors de l'évaluation d'une biopsie pour détecter une éventuelle tumeur papillaire, le fait de savoir qu'une lésion papillaire était présente par cytoscopie facilite l'interprétation.

Enfin, savoir qu'un carcinome était présent ailleurs, comme un adénocarcinome de la prostate, un adénocarcinome colorectal, un carcinome épidermoïde du col de l'utérus ou autre, peut s'avérer très utile dans l'interprétation des spécimens de biopsie/RTU si les circonstances le permettent.

 [Retour](#)

Remarque 2 – Site du spécimen (requis)

Justification/preuves

Étant donné que cet ensemble de données s'applique à tout l'éventail de tumeurs du tractus urinaire, il est essentiel de connaître le site anatomique particulier pour l'identifier et l'interpréter correctement. Le diagnostic différentiel envisagé comprendra de nombreuses possibilités spécifiques au site. Bien que les structures clés pour la stadification se chevauchent en grande partie, certaines sont spécifiques au site, comme le stroma rénal dans le cas des tumeurs du bassinet rénal, le stroma prostatique pour celles de l'urètre prostatique et les corps du pénis pour celles de l'urètre pénien. L'emplacement exact au sein d'un site donné peut également être important pour l'interprétation. Dans le cas de la vessie, le diagnostic différentiel des spécimens provenant du dôme ou de la paroi antérieure inclut les lésions de l'ouraqué. Dans la paroi postérieure, le trigone et le col vésical, il est essentiel de tenir compte des tumeurs secondaires d'organes adjacents pour le diagnostic différentiel. La distribution des fibres de la musculature muqueuse varie également selon l'emplacement dans la vessie, de sorte que la connaissance du site aide à l'évaluation du muscle lisse dans le contexte des paramètres de détermination du stade¹¹. Chez l'homme, l'urètre est divisé en quatre régions : pré-prostatique, prostatique, membranaire et pénienne. Il est donc important de connaître l'origine d'une biopsie ou d'une RTU « de l'urètre », car il existe des différences histologiques entre ces régions ainsi qu'entre les divers éléments glandulaires qui peuvent influencer l'interprétation d'un spécimen donné.

Si les biopsies proviennent de différents sites, remplir un ensemble de données pour chaque site de spécimen.

↑ Retour

Remarque 3 – Protocole opératoire (requis)

Justification/preuves

La documentation du protocole opératoire doit faire partie intégrante d'un rapport de pathologie.

↑ Retour

Remarque 4 – 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 5 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2016 est utilisée pour l'attribution d'un type histologique à la tumeur¹². Comme dans le cas de la classification de l'OMS de 2004¹³, une tumeur est classée comme carcinome urothélial si une composante urothéliale est présente, indépendamment de la taille, y compris un carcinome urothélial in situ (CIS). La seule exception à cette règle est dans le cas des tumeurs à composante neuroendocrine (carcinome neuroendocrine à petites cellules ou à grandes cellules), qui sont classées dans la catégorie des tumeurs neuroendocrines. Lorsqu'il s'agit d'un cas mixte, les autres éléments doivent être signalés, ainsi que leur pourcentage approximatif. Selon le système décrit ci-dessus, les autres composantes pourraient être placées dans l'élément du type histologique de la tumeur. Par exemple, une tumeur mixte comportant 70 % de carcinome neuroendocrine à petites cellules et 30 % de carcinome urothélial serait décrite dans la section « Type histologique de la tumeur » comme *tumeur neuroendocrine (carcinome neuroendocrine à petites cellules)* et dans la sous-section du type histologique « Autre, spécifier » comme *carcinome urothélial (30 %)*.

Pour les biopsies et RTU contenant un adénocarcinome pur ou un carcinome épidermoïde pur, le diagnostic correspondant doit être indiqué. Cependant, en l'absence d'une évaluation de la lésion entière, il n'est pas possible d'exclure la présence d'un carcinome urothélial à différenciation épidermoïde ou glandulaire, et un commentaire explicatif doit toujours être inclus à cet effet. La présence de métaplasie épidermoïde kératinisante, en particulier associée à une dysplasie, appuie un diagnostic de carcinome épidermoïde primitif¹⁴. De même, la présence de métaplasie intestinale avec dysplasie est compatible avec un diagnostic d'adénocarcinome primitif. Toutefois, un diagnostic définitif de l'un ou l'autre type doit être posé avec prudence dans le cas des spécimens de biopsie ou de résection transurétrale d'une tumeur de la vessie (RTUV). Aucun marqueur immunohistochimique fiable ne permet de faire la distinction avec certitude entre ces possibilités dans un cas donné. Dans le carcinome urothélial à différenciation glandulaire, la composante glandulaire peut garder son profil « urothélial », notamment l'expression de p63, GATA3 et cytokératine de haut poids moléculaire, mais ces caractéristiques disparaissent souvent, auquel cas la tumeur présente un profil immunohistochimique de type intestinal. Des marqueurs de différenciation épidermoïde, comme la desmogléine 3, CK14 et MAC387, ne s'avèrent pas utiles pour séparer de façon fiable les carcinomes épidermoïdes purs des carcinomes urothéliaux à différenciation épidermoïde¹⁵. En outre, tant dans le cas des adénocarcinomes que des carcinomes

épidermoïdes, le diagnostic de la tumeur primitive d'origine dans la vessie nécessite une corrélation clinique afin d'exclure la possibilité d'un autre site primitif.

La classification 2016 de l'OMS inclut désormais les carcinomes survenant dans l'ouraque dans une catégorie à part¹². Ils sont définis comme des carcinomes survenant dans les vestiges de l'ouraque. En général, il n'est pas possible de poser un diagnostic pour ce type de tumeur dans les spécimens de biopsie et de RTUV sur la seule base des observations morphologiques. Les critères du diagnostic de carcinome de l'ouraque incluent l'emplacement dans le dôme ou la paroi antérieure de la vessie, un épicentre dans la paroi vésicale ou les tissus péri-vésicaux, l'absence de métaplasie intestinale/cystite glandulaire diffuse en dehors de la région du dôme/de la paroi antérieure et l'absence d'une tumeur primitive connue dans un autre site¹⁶. La majorité (plus de 80 %) des carcinomes de l'ouraque sont des adénocarcinomes ; les autres cas sont des carcinomes urothéliaux, des carcinomes épidermoïdes ou des carcinomes neuroendocrines à petites cellules. Dans le cas d'un diagnostic de carcinome de l'ouraque, le type histologique doit être spécifié. Les adénocarcinomes de l'ouraque sont le plus souvent de type mucineux et peuvent être solides ou kystiques. D'autres variantes d'adénocarcinome peuvent être observées, comme le type intestinal et le type à cellules en bague à chaton. La classification de l'OMS inclut une catégorie de « tumeur kystique mucineuse de faible potentiel malin » qu'il n'est pas possible de diagnostiquer avec certitude dans les spécimens de biopsies et de RTUV¹². Aucun marqueur immunohistochimique fiable ne permet de faire la distinction entre les adénocarcinomes d'origine ouraquienne et les adénocarcinomes primitifs de la vessie même ou les adénocarcinomes secondaires d'origine gastro-intestinale¹⁵⁻¹⁷.

Une autre nouvelle catégorie dans la classification 2016 de l'OMS est celle des tumeurs mülleriennes¹². Dans le cadre de cet ensemble de données, il s'agit principalement d'adénocarcinomes à cellules claires, avec de rares cas de carcinome endométrioïde. Ces tumeurs sont identiques du point de vue morphologique à leur équivalent dans l'appareil génital féminin. Ce sont des tumeurs rares et, dans la plupart des cas, les adénocarcinomes à cellules claires qui se présentent comme une tumeur primitive de la vessie correspondent à une atteinte secondaire, dont l'origine se situe la plupart du temps dans un diverticule urétral¹⁸. Par conséquent, le diagnostic nécessite d'établir une corrélation clinique pour confirmer la présence d'une tumeur primitive de la vessie. Les adénocarcinomes à cellules claires et les carcinomes endométrioïdes peuvent provenir d'une endométriose ou plus rarement d'une mullérianose¹⁹⁻²². Il faut également faire la distinction entre les adénocarcinomes à cellules claires et les carcinomes urothéliaux à différenciation divergente selon les lignées mülleriennes, auquel cas la tumeur doit être classée dans la catégorie des carcinomes urothéliaux²³. L'adénocarcinome à cellules claires n'exprime pas les marqueurs tels que p63, GATA3 et cytokératine de haut poids moléculaire et, en l'absence de composante urothéliale identifiable, cette possibilité doit être envisagée²⁴. Les adénocarcinomes à cellules claires de type müllérien présentent un profil immunohistochimique comparable à celui des tumeurs primitives de l'appareil génital féminin, donc l'immunohistochimie ne peut pas être utilisée pour différencier l'origine primitive ou secondaire d'une tumeur^{21,25-27}.

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

mixte avec un autre constituant, le carcinome urothélial étant le plus fréquent. Les 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 cellules²⁸⁻³². 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 »^{32,33}. 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 synaptophysine¹⁵. TTF-1 est exprimé dans environ 50 % des cas^{34,35}. Dans les cas à morphologie purement à petites cellules, la possibilité d'une extension directe depuis un organe adjacent ou d'une métastase doit être exclue sur le plan clinique.

Enfin, certains carcinomes survenant dans la vessie ne présentent aucune différenciation spécifique ; lorsque la possibilité d'une métastase provenant d'un autre site est exclue, ils sont considérés comme des tumeurs primitives du tractus urinaire. Dans la classification 2004 de l'OMS, ces cas étaient inclus en tant que variantes du carcinome urothélial, mais étant donné que, par définition, ils ne comportent aucune différenciation urothéliale, ils doivent être classés dans la catégorie « Carcinome, le type ne peut être déterminé »¹³.

Sous-type/variante histologique

La classification 2016 de l'OMS inclut plusieurs variantes morphologiques reconnues, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous¹². En raison de la variation morphologique remarquable du carcinome urothélial, de nombreuses variantes histologiques ont été décrites dans la littérature^{36,37}. Elles n'ont pas toutes été incluses dans la classification 2016 de l'OMS¹². 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.

L'importance des variantes histologiques dans les décisions thérapeutiques fait de plus en plus l'objet d'une attention clinique^{38,39}. Certaines variantes ont été mises en évidence en raison de la fréquence élevée de classification à un stade inférieur au stade réel lorsqu'elles sont observées dans des spécimens de biopsie et de RTUV². De plus en plus d'algorithmes thérapeutiques intègrent désormais les variantes histologiques comme facteur significatif⁴⁰. Dans le cas du carcinome urothélial de stade T1, la présence de variantes histologiques est l'un des critères utilisés pour déterminer si une cystectomie immédiate est nécessaire^{32,41}.

Il existe différents niveaux de preuves de la signification pronostique indépendante des diverses variantes : certaines variantes n'ont aucune signification clinique mais sont importantes pour le diagnostic (type imbriqué, microkystique, etc.), pour d'autres variantes, il n'y a aucune donnée à

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

Il est préconisé de noter le pourcentage des variantes histologiques présentes, comme recommandé dans la monographie 2016 de l'OMS¹². Les données à l'appui de cette recommandation sont très limitées et uniquement disponibles pour certaines variantes (micropapillaire, sarcomatoïde, lympho-épithélial), avec une différenciation divergente (glandulaire, épidermoïde). Il n'existe pas non plus suffisamment de données pour définir la proportion de chaque variante particulière nécessaire à sa signification clinique. Étant donné le manque de données, si une variante histologique est identifiée, elle doit être signalée et son pourcentage relatif dans la tumeur doit être noté. Pour les cas présentant plus d'une variante, il est recommandé de documenter le pourcentage de chacune.

Classification OMS des tumeurs des voies urothéliales^{a12}

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 villosus	8261/0
Carcinome de l'ouraque	8010/3
Tumeurs de type müllérien	
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
Parangliome ^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 6 – Carcinome non invasif (requis)

Justification/preuves

La majorité des patients atteints de carcinome urothélial se présentent initialement avec une maladie non invasive. La plupart d'entre eux ont une tumeur papillaire non invasive, le CIS urothélial étant un diagnostic initial bien moins fréquent. Les tumeurs papillaires non invasives représentent 70 à 75 % des cas nouvellement diagnostiqués, et plus de la moitié appartiennent aux catégories de bas grade (tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin, carcinome papillaire de bas grade)^{42,43}. La forme pure du CIS urothélial, de haut grade par définition, constitue entre 1 et 3 % des tumeurs urothéliales nouvellement diagnostiquées⁴⁴. Le plus souvent, le CIS coexiste avec un carcinome urothélial papillaire de haut grade, et il est associé à un carcinome urothélial invasif dans environ 65 % des cas⁴⁴⁻⁴⁶. Les tumeurs papillaires vont des tumeurs bénignes (papillome, tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin) aux carcinomes de bas grade et de haut grade. Comme le CIS et le carcinome papillaire sont issus de différentes voies génétiques et présentent des comportements biologiques distincts, ils sont considérés comme des entités différentes au sein de la catégorie non invasive⁴⁷.

La classification des tumeurs urothéliales non invasives dans les catégories papillaire et in situ a des implications au niveau du pronostic et de la prise en charge clinique. De plus, l'identification d'un CIS coexistant avec un carcinome papillaire est également d'importance pronostique et thérapeutique. Dans les spécimens de biopsie et de RTUV, les deux diagnostics peuvent être posés lorsque le carcinome papillaire et le CIS sont présents dans différents fragments de tissus ou dans des spécimens provenant de sites différents. Lorsqu'une lésion plane adjacente est présente en continuité avec une tumeur papillaire, il convient de savoir si la partie plane représente la

« bordure » de la tumeur papillaire ou un CIS coexistant. Bien que le diagnostic soit important du point de vue clinique, il n'existe pas de critère généralement accepté pour faire cette distinction. Dans cette situation, nous recommandons de poser un diagnostic de CIS associé (i) si une bande d'urothélium normal est présente entre la tumeur papillaire et la lésion plane ou (ii) si la morphologie de la lésion plane est différente de celle de l'épithélium à la surface des frondes papillaires.

Pour les patients atteints de carcinome urothélial invasif, il reste important de reconnaître et de documenter la présence d'un carcinome papillaire non invasif et/ou d'un CIS associés. L'observation d'un CIS chez les patients atteints d'une maladie de stade T1 indique un risque significativement accru de récurrence ultérieure et de progression vers une maladie infiltrant le muscle. Dans le cas des patients atteints d'un CIS de la vessie qui ne répond pas au traitement par BCG, ceci constitue une indication de cystectomie précoce^{41,48,49}. La présence d'un CIS associé dans une tumeur nouvellement diagnostiquée de stade T1 et de haut grade peut également justifier une cystectomie précoce^{41,50}. Il existe des données suggérant que les patients présentant un carcinome urothélial qui se développe selon la voie « papillaire » ont un meilleur pronostic, à stade égal, par rapport à ceux survenant selon la voie « plane »^{51,52}.

D'autres données indiquent que l'étendue du CIS est significative et qu'il est donc important de faire la distinction entre une maladie à foyer unique et une maladie diffuse (ou multifocale). Dans le cadre de cet ensemble de données, une maladie diffuse est définie comme la présence de CIS dans plus d'un site, comme indiqué par des biopsies soumises séparément ou par plusieurs fragments de tissus dans un spécimen de RTUV.

Enfin, un CIS non urothélial peut également survenir dans les voies urinaires. Le plus souvent, il s'agit d'un CIS à cellules épidermoïdes, typiquement observé en association avec une métaplasie épidermoïde kératinisante. Ceci peut être identifié chez les patients atteints de carcinome épidermoïde invasif, mais également en l'absence de maladie invasive. L'adénocarcinome in situ ne constitue pas une lésion bien définie dans les voies urinaires. Dans les cas de métaplasie intestinale, divers degrés d'atypie peuvent être observés, y compris une dysplasie de haut grade. Nous préférons ce terme à celui d'adénocarcinome in situ. Le CIS urothélial peut présenter des zones à différenciation épidermoïde et glandulaire, qui ne doivent pas être diagnostiquées comme carcinome épidermoïde ou adénocarcinome in situ, respectivement.

 [Retour](#)

Remarque 7 – Lésions épithéliales associées (recommandé)

Justification/preuves

Diverses lésions néoplasiques qui n'atteignent pas le niveau de carcinome sont reconnues dans le tractus urinaire. 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 8 – Grade histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La détermination du grade histologique des tumeurs urothéliales se fait idéalement en deux catégories, celles des tumeurs papillaires non invasives et des carcinomes invasifs. Dans le cas des tumeurs papillaires non invasives, la classification 2016 de l'OMS reste la même que celle de 2004 et recommande toujours le système de détermination du grade proposé initialement par l'International Society of Urological Pathology (ISUP) en 1997⁵³. Ce système est maintenant privilégié par pratiquement toutes les organisations principales de pathologie et d'urologie^{2,4}.

Il s'agit d'un système à trois niveaux, dans lequel la catégorie la plus basse de tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin est considérée comme représentant une tumeur sans capacité d'invasion ou de métastase, donc comme une tumeur bénigne⁵⁴. Cette lésion représente entre 21 et 36 % des tumeurs papillaires non invasives (Ta) nouvellement diagnostiquées^{55,56} et entre 11 et 21 % de toutes les tumeurs papillaires non invasives de la vessie nouvellement diagnostiquées^{57,58}. 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. Dans une étude de grande taille incluant 1 006 tumeurs papillaires non invasives (dont 212 [21 %] tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin, 603 [60 %] carcinomes papillaires de bas grade et 191 [19 %] carcinomes papillaires de haut grade), traitées par RTU avec ou sans thérapie intravésicale, une récurrence a été observée dans 18 %, 35 % et 34 % des cas, respectivement, et une progression dans 2 %, 7 % et 29 % des cas, respectivement⁵⁵. La majorité des études ont montré des résultats comparables, ainsi qu'un risque minimal à négligeable de progression du grade ou du stade dans les cas de tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin^{55,57,59,60}.

Le risque de progression vers un carcinome invasif et de décès lié au cancer de la vessie diffère significativement entre les carcinomes urothéliaux papillaires de bas grade et de haut grade^{55,61,62}. Le grade du carcinome papillaire non invasif est la variable principale déterminant le choix du traitement chez ces patients⁴¹. D'autres caractéristiques importantes pour prédire les résultats cliniques des patients atteints de tumeurs papillaires de stade Ta sont le nombre de tumeurs/la multifocalité⁶²⁻⁶⁵, la taille des tumeurs^{62,66-68}, la présence de CIS associé⁶² et les antécédents de récurrence⁶². Dans le cas des tumeurs papillaires de bas grade, il a également été suggéré que la fréquence des cystoscopies de suivi pouvait être réduite⁶⁹.

L'hétérogénéité du grade n'est pas rare dans le carcinome urothélial papillaire et a été signalée dans près de 32 % des cas^{54,70}. À l'heure actuelle, il est recommandé d'attribuer le grade tumoral en fonction du grade le plus élevé présent. Certains auteurs ont recommandé de considérer une tumeur comme de bas grade si la composante de haut grade représente moins de 5 % du volume de

la tumeur^{54,71}. En utilisant le système de détermination du grade de l'OMS de 1999, Billis et coll. ont constaté que les tumeurs de grade 3 pur infiltraient plus souvent le muscle que les tumeurs de grade mixte 2 et 3⁷⁰. Ils ont également rapporté que les tumeurs de grade 1 pur étaient invasives dans 25 % des cas, par rapport à 66 % des tumeurs de grade 1 prédominant avec une composante de grade 2⁷⁰. Les pourcentages de chaque grade dans les cas mixtes n'ont pas été signalés. Dans une autre étude, Cheng et coll. ont examiné l'hétérogénéité du grade des tumeurs papillaires non invasives à l'aide du système de détermination du grade de 1998 de l'ISUP⁵⁴. Les tumeurs étaient évaluées selon les grades prédominant et secondaire, en ignorant la composante secondaire si elle représentait moins de 5 %⁵⁴. Dans cette étude, le pire des grades, le grade prédominant et le grade moyen étaient tous des facteurs prédictifs de la progression⁵⁴. Le taux de progression était plus élevé pour les tumeurs de haut grade pur (> 95 % de haut grade) que dans le cas des tumeurs mixtes de haut et bas grade (5 à 95 % de haut grade)⁵⁴. Dans une autre étude, des tumeurs présentant moins de 10 % d'histologie de haut grade (5 % des cas) ont été comparées avec des tumeurs de bas grade et de haut grade⁷². La survie sans progression et la survie spécifique au cancer des cas mixtes étaient comparables à celles des tumeurs de bas grade et significativement plus favorables que dans les cas de haut grade⁷². Les données limitées ne permettent pas de faire une recommandation définitive sur le signalement des cas comportant un faible volume de tumeur de haut grade ou de déterminer le pourcentage de tumeur de haut grade nécessaire pour indiquer un pronostic significativement plus défavorable. L'International Consultation on Urologic Disease (ICUD) recommande de ne pas appliquer de pourcentage arbitraire de tumeur de haut grade lors de l'attribution du grade¹. La classification 2016 de l'OMS préconise de classer le grade selon la composante de grade le plus élevé et reconnaît le manque de certitude dans l'approche des cas comportant une faible proportion de tumeur de haut grade. Elle indique qu'« il peut être prudent de signaler la proportion de tumeur de haut grade ».

Le système de détermination du grade de 1973 de l'OMS pour les tumeurs papillaires est encore utilisé dans de nombreuses régions, et certaines lignes directrices publiées recommandent spécifiquement de signaler à la fois le grade OMS actuel et celui de 1973^{41,73,74}, alors que d'autres laissent le choix à l'établissement de fournir ou non le grade de 1973^{2,4,12}. 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^{1,73-75}. 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'OMS⁶². L'ensemble de données de l'International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) suit l'approche de la classification 2016 de l'OMS, le grade 2016 de l'OMS étant un élément requis du rapport et les autres systèmes étant facultatifs¹².

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 invasif⁷⁶⁻⁷⁸. 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^{79,80}. La conclusion du groupe de pathologie de l'ICUD était que tous les carcinomes invasifs doivent être considérés comme de haut grade^{1,81}. 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 classiques⁸²⁻⁸⁵. 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 biologique⁸⁶. 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^{62,77,87,88}. 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 grade¹². Si un autre système est utilisé pour déterminer le grade des tumeurs invasives, cela doit être indiqué.

↑ Retour

Remarque 9 – État de la couche longitudinale (requis)

La présence ou l'absence de la couche longitudinale est une information essentielle pour déterminer si un spécimen de biopsie ou de RTU contenant un carcinome invasif est adéquat^{2,41,73}. Chez ces patients, l'absence de couche longitudinale dans un spécimen de RTUV est une indication pour la réalisation d'une nouvelle RTU si le traitement est autre qu'une cystectomie. L'association entre l'absence de couche longitudinale dans un spécimen de RTUV et un risque significativement accru de maladie résiduelle et de récurrence précoce a été bien documentée¹¹⁰. Les lignes directrices actuelles de l'European Association of Urology (EAU) recommandent de répéter une RTU (i) après une RTU initiale incomplète, (ii) s'il n'y a pas de muscle dans le spécimen après la résection initiale, à l'exception des tumeurs Ta, des tumeurs G1/de faible grade et du CIS primitif, (iii) pour toutes les tumeurs T1 et (iv) pour toutes les tumeurs G3/de haut grade, sauf le CIS primitif⁴¹. Il est aussi généralement approprié de signaler la présence ou l'absence de la couche longitudinale dans un spécimen de biopsie ou de RTU, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un carcinome invasif.

↑ Retour

Remarque 10 – Étendue de l'invasion (requis)

Justification/preuves

Le signalement de l'étendue de l'invasion est une partie essentielle de l'évaluation des carcinomes survenant dans les voies urinaires. Les éléments inclus reflètent les structures anatomiques clés dans la détermination du stade pathologique de chaque tumeur et varient selon le site au sein des voies urinaires⁸⁹. Comme un stade pathologique ne peut être établi sur la base d'un spécimen de biopsie ou de TUR, cet élément ne figure pas dans cet ensemble de données. Il est toutefois possible, en s'appuyant sur l'étendue de l'invasion, d'identifier le stade pathologique minimal dans

un cas donné.

Le diagnostic de l'invasion peut être difficile à poser. Les signes histologiques d'une invasion stromale tout au long du tractus urothélial sont notamment la présence de cellules tumorales individuelles, de nids et de cordons irréguliers de cellules, d'un artéfact de rétraction autour des nids, de cytoplasmes fortement éosinophiles et de réponse stromale mixoïde ou desmoplastique^{90,91}. Plusieurs études ont documenté la difficulté de diagnostiquer l'invasion⁹²⁻⁹⁴. Deux études de grande taille reposant sur l'examen central de patients inscrits dans des essais cliniques ont indiqué que l'invasion faisait l'objet d'un surdiagnostic dans 35 à 53 % des cas^{95,96}. Des études ont également montré le manque de concordance entre pathologistes spécialisés en pathologie urologique⁹⁷. Dans certains cas, l'immunohistochimie à l'aide d'un marqueur pancytokératine est utile pour identifier les cellules individuelles, en particulier dans le contexte d'un infiltrat inflammatoire abondant. Selon les principes du système de stadification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), le diagnostic de l'invasion doit être limité aux cas présentant une invasion univoque⁸⁹.

L'identification d'une invasion des fibres musculaires lisses dans les spécimens provenant du bassin rénal, de l'uretère et de l'urètre indique une maladie de stade T2. Dans la vessie, la présence de musculaire muqueuse complique l'interprétation, car l'atteinte de ces fibres représente encore une tumeur de stade T1⁹⁸. Les fibres de la musculaire muqueuse peuvent être observées dans l'ensemble de la vessie¹¹. La région du trigone/col vésical présente le moins souvent des fibres de la musculaire muqueuse identifiables ; par conséquent, du point de vue pratique, l'atteinte de muscle lisse dans ce site indique quasiment toujours une invasion de la couche longitudinale. Les fibres de la musculaire muqueuse sont typiquement très fines, formant de minces faisceaux effilés à leur extrémité et présentant en général quelques cellules d'épaisseur seulement. Elles n'ont pas le cytoplasme éosinophile dense caractéristique de la couche longitudinale. Les fibres sont souvent observées en association avec une couche de vaisseaux sanguins à parois épaisses. Toutefois, la musculaire muqueuse est parfois épaissie et mieux définie, ressemblant davantage à la couche longitudinale. La smootheline, protéine du cytosquelette, est exprimée différenciellement dans la couche longitudinale mais pas dans la musculaire muqueuse⁹⁹. L'application de ce marqueur peut être utile dans les cas difficiles, mais ce marqueur n'est pas couramment utilisé^{100,101}. À ce propos, l'ISUP a déclaré que « l'expérience limitée et les données discordantes ne permettent pas de recommander l'usage systématique de la smootheline ou de la vimentine pour la sous-classification du type de muscle à l'heure actuelle »¹⁵. Dans certains cas, il ne s'avère pas possible de confirmer si une atteinte du muscle lisse est au niveau de la musculaire muqueuse ou de la couche longitudinale. Un commentaire doit alors être consigné à cet effet. Dans ces cas, une nouvelle RTU est nécessaire pour déterminer la profondeur réelle de l'invasion¹⁰¹.

L'évaluation de la présence ou de l'absence d'invasion de la couche longitudinale peut également être rendue plus difficile par un artéfact de cautérisation. Cela peut provoquer des changements au niveau du stroma qui ressemblent au muscle lisse, entraînant une classification à un stade supérieur, ou rendre la couche longitudinale méconnaissable, entraînant une classification à un stade inférieur². Les pathologistes ont utilisé l'histochimie (coloration trichrome) ou l'immunohistochimie (desmine) pour favoriser l'identification du muscle dans les tissus cautérisés, mais aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour démontrer si cette approche est fiable.

Le carcinome urothélial peut avoir son site primitif dans l'urètre prostatique, mais dans la majorité

des cas, une atteinte est observée en association avec une tumeur de la vessie¹⁰²⁻¹⁰⁴. Parmi tous les patients de sexe masculin souffrant de cancer de la vessie, la prostate est atteinte dans environ 4 % des cas¹⁰⁵. Une atteinte de la prostate est identifiée chez 15 à 48 % des patients subissant une cystoprostatectomie pour un carcinome urothélial de la vessie¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Il s'agit généralement d'un CIS urothélial, mais des tumeurs papillaires sont parfois observées. L'extension dans les canaux prostatiques survient fréquemment dans ces cas, ce qu'il ne faut pas confondre avec l'invasion. Une inflammation peut être présente autour des canaux en l'absence d'invasion. L'invasion du tissu conjonctif sous-épithélial ou du stroma prostatique déclenche habituellement une réponse desmoplastique. L'immunohistochimie est souvent nécessaire pour faire la distinction entre un carcinome urothélial et un carcinome de la prostate de haut grade¹⁵. Une différenciation glandulaire et/ou épidermoïde peut être présente, comme dans le cas du carcinome urothélial dans d'autres sites.

Remarque 11 – Sous-stades T1 de la maladie (recommandé)

Justification/preuves

Il y a eu de nombreuses tentatives d'établir une méthode optimale pour identifier les tumeurs de stade T1 présentant un faible risque ou un risque élevé de récurrence et de progression du cancer de la vessie ainsi que de décès lié à cette maladie. L'une des approches envisagées a été la « sous-stadification » des tumeurs T1. Les stratégies les plus souvent utilisées peuvent être classées en deux groupes, les méthodes quantitatives et les méthodes anatomiques.

La majorité des rapports publiés ont tenté d'utiliser la musculature muqueuse (MM) comme critère anatomique pour la subdivision des tumeurs T1 en 2 ou 3 sous-groupes. La première étude de ce type est l'article de Younes et coll., qui ont séparé les tumeurs en sous-stades T1a (invasion superficielle par rapport à la MM), T1b (atteinte de la MM) et T1c (atteinte de la MM en profondeur)¹¹¹. Selon ces auteurs, les tumeurs T1b/T1c étaient associées à une survie sans progression et à une survie spécifique au cancer moins favorables. Depuis la publication de cette étude, de nombreux groupes ont fait part de leur expérience avec cette approche¹¹¹. L'étude de la plus grande taille à ce jour est celle de Rouprêt et coll. (2013), évaluant 587 cas dans divers établissements en France¹¹². Selon une analyse multivariée, les tumeurs pT1b (atteignant la MM en surface ou en profondeur) présentaient une survie sans récurrence, une survie sans progression et une survie spécifique au cancer moins favorables¹¹². Les auteurs ont également fourni une synthèse exhaustive de 21 articles publiés précédemment¹¹². On peut en tirer les observations suivantes : (i) la capacité à évaluer la MM allait de 58 à 100 % ; (ii) par analyse univariée, la MM était un facteur significatif prédictif de la survie sans récurrence dans 4 rapports sur 12, de la survie sans progression dans 15 rapports sur 17 et de la survie spécifique au cancer dans 4 rapports sur 7 ; (iii) par analyse multivariée, elle était un facteur significatif de la survie sans récurrence dans 3 rapports sur 12, de la survie sans progression dans 13 rapports sur 16 et de la survie spécifique au cancer dans 3 rapports sur 6¹¹². D'autres études ont été publiées depuis lors¹¹³⁻¹¹⁵. Celle d'Orsolo et coll. (2015) mérite d'être mentionnée, car il s'agissait d'une étude prospective utilisant le sous-stade selon l'invasion superficielle à la MM (T1a) par rapport à l'atteinte de la MM en surface ou en profondeur (T1b) pour stratifier le traitement des patients¹¹⁵. L'article donne les résultats des 200 premiers patients traités selon ce protocole¹¹⁵. Même si le suivi était limité dans le rapport initial, le sous-stade constituait un facteur prédictif hautement significatif de la progression tumorale par analyse multivariée¹¹⁵. Ces

auteurs ont conclu que : « Dans le cancer de la vessie T1 de haut grade (HGT1), la stratégie de réaliser une seconde RTU uniquement dans les cas T1b a permis d'obtenir un faible taux de progression global, à savoir 15,5 %. Les tumeurs infiltrant la lamina propria en profondeur (HGT1b) avaient un risque de progression trois fois plus élevé. Le sous-stade devrait être systématiquement déterminé et les cas HGT1b évalués avec soin pour estimer la nécessité de réaliser une cystectomie. L'inclusion du système TNM doit également être envisagée avec précaution. »¹¹⁵.

La deuxième approche globale de la sous-stadification a mis en œuvre une quantification de la profondeur ou du volume du carcinome invasif. L'ensemble des articles publiés à ce sujet est moins robuste que dans le cas de la stratégie reposant sur la MM. Une revue de synthèse portant sur plusieurs études^{114,116-121} a démontré que cette approche est également utile. Dans deux de ces études, les auteurs ont mesuré la profondeur maximale de l'invasion perpendiculairement à la surface de la muqueuse^{116,121}. Une difficulté liée à cette méthode est que les fragments doivent être orientés et que la surface de la muqueuse ou la membrane basale doit être identifiée. D'autres études ont mesuré la longueur linéaire maximale de la tumeur invasive, indépendamment de l'orientation^{114,117-121}. Des seuils de 0,5 mm et 1,0 mm ont été utilisés. La plus grande des séries (509 patients), qui avait également la période de suivi la plus longue (médiane de 81 mois), a utilisé un seuil de 1,0 mm (basé sur la somme des dimensions maximales de tous les foyers invasifs) et a montré une forte corrélation entre cette mesure et la survie sans récurrence, sans progression et spécifique au cancer¹¹⁸.

Les lignes directrices récentes recommandent généralement que le pathologiste donne une indication du volume ou de la profondeur de l'invasion, sans préciser la méthode privilégiée⁴. Dans les recommandations de quantification de l'ICUD, Amin et coll. ont déclaré qu'« il est recommandé aux pathologistes de donner une estimation de l'invasion de la lamina propria dans les tumeurs pT1 (p. ex. focale, multifocale, extensive, etc.) » et que « l'atteinte de la MM peut être incluse dans un commentaire pour fournir des informations sur la profondeur/l'étendue de l'invasion ». La classification 2016 de l'OMS suit cette recommandation, ainsi que les lignes directrices récemment publiées du College of American Pathologists^{4,12}.

Les directives cliniques ont également noté l'importance de la profondeur de l'invasion. Dans la section de l'ICUD concernant le traitement du carcinome urothélial Ta, CIS et T1 de haut grade, la première recommandation des auteurs est que « l'évaluation du carcinome urothélial T1 doit reposer sur le grade de la tumeur, la récurrence précoce, la multiplicité, la taille de la tumeur, la présence d'un CIS concomitant, le carcinome urothélial avec atteinte de la muqueuse ou des canaux prostatiques et la profondeur de l'invasion »¹²².

Comme les informations supplémentaires pour les tumeurs T1 ont le potentiel d'avoir un impact direct sur les décisions cliniques, les lignes directrices de l'ICCR ont inclus le sous-stade de la maladie T1 comme élément non requis. L'ensemble de données permet également l'utilisation de diverses méthodes pour signaler cet élément, car il n'y a pas suffisamment de données pour recommander une méthode plutôt qu'une autre.

 [Retour](#)

Remarque 12 – Invasion lymphovasculaire (requis)

Justification/preuves

Les données concernant l'invasion lymphovasculaire (ILV) dans le carcinome urothélial de la vessie continuent de s'accumuler, et de nombreuses études ont été publiées¹²³⁻¹²⁷. Elles ont inclus de très grandes études multi-institutionnelles (p. ex. Kluth et coll.¹²⁶ – 8 102 patients), des essais cliniques de phase 3 (von Rundstedt et coll.¹²⁷ – SWOG4B951/NCT00005047) et des études portant sur la création de scores pronostiques (Eisenberg et coll.¹²⁵ – score SPARC). Dans toutes ces études, l'ILV s'est avérée être un facteur prédictif significatif des résultats cliniques.

Les études évaluant l'importance de l'ILV spécifiquement dans les spécimens de biopsie ou de RTUV sont bien plus limitées^{121,128-137}. Ces dernières sont quasi exclusivement basées sur une évaluation de coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine, et l'immunohistochimie a rarement été utilisée. La fréquence d'identification d'une ILV allait de < 10 % à 67 %. L'article d'Olsson et coll. (2013) concerne l'une des meilleures études, basée sur la population [toutes les tumeurs T1 nouvellement diagnostiquées (N = 211)] dans le sud-est de la Suède avec un traitement relativement uniforme¹³⁷. Les auteurs ont identifié une ILV dans 8 % des cas et ont également inclus une catégorie « indéterminé » (22 % des cas)¹³⁷. La présence d'ILV était un facteur prédictif indépendant de la survie sans récurrence, sans progression et spécifique au cancer¹³⁷. Par contre, l'étude prospective d'Orsola et coll. (2005) n'a pas mis en évidence une association avec la survie sans progression ou spécifique au cancer¹³⁸. Cette étude est limitée par la courte durée du suivi. Dans l'ensemble, la majorité de ces études ont indiqué que l'ILV était importante, mais comme nous l'avons signalé auparavant, les données sont limitées.

Aucune donnée portant spécifiquement sur l'identification de l'ILV dans les spécimens de biopsie/RTU des voies urinaires supérieures et de l'urètre n'est disponible. Plusieurs articles ont indiqué que l'ILV était importante pour divers critères d'évaluation dans les spécimens de résection du carcinome urothélial des voies urinaires supérieures¹³⁹⁻¹⁴². Ces vastes études contemporaines ont systématiquement identifié l'ILV comme paramètre significatif dans le cancer des voies urinaires supérieures. Par exemple, l'étude de Cha et coll. (2012) était une analyse rétrospective multi-institutionnelle de 2 244 patients traités par néphro-urétérectomie radicale¹³⁹. Les cas ont été divisés en deux cohortes, l'une pour le développement et l'autre pour la validation externe. L'ILV (évaluée selon les rapports de pathologie) était un facteur prédictif indépendant de la survie sans récurrence et de la survie spécifique au cancer dans les deux cohortes et a été incluse dans les nomogrammes de survie sans récurrence et de survie spécifique au cancer à 2 ans et à 5 ans¹³⁹.

Dans le cas du carcinome de l'urètre, il n'existe essentiellement pas d'études publiées. Dans les lignes directrices 2013 de l'EAU portant sur le carcinome de l'urètre, l'ILV n'est pas reconnue comme indicateur pronostique¹⁴³.

Le rôle de l'immunohistochimie dans la détermination de la présence ou de l'absence d'une ILV a été limité. Le problème lié à l'identification de l'ILV dans des coupes colorées à l'hématoxyline et à l'éosine a été démontré pour le carcinome urothélial. Algaba¹⁴⁴ et Lopez-Beltran⁷³, entre autres, ont souligné l'importance de l'utilisation de critères stricts qu'il convient de suivre. Les critères recommandés par Algaba (2006) sont les suivants : cellules tumorales étroitement cohésives avec un contour lisse et un aspect de coquille des cellules à la périphérie, thrombus tumoral flottant librement dans la lumière de l'espace et présentant une couche nette de cellules endothéliales, présence de fibrines et/ou de globules rouges autour du thrombus et un espace de préférence associé à une artériole et à un stroma environnant d'aspect normal¹⁴⁴.

De nombreuses discussions ont porté sur la possibilité de réaliser systématiquement des analyses des cas de stade T1 par immunohistochimie, mais peu de données existent. Dans un article¹³⁰, une immunohistochimie pour les marqueurs D2-40 et CD34 a été réalisée sur 25 spécimens de RTU, et le résultat de l'évaluation de l'ILV par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine n'a été modifié que dans un seul cas. Ceci va à l'encontre de l'article de Larsen et coll. (1990), dans lequel seulement 14 % des cas diagnostiqués comme présentant une ILV par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ont été confirmés par immunohistochimie¹²⁸. Il est probable que l'étude de Larsen surestime le problème du surdiagnostic de l'ILV dans la pratique actuelle. Le comité de pathologie de l'ICUD a noté que l'utilité de l'immunohistochimie pour maximiser la détection de l'ILV est bien documentée dans d'autres organes (p. ex. le sein), mais peu documentée dans le cas du carcinome urothélial. Il a conclu que « l'utilisation générale de l'immunohistochimie dans la prise en charge routinière ne peut toutefois pas être recommandée, car les coûts de main-d'œuvre et financiers liés à la réalisation de deux colorations immunohistochimiques, même sur un nombre limité de blocs de paraffine, seraient excessifs »⁸⁶.

Bien que les données sur l'ILV dans les spécimens de biopsie/RTU soient limitées, les preuves solides recueillies dans les études de grande taille portant sur des spécimens de résection du carcinome urothélial de la vessie et des voies urinaires supérieures justifient l'inclusion de ce facteur comme élément requis dans cet ensemble de données.

 [Retour](#)

Remarque 13 – Pathologies concomitantes (recommandé)

Justification/preuves

Les spécimens de biopsie et de résection endoscopique provenant de l'ensemble des voies urinaires et présentant un carcinome peuvent également comporter plusieurs pathologies non néoplasiques. Bien que dans certains cas, l'observation de métaplasie épidermoïde kératinisante et de métaplasie intestinale diffuse puisse être importante, leur signification n'est pas suffisante pour justifier qu'elles constituent un élément requis.

 [Retour](#)

Remarque 14 – Études connexes (recommandé)

Justification/preuves

À l'heure actuelle, aucune étude connexe n'est recommandée pour l'évaluation routinière du carcinome urothélial des voies urinaires. Si des analyses immunohistochimiques sont réalisées pour le diagnostic différentiel ou pour faciliter la détermination du stade ou la détection d'une ILV, elles peuvent être indiquées dans cette section. Si des études connexes sont entreprises à la demande du clinicien, pour se conformer à la politique de l'établissement ou pour toute autre raison, elles doivent être incluses dans le rapport.

Références

- 1 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.
- 2 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.
- 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 Urinary Bladder*. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/urinary-17protocol-3300.pdf> (Accessed 1st March 2017).
- 5 Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M and Montironi R (2002). Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 55(9):641-647.
- 6 Oxley JD, Cottrell AM, Adams S and Gillatt D (2009). Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 55(6):705-708.
- 7 Baker PM and Young RH (2000). Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: a report of 4 cases. *Hum Pathol* 31(6):678-683.

- 8 Chan TY and Epstein JI (2004). Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 28(7):909-913.
- 9 Lopez JI, Schiavo-Lena M, Corominas-Cishek A, Yague A, Bauleth K, Guarch R, Hes O and Tardanico R (2013). Nephrogenic adenoma of the urinary tract: clinical, histological, and immunohistochemical characteristics. *Virchows Arch* 463(6):819-825.
- 10 Pina-Oviedo S, Shen SS, Truong LD, Ayala AG and Ro JY (2013). Flat pattern of nephrogenic adenoma: previously unrecognized pattern unveiled using PAX2 and PAX8 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 26(6):792-798.
- 11 Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW and Amin MB (2007). Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31(9):1420-1429.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, Dreicer R and Hansel DE (2007). Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 31(12):1777-1787.
- 15 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.
- 16 Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE and Olgac S (2009). Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 33(5):659-668.
- 17 Paner GP, McKenney JK, Barkan GA, Yao JL, Frankel WL, Sebo TJ, Shen SS and Jimenez RE (2011). Immunohistochemical analysis in a morphologic spectrum of urachal epithelial neoplasms: diagnostic implications and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 35(6):787-798.
- 18 Kosem M and Sengul E (2005). Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 39(1):89-92.
- 19 al-Izzi MS, Horton LW, Kelleher J and Fawcett D (1989). Malignant transformation in

- endometriosis of the urinary bladder. *Histopathology* 14(2):191-198.
- 20 Allen D, O'Brien T, Pingle P and Chandra A (2005). Endometrioid adenocarcinoma of the bladder. *Histopathology* 46(2):232-233.
- 21 Drew PA, Murphy WM, Civantos F and Speights VO (1996). The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. *Hum Pathol* 27(3):248-252.
- 22 Lah K, Desai D, Hadway P, Perry-Keene J and Coughlin G (2013). Primary vesical clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis: a rare case of mullerian origin. *Anticancer Res* 33(2):615-617.
- 23 Sung MT, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Tan PH and Cheng L (2008). Histogenesis of clear cell adenocarcinoma in the urinary tract: evidence of urothelial origin. *Clin Cancer Res* 14(7):1947-1955.
- 24 Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F and Albores-Saavedra J (1998). Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 29(12):1451-1456.
- 25 Oliva E, Amin MB, Jimenez R and Young RH (2002). Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol* 26(2):190-197.
- 26 Tong GX, Weeden EM, Hamele-Bena D, Huan Y, Unger P, Memeo L and O'Toole K (2008). Expression of PAX8 in nephrogenic adenoma and clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract: evidence of related histogenesis? *Am J Surg Pathol* 32(9):1380-1387.
- 27 Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, Silva EG, Ro JY and Deavers MT (2001). Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 20(3):252-259.
- 28 Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS (2005). Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103(6):1172-1178.
- 29 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.
- 30 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.

- 31 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.
- 32 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed 1st March 2017).
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Amin MB (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 22 Suppl 2:S96-s118.
- 37 Lopez-Beltran A and Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 37(11):1371-1388.
- 38 Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T, Lee RK, Karakiewicz PI, Zerbib M, Scherr DS and Shariat SF (2013). Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 49(8):1889-1897.
- 39 Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P and Boorjian SA (2012). The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 188(2):405-409.
- 40 Shah JB, McConkey DJ and Dinney CP (2011). New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 17(9):2608-2612.
- 41 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.

- 42 Gardmark T, Bladstrom A, Hellsten S and Malmstrom PU (2006). Analysis of clinical characteristics, management and survival of patients with Ta T1 bladder tumours in Sweden between 1997 and 2001. *Scand J Urol Nephrol* 40(4):276-282.
- 43 Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M and Weider J (2005). Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 66(6 Suppl 1):4-34.
- 44 Zincke H and Utz DC (1986). Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology* 27(3):288.
- 45 Wolf H, Olsen PR, Fischer A and Hojgaard K (1987). Urothelial atypia concomitant with primary bladder tumour. Incidence in a consecutive series of 500 unselected patients. *Scand J Urol Nephrol* 21(1):33-38.
- 46 Koss LG (1979). Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol* 10(5):533-548.
- 47 Zieger K, Marcussen N, Borre M, Orntoft TF and Dyrskjot L (2009). Consistent genomic alterations in carcinoma in situ of the urinary bladder confirm the presence of two major pathways in bladder cancer development. *Int J Cancer* 125(9):2095-2103.
- 48 Dalbagni G (2007). The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 4(5):254-260.
- 49 Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M and Shapiro A (2009). The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 27(3):258-262.
- 50 Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A and Zlotta A (2010). An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 57(1):60-70.
- 51 Dyrskjot L, Zieger K, Real FX, Malats N, Carrato A, Hurst C, Kotwal S, Knowles M, Malmstrom PU, de la Torre M, Wester K, Allory Y, Vordos D, Caillaud A, Radvanyi F, Hein AM, Jensen JL, Jensen KM, Marcussen N and Orntoft TF (2007). Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 13(12):3545-3551.
- 52 Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP and McConkey DJ (2014). Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 25(2):152-165.

- 53 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.
- 54 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.
- 55 Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH and Ho DM (2010). Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 133(5):788-795.
- 56 Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW and ten Kate F (2002). Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 55(12):900-905.
- 57 Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T and Kihara K (2003). Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 92(6):559-562.
- 58 Holmang S and Johansson SL (2002). Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 167(4):1634-1637.
- 59 Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C and Johansson SL (1999). Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 162(3 Pt 1):702-707.
- 60 Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P and Navone R (2001). Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 25(12):1528-1533.
- 61 Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoehr R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A and Zwarthoff EC (2008). Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 54(4):835-843.
- 62 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.

- 63 Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL and Debruyne FM (1993). Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 150(1):60-64.
- 64 Lutzeyer W, Rubben H and Dahm H (1982). Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 127(2):250-252.
- 65 Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB and Tolley DA (1989). Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 142(2 Pt 1):284-288.
- 66 Kilinc MF, Sonmez NC, Dalkilic A, Arisan S and Guney S (2014). Analysis of results of recurrence and progression rates of high-grade Ta bladder cancer and comparison with results of high-grade T1. *Urologia* 81(4):237-241.
- 67 Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P and Viggiano G (1983). Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 129(4):730-733.
- 68 Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F and Vicente-Rodriguez J (2000). Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 164(3 Pt 1):680-684.
- 69 Herr HW, Donat SM and Reuter VE (2007). Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 178(4 Pt 1):1201-1205; discussion 1205.
- 70 Billis A, Carvalho RB, Mattos AC, Negretti F, Nogueira CR, Oliveira MC, Valenca JT, Jr., Adam RL, Cotta AC, Nunes MS and Dinamarco PV (2001). Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma--proposal of a system using combined numbers. *Scand J Urol Nephrol* 35(4):275-279.
- 71 May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, Gilfrich C, Borchardt R, Hoschke B, Kaufmann O and Gunia S (2010). Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* 57(5):850-858.
- 72 Gofrit ON, Pizov G, Shapiro A, Duvdevani M, Yutkin V, Landau EH, Zorn KC, Hidas G and Pode D (2014). Mixed high and low grade bladder tumors--are they clinically high or low grade? *J Urol* 191(6):1693-1696.
- 73 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.

- 74 The Royal College of Pathologists (RCPATH) (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).
- 75 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.
- 76 Mikulowski P and Hellsten S (2005). T1 G1 urinary bladder carcinoma: fact or fiction? *Scand J Urol Nephrol* 39(2):135-137.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 Linder BJ, Frank I, Chevillet 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.
- 83 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.

- 84 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.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 Patschan O, Sjodahl G, Chebil G, Lovgren K, Lauss M, Gudjonsson S, Kollberg P, Eriksson P, Aine M, Mansson W, Ferno M, Liedberg F and Hoglund M (2015). A Molecular Pathologic Framework for Risk Stratification of Stage T1 Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 68(5):824-832.
- 89 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.
- 90 Amin MB, Gomez JA and Young RH (1997). Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol* 21(9):1057-1068.
- 91 McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW and Amin MB (2001). Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 25(3):356-362.
- 92 Tosoni I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Knonagel H, Alund G, Bannwart F, Mihatsch MJ, Gasser TC and Maurer R (2000). Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 85(1):48-53.
- 93 Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH, Janssen EA, Mestad O and Ogreid P (2003). Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 169(4):1291-1294.
- 94 van Rhijn BW, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MN, Alkhateeb S, Bangma CH, Jewett MA and Zlotta AR (2010). Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 106(2):206-211.

- 95 Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A and Ten Kate F (2000). The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol* 164(5):1533-1537.
- 96 Witjes JA, Moonen PM and van der Heijden AG (2006). Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology* 67(4):751-755.
- 97 Pathologists of the French Association of Urology Cancer Committee (1993). Lamina propria microinvasion of bladder tumors, incidence on stage allocation (pTa vs pT1): recommended approach. *World J Urol* 11(3):161-164.
- 98 Ro JY, Ayala AG and el-Naggar A (1987). Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* 11(9):668-673.
- 99 Paner GP, Shen SS, Lapetino S, Venkataraman G, Barkan GA, Quek ML, Ro JY and Amin MB (2009). Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33(1):91-98.
- 100 Paner GP, Brown JG, Lapetino S, Nese N, Gupta R, Shen SS, Hansel DE and Amin MB (2010). Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol* 34(6):792-799.
- 101 Miyamoto H, Sharma RB, Illei PB and Epstein JI (2010). Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34(3):418-422.
- 102 Cheville JC, Dundore PA, Bostwick DG, Lieber MM, Batts KP, Sebo TJ and Farrow GM (1998). Transitional cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 82(4):703-707.
- 103 Ollai BR, Kahane H and Epstein JI (2001). A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 25(6):794-801.
- 104 Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G and Wheeler TM (2006). Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 37(6):726-734.
- 105 Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K and Kirkali Z (2005). Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 48(5):760-763.

- 106 Lerner SP and Shen S (2008). Pathologic assessment and clinical significance of prostatic involvement by transitional cell carcinoma and prostate cancer. *Urol Oncol* 26(5):481-485.
- 107 Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA, Jr. and Shappell SB (2004). Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 171(2 Pt 1):646-651.
- 108 Wood DP, Jr., Montie JE, Pontes JE and Levin HS (1989). Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* 142(1):83-85.
- 109 Knoedler JJ, Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Thapa P, Tarrell RF and Frank I (2014). Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int* 114(6):832-836.
- 110 Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, Mishriki SF, N'Dow J and Grigor KM (2012). Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 109(11):1666-1673.
- 111 Younes M, Sussman J and True LD (1990). The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 66(3):543-548.
- 112 Roupret M, Seisen T, Comperat E, Larre S, Mazerolles C, Gobet F, Fetissof F, Fromont G, Safsaf A, d'Arcier BF, Celhay O, Validire P, Rozet F, Irani J, Soulie M and Pfister C (2013). Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladder carcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol* 189(6):2069-2076.
- 113 Soukup V, Duskova J, Pesl M, Capoun O, Feherova Z, Zamecnik L, Hanus T and Babjuk M (2014). The prognostic value of T1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. *Urol Int* 92(2):150-156.
- 114 De Marco V, Cerruto MA, D'Elia C, Brunelli M, Otte O, Minja A, Luchini C, Novella G, Cavalleri S, Martignoni G and Artibani W (2014). Prognostic role of substaging in T1G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Clin Oncol* 2(4):575-580.
- 115 Orsola A, Werner L, de Torres I, Martin-Doyle W, Raventos CX, Lozano F, Mullane SA, Leow JJ, Barletta JA, Bellmunt J and Morote J (2015). Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer* 112(3):468-474.

- 116 Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG and Bostwick DG (1999). Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. *Cancer* 86(6):1035-1043.
- 117 van der Aa MN, van Leenders GJ, Steyerberg EW, van Rhijn BW, Jobsis AC, Zwarthoff EC and van der Kwast TH (2005). A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 36(9):981-986.
- 118 Chang WC, Chang YH and Pan CC (2012). Prognostic significance in substaging of T1 urinary bladder urothelial carcinoma on transurethral resection. *Am J Surg Pathol* 36(3):454-461.
- 119 van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJ, Bostrom PJ, van der Aa MN, Kakiashvili DM, Bangma CH, Jewett MA and Zlotta AR (2012). A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 61(2):378-384.
- 120 Hu Z, Mudaliar K, Quek ML, Paner GP and Barkan GA (2014). Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol* 18(2):49-52.
- 121 Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ and Kassouf W (2013). Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 44(1):95-102.
- 122 Burger M, Witjes F, Babjuk M, Brausi M, Cheng C, Comperat E, Dinney C, Jager W, Otto W, Shah J, Thurof J (2012). *Bladder Cancer*. High grade Ta, CIS, and T1 urothelial carcinoma. Soloway S, Khoury A (Eds). EAU/ICUD, Paris, France.
- 123 Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, Skinner E, Denzinger S, Fradet Y, Isbarn H, Bastian PJ, Volkmer BG, Montorsi F, Kassouf W, Tilki D, Otto W, Capitanio U, Izawa JI, Ficarra V, Lerner S, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Kamat A, Dinney CP, Lotan Y and Shariat SF (2010). Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 57(2):300-309.
- 124 Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, Bastian PJ, Volkmer BG, Kassouf W, Novara G, Fritsche HM, Izawa JI, Ficarra V, Lerner SP, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Kamat AM, Dinney CP, Lotan Y, Marberger MJ and Fradet Y (2010). International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 105(10):1402-1412.
- 125 Eisenberg MS, Boorjian SA, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D and Frank I (2013). The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 190(6):2005-2010.

- 126 Kluth LA, Rieken M, Xylinas E, Kent M, Rink M, Roupret M, Sharifi N, Jamzadeh A, Kassouf W, Kaushik D, Boorjian SA, Roghmann F, Noldus J, Masson-Lecomte A, Vordos D, Ikeda M, Matsumoto K, Hagiwara M, Kikuchi E, Fradet Y, Izawa J, Rendon R, Fairey A, Lotan Y, Bachmann A, Zerbib M, Fisch M, Scherr DS, Vickers A and Shariat SF (2014). Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol* 66(5):913-919.
- 127 von Rundstedt FC, Mata DA, Groshen S, Stein JP, Skinner DG, Stadler WM, Cote RJ, Kryvenko ON, Godoy G and Lerner SP (2015). Significance of lymphovascular invasion in organ-confined, node-negative urothelial cancer of the bladder: data from the prospective p53-MVAC trial. *BJU Int* 116(1):44-49.
- 128 Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB and Epstein JI (1990). Use of Ulex europaeus agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol* 3(1):83-88.
- 129 Lopez JI and Angulo JC (1995). The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 27(1):27-33.
- 130 Kunju LP, You L, Zhang Y, Daignault S, Montie JE and Lee CT (2008). Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical cystectomy specimens. *J Urol* 180(5):1928-1932.
- 131 Andius P, Johansson SL and Holmang S (2007). Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion. *Urology* 70(4):758-762.
- 132 Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA and Joudi FN (2009). The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 103(4):475-479.
- 133 Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS, Chung J and Lee KH (2009). Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 182(6):2625-2630.
- 134 Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A and Kassouf W (2012). Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 109(7):1026-1030.
- 135 Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, Rink M, Karakiewicz PI, Schoenberg MP, Lerner SP, Sonpavde G, Sagalowsky AI and Gupta A (2013). Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int* 111(8):1215-1221.

- 136 Branchereau J, Larue S, Vayleux B, Karam G, Bouchot O and Rigaud J (2013). Prognostic value of the lymphovascular invasion in high-grade stage pT1 bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 11(2):182-188.
- 137 Olsson H, Hultman P, Rosell J and Jahnsen S (2013). Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours. *Scand J Urol* 47(3):188-195.
- 138 Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, Salinas D and Orsola I (2005). Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 48(2):231-238.
- 139 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.
- 140 Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, Razmjoo M and McKiernan JM (2012). Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 110(6):798-803.
- 141 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.
- 142 Lee SM, Russell A and Hellawell G (2015). Predictive value of pretreatment inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *Korean J Urol* 56(11):749-755.
- 143 Gakis G, Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Lebreton T, Ribal MJ and Sherif AM (2013). EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 64(5):823-830.
- 144 Algaba F (2006). Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 16(5):367-371.