

Alcance

Este conjunto de datos se ha desarrollado para el informe de las muestras de resección de pacientes con carcinoma de uretra. El protocolo es aplicable a los carcinomas primarios (no invasores e invasores), con o sin lesiones epiteliales asociadas. Los tumores uroteliales que se diagnostican como papiloma o neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no son carcinomas y este conjunto de datos no se aplica a esos diagnósticos. Las muestras de biopsias y de resección transuretral se tratan en otro conjunto de datos. Los carcinomas que se originan en la uretra peneana distal (región del glande) se incluyen en el conjunto de datos para el carcinoma del pene y de la uretra distal y no se deben informar con el presente conjunto de datos.¹ Este conjunto de datos se utilizará para el adenocarcinoma que se origina en las glándulas accesorias de la uretra (Skene, Littré, Cowper).² La mayor parte de los estudios del carcinoma uretral primario excluyen los casos de carcinoma urotelial que se desarrollan como localización de recidiva después de la cistectomía.³ Esto último es mucho más frecuente que el carcinoma urotelial primario de «nueva aparición».^{4,5}

Debe tenerse en cuenta que los carcinomas primarios de la uretra son tumores muy poco frecuentes, y por consiguiente hay pocos datos sobre la mayoría de los parámetros y su significancia pronóstica. Tal como se señaló en las directrices más recientes de la Asociación Europea de Urología (EAU, European Association of Urology) sobre los carcinomas primarios de la uretra, «puesto que el cáncer uretral primario pertenece a la familia de neoplasias muy poco frecuentes, la mayoría de los estudios son retrospectivos y las recomendaciones que se ofrecen en estas directrices se basan principalmente en evidencia de nivel 3».⁶ Lo mismo puede decirse de las características anatomopatológicas analizadas en el conjunto de datos. El único estudio hasta la fecha que ha aplicado un análisis multivariante a las características pronósticas es un estudio de carcinomas uretrales en varones que usa los datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) con las limitaciones que tal análisis implica.³

Nota 1 - Información clínica (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Conocer los antecedentes médicos relevantes es esencial para la precisión diagnóstica de los tumores de todo el tracto urinario.⁷⁻¹⁰ Esto puede ser importante para el diagnóstico específico que se esté considerando. Este es un elemento recomendado, no obligatorio, puesto que es responsabilidad del médico solicitante del examen anatomopatológico de una muestra proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación. Los pacientes con antecedentes de neoplasia urotelial presentan el riesgo de tener tumores uroteliales en cualquier parte del tracto urinario, lo que puede ayudar a la interpretación de muestras subsecuentes. En la bibliografía pueden encontrarse varios factores de predisposición en el varón, como la estenosis uretral,¹¹ la irritación crónica¹² y la radioterapia.^{13,14} Hay publicaciones aisladas que mencionan a la infección por VPH como un factor de riesgo para el carcinoma escamoso de la uretra.¹⁵ En la mujer, los factores de riesgo comunicados incluyen los divertículos uretrales^{16,17} y las infecciones recurrentes.¹⁸

Los tumores uroteliales en la vejiga urinaria y en el tracto urinario superior pueden haber sido tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), mitomicina C y otros. También se ha utilizado al BCG en el tratamiento del carcinoma urotelial no invasor (Ta, Tis) de la uretra prostática.^{19,20} La uretra puede presentar cambios relacionados con el tratamiento, sobre todo después de un tratamiento intravesical. Estos tratamientos pueden dar lugar a cambios morfológicos que podrían inducir un diagnóstico incorrecto si el anatomopatólogo no conoce el tratamiento que se administró previamente.^{21,22} La radioterapia (en la vejiga o en órganos adyacentes) puede asociarse con hiperplasia pseudocarcinomatosa que podría diagnosticarse erróneamente como carcinoma invasor.^{23,24}

↑ Regresar

Nota 2 - Procedimiento quirúrgico (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La documentación del procedimiento específico realizado debe ser un componente normal de cualquier informe de anatomía patológica. Conocer el procedimiento es crucial para el manejo e informe correctos de un caso. En ciertas ocasiones, cuando se ha administrado un tratamiento (p. ej., radioterapia externa para el cáncer de próstata) o frente a un tumor voluminoso invasor, la presencia de ciertos tejidos podría no ser evidente solo con la evaluación macroscópica.

↑ Regresar

Nota 3 - Otras muestras recibidas (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

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

↑ Regresar

Nota 4 - Focalidad del tumor (recomendado)

Razón/datos de respaldo

La multifocalidad es una característica de las neoplasias uroteliales en particular, y puede encontrarse en las muestras de uretrectomía total en el varón. En esos casos, es razonable documentar la multifocalidad, aunque no hay datos sobre su significancia en este contexto.

↑ Regresar

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

Razón/datos de respaldo

La documentación del tamaño del tumor se considera un elemento básico del informe de patología quirúrgica. Hay datos de que el tamaño del tumor en las muestras de cistectomía puede ser un parámetro de pronóstico significativo.²⁵ En un estudio grande del carcinoma uretral primario en varones, basado en los datos del programa SEER en Estados Unidos, se encontró que el tamaño del tumor tiene importancia pronóstica.³

 [Regresar](#)

Nota 6 - Localización macroscópica del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La documentación de la localización del tumor es importante, cuando sea factible. Hay una relación importante entre la localización del tumor y el tipo histológico. En la mujer, el carcinoma escamoso es el tipo predominante en la región distal y del meato, mientras que el carcinoma urotelial y el adenocarcinoma se observan en la porción más proximal.²⁶⁻²⁸ Los divertículos uretrales, en particular, son un lugar típico de localización de los adenocarcinomas de células claras en la mujer.^{27,29} En el varón, la mayoría de los tumores que se originan en la uretra peneana y bulbomembranosa son carcinomas escamosos,^{30,31} mientras que el carcinoma urotelial predomina en la uretra prostática.^{32,33} Los adenocarcinomas en el varón se presentan sobre todo en el segmento bulbomembranoso. Los muy poco frecuentes adenocarcinomas de las glándulas accesorias (glándulas de Skene en la mujer; glándulas de Littre o Cowper en el varón) se localizan en esas glándulas.

En una serie de estudios del carcinoma uretral en varones se ha comunicado que la localización del tumor es un parámetro pronóstico significativo.^{30,33,34} En una serie multiinstitucional la localización proximal del tumor se asoció con una evolución significativamente peor.³⁵

Por último, el sistema de estadificación anatomopatológica para los carcinomas primarios de la uretra depende de la localización, con categorías pT para los tumores de la uretra prostática y una segunda definición de categorías pT para la uretra peneana masculina y uretra femenina.³⁶

 [Regresar](#)

Nota 7 - Extensión macroscópica de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La estadificación anatomopatológica requiere determinar el compromiso de estructuras que pueden ser reconocibles en el examen macroscópico. Esto puede orientar la selección de los bloques de tejido para confirmar la evaluación macroscópica. La discrepancia entre los resultados

de los exámenes microscópico y macroscópico podría motivar el envío de cortes adicionales.

↑ Regresar

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

Razón/datos de respaldo

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

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

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

↑ Regresar

Nota 9 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para asignar el tipo histológico del tumor se utiliza la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).³⁷ Al igual que en la clasificación de la OMS de 2004,³⁸ un tumor se clasifica como carcinoma urotelial si se observa cualquier componente urotelial, con independencia de cuán pequeño sea, e incluye el carcinoma urotelial in situ (CIS). La única excepción a esta regla son los casos con componente neuroendocrino (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino de células grandes), que ahora se clasifican en la categoría de tumores neuroendocrinos. Para los casos mixtos, los otros elementos deben informarse con un porcentaje estimado. Con el esquema mencionado, esto se haría colocando el otro componente en el elemento «Tipo histológico de tumor». Por ejemplo, un tumor mixto con 70% de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y 30% de carcinoma urotelial se informaría en la sección «Tipo histológico del tumor» como *Tumor neuroendocrino (Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas)* y luego, en la sección «Tipo histológico del tumor - Otro, especificar», como *carcinoma urotelial (30%)*.

Otra novedad de la clasificación de 2016 de la OMS es la categoría de tumores müllerianos. Para los fines de este conjunto de datos, esta comprende principalmente adenocarcinomas de células claras. El adenocarcinoma de células claras también debe distinguirse del carcinoma urotelial con

diferenciación divergente mülleriana, en cuyo caso se clasificaría como carcinoma urotelial.³⁹ El adenocarcinoma de células claras no expresa marcadores como p63, GATA3 y citoqueratina de alto peso molecular, de modo que la expresión de estos marcadores, incluso en ausencia de un componente urotelial reconocible, sugeriría esta posibilidad.⁴⁰ El adenocarcinoma de células claras de tipo mülleriano tiene un perfil inmunohistoquímico similar al de los tumores primarios del tracto genital femenino, por lo que la inmunohistoquímica no es útil para diferenciar un origen primario de un origen secundario.⁴¹⁻⁴⁴

Los adenocarcinomas primarios de la uretra tienen algunas características únicas en comparación con otros conjuntos de datos de esta serie. La mayoría de los adenocarcinomas uretrales se consideran del tipo «sin otra especificación». Este grupo comprende los adenocarcinomas de tipo entérico,^{27,45} adenocarcinomas mucinosos (coloides)^{46,47} y carcinomas de células en anillo de sello.⁴⁸ El carcinoma de células claras (presentado más arriba) es relativamente común en la uretra, a diferencia de otros lugares del tracto urinario.^{27,29,49,50} El adenocarcinoma primario y el carcinoma adenoide quístico que aparecen en las glándulas accesorias también se incluyen en este conjunto de datos.^{2,51,52}

La categoría de tumor neuroendocrino comprende el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, el carcinoma neuroendocrino de células grandes, el tumor neuroendocrino bien diferenciado y el paraganglioma. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es mucho más común que los otros. Por definición, es una neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrina. Los casos con diferenciación mixta se incluyen en esta categoría. Persiste cierta controversia sobre el porcentaje de componente neuroendocrino requerido para clasificar un tumor como carcinoma neuroendocrino. Desde un punto de vista práctico, los casos con componente de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, cualquiera sea su porcentaje, se manejan como los casos de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, y las series más grandes publicadas incluyen casos con solo un componente focal de carcinoma de células pequeñas.⁵³⁻⁵⁶ Por ejemplo, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) incluye tumores con «cualquier componente de células pequeñas en la categoría de carcinoma de células no uroteliales».^{57,58} Los tumores neuroendocrinos primarios son excepcionalmente raros en la uretra y se limitan básicamente a informes de casos.^{59,60}

Hay una relación importante entre la localización del tumor y el tipo histológico. En la mujer, el carcinoma escamoso es el tipo predominante en la región distal y del meato, mientras que el carcinoma urotelial y el adenocarcinoma se observan en la porción más proximal.²⁶⁻²⁸ Los divertículos uretrales, en particular, son un lugar típico de localización de los adenocarcinomas de células claras en la mujer, aunque también pueden presentarse otros tipos histológicos en estas estructuras.^{27,29,61} En el varón, la mayoría de los tumores que se originan en la uretra peneana y bulbomembranosa son carcinomas escamosos,^{30,31} mientras que el carcinoma urotelial predomina en la uretra prostática.^{32,33} Los adenocarcinomas en el varón se presentan sobre todo en el segmento bulbomembranoso. Los muy poco frecuentes adenocarcinomas de las glándulas accesorias (glándulas de Skene en la mujer; glándulas de Littré o Cowper en el varón) se localizan en esas glándulas.

Subtipo/variante histológico/a

La clasificación de 2016 de la OMS abarca una serie de variantes morfológicas reconocidas (véase la tabla más abajo).³⁷ Dada la enorme capacidad de variación morfológica del carcinoma urotelial, se han comunicado numerosas variantes histológicas.^{62,63} Al elaborar la clasificación de 2016 de la OMS, no todas ellas fueron incluidas. En general, las variantes que han sido reconocidas específicamente están comprendidas en tres categorías amplias. Las variantes con morfología engañosamente benigna (p. ej., variante en nidos) podrían diagnosticarse erróneamente como benignas o considerarse de grado bajo, pese a que se comportan como los tumores de grado alto. A la segunda categoría pertenecen los tumores que tienen una morfología que imita la de otros tumores. Por último, están los tumores con implicancia pronóstica o terapéutica importante.

La importancia de la histología variante en las decisiones de manejo clínico ha recibido cada vez más atención en la práctica clínica.^{64,65} Algunas variantes han sido destacadas debido a la alta frecuencia de subestadificación cuando están presentes en las muestras de biopsia o resección transuretral de tumor de vejiga (RTUTV), como se analizó en el conjunto de datos Carcinoma del tracto urinario - Muestras de biopsia y de resección transuretral.^{7,66} Un número creciente de algoritmos terapéuticos incorporan la histología variante como factor significativo.⁶⁷

En función de los datos de respaldo, el valor pronóstico de las variantes específicas cubre un arco que va desde variantes sin importancia clínica pero con importancia diagnóstica (p. ej., en nidos, microquística, etc.), pasando por variantes para las que no hay datos, hasta datos que indican que la variante tiene valor pronóstico (p. ej., micropapilar, plasmacitoide, sarcomatoide). En lugar de hacer obligatorio el informe de subtipos específicos para los que hay algo de datos de respaldo y considerar recomendable el informe de los subtipos que no tienen respaldo, se consideró que lo mejor es hacer un elemento obligatorio a la categoría completa.

Es obligatorio informar el porcentaje de histología variante cuando esté presente (recomendación en la monografía de 2016 de la OMS). Los datos que respaldan esto son muy limitados y solamente para algunas variantes seleccionadas (micropapilar, sarcomatoide, similar a linfopitelioma), con diferenciación divergente (glandular, escamosa), mayormente de los tumores que se originan en la vejiga urinaria. Tampoco hay datos suficientes para definir las cantidades específicas de cada variante particular de modo que sean clínicamente significativas. Dada la escasez de datos, si se observa histología variante, deberá informarse junto con el porcentaje estimado de este componente. En los casos en los que se encuentre más de una variante, es obligatorio informar el porcentaje de cada una de ellas.

Clasificación de la OMS de los tumores del tracto urotelial^{a37}

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores uroteliales	
<i>Carcinoma urotelial infiltrante</i>	8120/3
En nidos, incluido en nidos grandes	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3

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

a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

b El paraganglioma no es un tumor de origen epitelial.

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

 **Regresar**

Nota 10 - Carcinoma no invasor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La mayoría de las muestras de uretrectomía serán de pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor. En esos casos, la documentación de un componente no invasor asociado se considera parte de un informe anatomopatológico completo. A diferencia de otras localizaciones en el tracto urinario, no hay suficientes datos para saber si esto tiene alguna significancia clínica. En algunos casos, la uretrectomía se realizará después de un diagnóstico de carcinoma, con independencia de la documentación de la invasión. En esos casos, este elemento será el diagnóstico principal del caso. Esto se da más a menudo en pacientes con carcinoma urotelial de la vejiga urinaria en los cuales se observa un carcinoma in situ coexistente en la uretra.

 [Regresar](#)

Nota 11 - Lesiones epiteliales asociadas (recomendado)

Razón/datos de respaldo

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

 [Regresar](#)

Nota 12 - Grado histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para la gradación histológica de los tumores uroteliales se considera óptimo considerar dos categorías: tumores papilares no invasores y carcinoma invasor. Para los tumores papilares no invasores, la clasificación de 2016 de la OMS no cambió con respecto a la de 2004, y se continúa recomendando el sistema de gradación propuesto originalmente en 1997 por la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP).⁶⁸ En la actualidad, este sistema es el recomendado como el sistema de gradación preferente por la mayoría de las organizaciones de anatomía patológica y urología.^{8,10}

Es un sistema de 3 niveles, en el cual la categoría más baja de neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad se considera que representa un tumor sin capacidad invasora o metastásica

y, como tal, se considera una neoplasia benigna.⁶⁹ Esta lesión representa hasta un tercio de los tumores papilares no invasores de nuevo diagnóstico en el tracto urinario. La neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no se informa en este conjunto de datos. No obstante, diagnosticarla es importante ya que indica un mayor riesgo para el desarrollo de otras neoplasias en el tracto urinario. La heterogeneidad del grado es relativamente común en el carcinoma urotelial papilar, y se comunicó en hasta el 32% de los casos.^{69,70} Actualmente se recomienda asignar el grado del tumor según el mayor grado presente. Algunos autores han recomendado considerar de grado bajo a un tumor si el componente de grado alto representa menos del 5% del volumen del tumor.^{69,71} Utilizando el sistema de gradación de la OMS de 1999, Billis et al. observaron que los tumores de grado 3 puros invadieron el músculo mucho más frecuentemente que los tumores mixtos de grado 2 y 3.⁷⁰ También comunicaron que los tumores de grado 1 puros fueron invasores en el 25% de los casos, en comparación con el 66% de los casos de los tumores con predominio de grado 1 más un componente de grado 2.⁷⁰ No se informó la contribución porcentual específica de los grados en los casos de grados mixtos. En otro estudio, Cheng et al. estudiaron la heterogeneidad del grado en las neoplasias papilares no invasoras, utilizando el sistema de gradación de 1998 de la ISUP.⁶⁹ Los tumores fueron evaluados según los grados predominante y secundario, pero no se tuvo en cuenta el componente secundario si contribuía menos del 5%.⁶⁹ En este estudio, el peor grado, el grado predominante y el grado promedio fueron todos predictores de la progresión.⁶⁹ Hubo mayor progresión en los tumores de grado alto puros (>95% grado alto) que en los tumores mixtos de grado alto/bajo (5% a 95% grado alto).⁶⁹ En otro estudio, los tumores con menos del 10% de histología de grado alto (5% de los casos) se compararon con los tumores de grado bajo y alto.⁷² La supervivencia sin progresión y específica para el cáncer de los casos mixtos fue similar a la de los tumores de grado bajo y significativamente mejor que la de los casos de grado alto.⁷² La cantidad limitada de datos no permite una conclusión definitiva sobre el informe de casos con un volumen pequeño de tumor de grado alto ni permite determinar qué porcentaje de tumor de grado alto es necesario para indicar un pronóstico significativamente peor. La Asamblea Internacional sobre Enfermedades Urológicas recomendó no aplicar un porcentaje arbitrario de tumor de grado alto al asignar el grado.⁸ La clasificación de 2016 de la OMS recomienda asignar el grado según el componente de mayor grado y reconoce la incertidumbre en el abordaje de los casos con una pequeña proporción de tumor de grado alto. Indica que «podría ser prudente informar la proporción de enfermedad de grado alto». Recomendaríamos realizar la gradación según el grado más alto presente, y en aquellos casos donde el componente de mayor grado se estime que representa menos del 10%, debe incluirse un comentario que proporcione esta información.

El uso del sistema de gradación de 1973 de la OMS para los tumores papilares se sigue usando en muchas regiones y algunas directrices publicadas recomiendan específicamente informar tanto el grado actual de la OMS como el de 1973,⁷³⁻⁷⁵ mientras que otras sugieren proporcionar la gradación de 1973 según la decisión institucional.^{8,10,37} Proporcionar un argumento detallado a favor o en contra del sistema de 1973 de la OMS está fuera del alcance de este comentario. El lector interesado puede revisar este debate en la bibliografía.^{8,73,75,76} Existe una abundante literatura científica basada en el sistema de 1973 de la OMS que documenta su importancia como predictor de la evolución del carcinoma urotelial papilar. La bibliografía incluye numerosos estudios que usan material de ensayos clínicos de fase III. Las tablas de riesgo actuales de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organisation for Treatment and Research of Cancer), desarrolladas a partir de los datos de 8 ensayos clínicos de fase III, usan el sistema de gradación de

1973 de la OMS.⁷⁷ El conjunto de datos de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) sigue para los informes el enfoque de 2016 de la OMS, y considera a la gradación de 2016 de la OMS un elemento obligatorio, y la inclusión de otros sistemas de gradación como opcional.

La gradación del carcinoma urotelial invasor es otra área de controversia. En América del Norte, la gran mayoría de los carcinomas uroteliales invasores se diagnosticaron como de grado alto, a diferencia de los estudios europeos en los que un porcentaje importante de los tumores invasores han recibido el grado 2, o incluso 1. En la actualidad, existe un amplio acuerdo en que los tumores de grado 1 (1973 OMS), que en general corresponden a neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carecen de capacidad invasora.⁷⁸⁻⁸⁰ En los estudios que usan el sistema de gradación de 1998 ISUP/2004 OMS, la gran mayoría de los tumores son de grado alto.^{81,82} La conclusión del grupo de anatomía patológica de la Asamblea Internacional sobre Enfermedades Urológicas fue que todos los carcinomas invasores deben considerarse de grado alto.^{8,83} Se ha señalado que existen variantes de carcinoma urotelial que tienen características citológicas de grado bajo, como por ejemplo la variante en nidos, pero que parecen comportarse, estadio por estadio, como el carcinoma de grado alto usual.⁸⁴⁻⁸⁷ Cuando en los tumores se presentan variantes histológicas como estas, los tumores deben informarse como neoplasias de grado alto, a pesar de la citología aparentemente benigna, para reflejar su comportamiento biológico.⁸⁸ No obstante, también es evidente que muchos anatomopatólogos han realizado la gradación de los carcinomas uroteliales invasores utilizando el sistema de 1973 de la OMS y otros sistemas, y han demostrado su valor pronóstico.^{77,79,89,90} La edición de 2016 de la OMS recomienda seguir asignando el grado del carcinoma invasor con el sistema de 2004 de la OMS, reconociendo que la gran mayoría de los tumores serán de grado alto. Si la gradación de los tumores invasores se realiza con un sistema de gradación alternativo, se debe dejar constancia de ello.

Los datos sobre el grado como indicador pronóstico en el carcinoma uretral son limitados, y la relación con el estadio no es clara en esas publicaciones.³ Las directrices actuales para el tratamiento se basan esencialmente en la localización y estadio del tumor.⁶

 [Regresar](#)

Nota 13 - Extensión microscópica de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Se acepta en general que el estadio del tumor es el parámetro más importante para el pronóstico en el carcinoma primario de la uretra.^{3,6,91} Para asignar de manera precisa el estadio anatomopatológico, el factor más crítico es la evaluación cuidadosa de la extensión de invasión microscópica. Las estructuras inmediatamente adyacentes que determinan el estadio anatomopatológico varían según la localización anatómica del tumor. En todas las localizaciones, la invasión del tejido conjuntivo subepitelial representa enfermedad pT1. La uretra prostática es una localización particular y tiene características únicas. El carcinoma in situ puede afectar la uretra, los conductos prostáticos, o ambos. La invasión del tejido subepitelial por debajo de la superficie de la uretra representa enfermedad pT1. La invasión del estroma prostático puede darse desde la uretra o desde un tumor en los conductos prostáticos; cualquiera de estos casos se estadifica como pT2. Dada la significancia pronóstica, en los casos con enfermedad in situ en los conductos prostáticos,

debe realizarse un muestreo extenso para descartar la posibilidad de invasión del estroma prostático. En otros lados de la uretra, tanto en el varón como en la mujer, se define pT2 por la invasión de las fibras de músculo liso con extensión profunda al tejido conjuntivo subepitelial. No hay capa muscular de la mucosa nítida en la uretra, de modo que cualquier compromiso demostrable de las fibras de músculo liso se estadifica como pT2 por lo menos.

 [Regresar](#)

Nota 14 - Invasión linfovascular (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Está bien comprobado que la invasión linfovascular (ILV) es un parámetro de pronóstico independiente para el carcinoma urotelial que se origina en la vejiga urinaria y el tracto superior. No hay datos similares para el carcinoma uretral. Sin embargo, parece razonable incluir esta información también para los tumores que se originan en esta localización. El uso rutinario de inmunohistoquímica para evaluar la presencia o ausencia de ILV no se recomienda en otros lugares del tracto urinario y tampoco en este caso.

 [Regresar](#)

Nota 15 - Estado de los márgenes (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La evaluación del estado de los márgenes quirúrgicos es una parte normal de cualquier informe de patología quirúrgica de la evaluación de la resección realizada con propósito curativo. Como con otros parámetros, los datos específicos para los carcinomas primarios de la uretra son muy escasos.

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

 [Regresar](#)

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

Razón/datos de respaldo

Hay relativamente pocos datos sobre el estado de los ganglios linfáticos y su importancia para la evaluación en el carcinoma primario de la uretra. Las series publicadas han encontrado sistemáticamente que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos se asocia con una evolución más desfavorable.^{3,33,91} Un artículo de revisión reciente concluyó que no había suficientes

datos que permitan proponer directrices claras sobre el papel del vaciamiento ganglionar o sobre las plantillas específicas que deberían utilizarse.⁹² Las directrices más recientes de la EAU sobre el manejo del carcinoma uretral concluyeron que «no hay datos claros que respalden la linfadenectomía profiláctica bilateral inguinal y/o pélvica en todos los pacientes con cánceres uretrales».⁶ Es probable, sin embargo, que los pacientes con agrandamiento sospechoso clínico de los ganglios linfáticos sean sometidos a vaciamiento ganglionar. En tales casos, parece razonable informar los hallazgos como en otras muestras de resección de los carcinomas primarios del tracto urinario. La 8.ª edición del Manual de Estadificación del Cáncer del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) usa el número de ganglios linfáticos (uno en comparación con más de uno) para definir las categorías pN1 y pN2.³⁶

 [Regresar](#)

Nota 17 - Patología coexistente (recomendado)

Razón/datos de respaldo

En las muestras de uretrectomía radical se pueden encontrar una amplia gama de cambios no neoplásicos. La presencia de metaplasia escamosa queratinizante y metaplasia intestinal puede ser relevante en los casos de carcinoma escamoso y adenocarcinoma; sin embargo, como en general estos hallazgos no son críticos, este elemento no es obligatorio.

 [Regresar](#)

Nota 18 - Estudios auxiliares (recomendado)

Razón/datos de respaldo

No hay en la actualidad estudios auxiliares cuyo uso rutinario sea recomendable para el carcinoma uretral primario. En los casos en los que se usa inmunohistoquímica con fines diagnósticos, debe informarse en esta sección.

 [Regresar](#)

Nota 19 - Metástasis a distancia confirmadas histológicamente (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

En algunos pacientes, habrá metástasis confirmadas histológicamente. Cuando se tenga conocimiento de esto, se deberá incluir en el informe. Es útil incluir en el informe el número de identificación patológica pertinente como referencia de las metástasis.

 [Regresar](#)

Nota 20 - Estadificación anatomopatológica (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Se considera que la estadificación anatomopatológica es el parámetro más importante para el pronóstico en el carcinoma primario de la uretra.^{3,6,91} A lo largo de toda la uretra, la invasión del tejido conjuntivo subepitelial significa enfermedad de estadio pT1. Las categorías T más avanzadas dependen de la localización y del sexo del paciente.

En el varón, al carcinoma primario de la uretra prostática le corresponde un conjunto particular de definiciones de categoría T.³⁶ Esto refleja la relación un tanto especial entre el carcinoma urotelial de la vejiga urinaria y la próstata, así como la relación entre el compromiso de la próstata en esos casos y la asignación de la categoría T. Para los carcinomas primarios de la uretra, el frecuente compromiso de los conductos prostáticos por carcinoma in situ da lugar a la presentación de invasión estromal prostática directamente desde el interior de los conductos (pT2) sin pasar por el estadio pT1 como ocurre en la invasión desde la uretra prostática. En la séptima edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC, el carcinoma in situ que afecta a los conductos prostáticos (pTis pd) fue reconocido separadamente del compromiso uretral (pTis pu).⁹³ Esta distinción ha dejado de aplicarse en la octava edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC.³⁶

Referencias

- 1 Corbishley CM, Rajab RM and Watkin NA (2015). Clinicopathological features of carcinoma of the distal penile urethra. *Semin Diagn Pathol* 32(3):238-244.
- 2 Reis LO, Billis A, Ferreira FT, Ikari LY, Stellini RF and Ferreira U (2011). Female urethral carcinoma: evidences to origin from Skene's glands. *Urol Oncol* 29(2):218-223.
- 3 Rabbani F (2011). Prognostic factors in male urethral cancer. *Cancer* 117(11):2426-2434.
- 4 Gakis G, Ali-El-Dein B, Babjuk M, Hrbacek J, Macek P, Burkhard FC, Thalmann GN, Shaaban AA and Stenzl A (2015). Urethral recurrence in women with orthotopic bladder substitutes: A multi-institutional study. *Urol Oncol* 33(5):204.e217-223.
- 5 Chan Y, Fisher P, Tilki D and Evans CP (2016). Urethral recurrence after cystectomy: current preventative measures, diagnosis and management. *BJU Int* 117(4):563-569.
- 6 Gakis G, Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Le Bret T, Ribal MJ and Sherif AM (2013). EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 64(5):823-830.
- 7 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.

- 8 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.
- 9 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.
- 10 CAP (College of American Pathologists) (2017). *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Urethra and Periurethral glands*. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/urethra-17protocol-3300.pdf> (Accessed 1st March 2017).
- 11 Van de Voorde W, Meertens B, Baert L and Lauweryns J (1994). Urethral squamous cell carcinoma associated with urethral stricture and urethroplasty. *Eur J Surg Oncol* 20(4):478-483.
- 12 Colapinto V and Evans DH (1977). Primary carcinoma of the male urethra developing after urethroplasty for stricture. *J Urol* 118(4):581-584.
- 13 Mohan H, Bal A, Punia RP and Bawa AS (2003). Squamous cell carcinoma of the prostate. *Int J Urol* 10(2):114-116.
- 14 Arva NC and Das K (2011). Diagnostic dilemmas of squamous differentiation in prostate carcinoma case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 6:46.
- 15 Wiener JS, Liu ET and Walther PJ (1992). Oncogenic human papillomavirus type 16 is associated with squamous cell cancer of the male urethra. *Cancer Res* 52(18):5018-5023.
- 16 Thomas AA, Rackley RR, Lee U, Goldman HB, Vasavada SP and Hansel DE (2008). Urethral diverticula in 90 female patients: a study with emphasis on neoplastic alterations. *J Urol* 180(6):2463-2467.
- 17 Ahmed K, Dasgupta R, Vats A, Nagpal K, Ashrafian H, Kaj B, Athanasiou T, Dasgupta P and Khan MS (2010). Urethral diverticular carcinoma: an overview of current trends in diagnosis and management. *Int Urol Nephrol* 42(2):331-341.
- 18 Libby B, Chao D and Schneider BF (2010). Non-surgical treatment of primary female urethral

cancer. *Rare Tumors* 2(3):e55.

- 19 Palou Redorta J, Schatteman P, Huguet Perez J, Segarra Tomas J, Rosales Bordes A, Algaba F and Villavicencio Mavrich H (2006). Intravesical instillations with bacillus calmette-guerin for the treatment of carcinoma in situ involving prostatic ducts. *Eur Urol* 49(5):834-838.
- 20 Taylor JH, Davis J and Schellhammer P (2007). Long-term follow-up of intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial transitional-cell carcinoma of the bladder involving the prostatic urethra. *Clin Genitourin Cancer* 5(6):386-389.
- 21 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.
- 22 Oxley JD, Cottrell AM, Adams S and Gillatt D (2009). Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 55(6):705-708.
- 23 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.
- 24 Chan TY and Epstein JI (2004). Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 28(7):909-913.
- 25 Soave A, John LM, Dahlem R, Minner S, Engel O, Schmidt S, Kluth LA, Fisch M and Rink M (2015). The Impact of Tumor Diameter and Tumor Necrosis on Oncologic Outcomes in Patients With Urothelial Carcinoma of the Bladder Treated With Radical Cystectomy. *Urology* 86(1):92-98.
- 26 Johnson DE and O'Connell JR (1983). Primary carcinoma of female urethra. *Urology* 21(1):42-45.
- 27 Meis JM, Ayala AG and Johnson DE (1987). Adenocarcinoma of the urethra in women. A clinicopathologic study. *Cancer* 60(5):1038-1052.
- 28 Roberts TW and Melicow MM (1977). Pathology and natural history of urethral tumors in females: review of 65 cases. *Urology* 10(6):583-589.
- 29 Oliva E and Young RH (1996). Clear cell adenocarcinoma of the urethra: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Pathol* 9(5):513-520.
- 30 Dinney CP, Johnson DE, Swanson DA, Babaian RJ and von Eschenbach AC (1994). Therapy and prognosis for male anterior urethral carcinoma: an update. *Urology* 43(4):506-514.

- 31 Kim SJ and MacLennan GT (2005). Tumors of the male urethra. *J Urol* 174(1):312.
- 32 Amin MB and Young RH (1997). Primary carcinomas of the urethra. *Semin Diagn Pathol* 14(2):147-160.
- 33 Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L and Herr HW (1999). Male urethral carcinoma: analysis of treatment outcome. *Urology* 53(6):1126-1132.
- 34 Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, de Oliveira JG, Pontes JE and Wood DP, Jr. (1998). Management of primary urethral cancer. *Urology* 52(3):487-493.
- 35 Gakis G, Morgan TM, Daneshmand S, Keegan KA, Todenhofer T, Mischinger J, Schubert T, Zaid HB, Hrbacek J, Ali-El-Dein B, Clayman RH, Galland S, Olugbade K, Rink M, Fritsche HM, Burger M, Chang SS, Babjuk M, Thalmann GN, Stenzl A and Efsthathiou JA (2015). Impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with advanced primary urethral cancer: results of the international collaboration on primary urethral carcinoma. *Ann Oncol* 26(8):1754-1759.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 Osunkoya AO and Epstein JI (2007). Primary mucin-producing urothelial-type adenocarcinoma of prostate: report of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 31(9):1323-1329.
- 46 Harari SE, Cheng L and Osunkoya AO (2016). Primary mucinous adenocarcinoma of the female urethra: a contemporary clinicopathologic analysis. *Hum Pathol* 47(1):132-137.
- 47 Raspollini MR, Carini M, Montironi R, Cheng L and Lopez-Beltran A (2015). Mucinous Adenocarcinoma of the Male Urethra: A Report of Two Cases. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 37(4):267-272.
- 48 Suzuki K, Morita T and Tokue A (2001). Primary signet ring cell carcinoma of female urethra. *Int J Urol* 8(9):509-512.
- 49 Alexiev BA and Tavora F (2013). Histology and immunohistochemistry of clear cell adenocarcinoma of the urethra: histogenesis and diagnostic problems. *Virchows Arch* 462(2):193-201.
- 50 Mehra R, Vats P, Kalyana-Sundaram S, Udager AM, Roh M, Alva A, Pan J, Lonigro RJ, Siddiqui J, Weizer A, Lee C, Cao X, Wu YM, Robinson DR, Dhanasekaran SM and Chinnaiyan AM (2014). Primary urethral clear-cell adenocarcinoma: comprehensive analysis by surgical pathology, cytopathology, and next-generation sequencing. *Am J Pathol* 184(3):584-591.
- 51 Massari F, Ciccarese C, Modena A, Maines F, Segala D, Luchini C, Marcolini L, Cavicchioli F, Cavalleri S, Bria E, Brunelli M, Martignoni G, Artibani W and Tortora G (2014). Adenocarcinoma of the paraurethral glands: a case report. *Histol Histopathol* 29(10):1295-1303.
- 52 Syvanen KT, Taimen P, Salminen A, Kuusisto K and Bostrom PJ (2014). Bulbourethral gland adenocarcinoma in a 25-year-old man without comorbidities: radical resection of proximal urethrae with Mitrofanoff-type appendicovesicostomy. *Scand J Urol* 48(4):405-409.
- 53 Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS (2005). Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103(6):1172-1178.

- 54 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.
- 55 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 National Cancer Control Network (NCCN). *NCCN Guidelines*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed 1st March 2017).
- 59 Yoo KH, Kim GY, Kim TG, Min GE and Lee HL (2009). Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the female urethra. *Pathol Int* 59(8):601-603.
- 60 Kanagarajah P, Ayyathurai R, Saleem U and Manoharan M (2012). Small cell carcinoma arising from the bulbar urethra: a case report and literature review. *Urol Int* 88(4):477-479.
- 61 Venyo AK (2015). Clear cell adenocarcinoma of the urethra: review of the literature. *Int J Surg Oncol* 2015:790235.
- 62 Amin MB (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 22 Suppl 2:S96-s118.
- 63 Lopez-Beltran A and Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 37(11):1371-1388.
- 64 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.

- 65 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.
- 66 International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (2017). Urinary tract carcinoma – Biopsy and transurethral resection specimen dataset. Available at: <http://www.iccr-cancer.org/datasets> (Accessed 31st May 2018).
- 67 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.
- 68 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.
- 69 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.
- 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 Urology and the Urology Working Group. *Virchows Arch* 445(2):103-110.
- 74 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.
- 75 RCPATH (The Royal College of Pathologists) (2013). *Dataset for tumours of the urinary*

collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra). Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-tumours-of-the-urinary-collecting-system--renal-pelvis--ureter--urinary-bladder-and-urethra.html> (Accessed 16 February 2016).

- 76 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.
- 77 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.
- 78 Mikulowski P and Hellsten S (2005). T1 G1 urinary bladder carcinoma: fact or fiction? *Scand J Urol Nephrol* 39(2):135-137.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 Linder BJ, Frank I, Chevillat JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF and Boorjian SA (2013). Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* 189(5):1670-1675.
- 85 Beltran AL, 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.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.
- 91 Kang M, Jeong CW, Kwak C, Kim HH and Ku JH (2015). Survival Outcomes and Predictive Factors for Female Urethral Cancer: Long-term Experience with Korean Patients. *J Korean Med Sci* 30(8):1143-1149.
- 92 Hu B and Djaladat H (2015). Lymphadenectomy for testicular, penile, upper tract urothelial and urethral cancers. *Curr Opin Urol* 25(2):129-135.
- 93 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.