

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour la création de rapports sur les spécimens de résection provenant de patients atteints d'un carcinome de l'urètre. 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. Les spécimens de biopsie et de résection transurétrale sont pris en charge dans d'autres ensembles de données. Les carcinomes survenant dans la portion distale de l'urètre pénien (région du gland) sont inclus dans l'ensemble de données du carcinome du pénis et de l'urètre distal¹. Le présent ensemble de données doit être utilisé pour les adénocarcinomes survenant dans les glandes accessoires de l'urètre (glandes de Skene, de Littre et de Cowper)². La majorité des études portant sur le carcinome primitif de l'urètre ont exclu les cas de carcinome urothélial qui se développent comme site de récurrence suite à une cystectomie³. Ceux-ci sont nettement plus courants que les cas de carcinome urothélial primitif « de novo »^{4,5}.

Il convient de noter que les carcinomes primitifs de l'urètre sont rares et que, par conséquent, peu de données existent concernant la plupart des paramètres de ces tumeurs et leur importance pronostique. Comme mentionné dans les lignes directrices les plus récentes de l'European Association of Urology (EAU) sur le carcinome primitif de l'urètre, « étant donné que le cancer primitif de l'urètre appartient à la famille des cancers rares, la plupart des études sont rétrospectives et les recommandations faites dans ces lignes directrices reposent principalement sur des preuves de niveau 3 »⁶. Il en va de même pour les caractéristiques pathologiques décrites dans cet ensemble de données. La seule étude menée jusqu'ici ayant appliqué l'analyse multivariée aux facteurs pronostiques a évalué le carcinome de l'urètre chez l'homme en utilisant les données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) et souffre des limitations propres à ce type d'analyse³.

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 urinaires⁷⁻¹⁰. En effet, cela peut avoir une influence sur le diagnostic spécifique. Ceci est recommandé plutôt que requis, car il appartient au clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon de fournir les informations pouvant avoir un impact sur la démarche diagnostique ou sur son interprétation. 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. Chez l'homme, plusieurs facteurs de prédisposition ont été décrits dans la littérature, notamment les rétrécissements de l'urètre¹¹, l'irritation chronique¹² et la radiothérapie^{13,14}. Des rapports isolés suggèrent également que l'infection aux VPH à haut risque constitue un facteur de risque pour le carcinome épidermoïde de l'urètre¹⁵. Chez la femme, les facteurs de risque signalés incluent les diverticules de l'urètre^{16,17} et les infections récurrentes¹⁸.

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. Le BCG a aussi été administré pour traiter le carcinome urothélial non invasif (Ta, Tis) de l'urètre prostatique^{19,20}. L'urètre peut présenter des changements morphologiques liés au traitement, en particulier après une thérapie intravésicale. Ces changements peuvent entraîner un mauvais diagnostic si le pathologiste n'a pas été informé du traitement antérieur^{21,22}. 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^{23,24}.

↑ Retour

Remarque 2 – Protocole opératoire (requis)

Justification/preuves

La documentation du protocole opératoire doit faire partie intégrante d'un rapport de pathologie. Il est essentiel de connaître le protocole suivi en vue de traiter le cas correctement et de réaliser le rapport en conséquence. Dans certains cas, lorsqu'une thérapie antérieure a été administrée (p. ex. radiothérapie externe pour le cancer de la prostate) ou en présence d'une tumeur invasive de grande taille, il est possible que certains tissus ne soient pas facilement identifiables au cours de l'évaluation macroscopique seule.

↑ Retour

Remarque 3 – Autres spécimens soumis (requis)

Justification/preuves

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

↑ Retour

Remarque 4 – Nombre de foyers tumoraux (recommandé)

Justification/preuves

La multifocalité est une caractéristique des tumeurs urothéliales en particulier et elle peut être observée dans les spécimens d'urétréctomie totale chez l'homme. Dans ce cas, il est raisonnable de documenter la multifocalité, bien qu'il n'existe aucune donnée concernant sa signification dans ce contexte.

↑ Retour

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

Justification/preuves

La documentation de la taille de la tumeur est considérée comme un élément de base du rapport de pathologie chirurgicale. Certaines données suggèrent que la taille de la tumeur dans les spécimens de cystectomie peut être un facteur pronostique significatif²⁵. Au cours d'une grande étude portant sur le carcinome primitif de l'urètre chez l'homme, basée sur les données SEER aux États-Unis, la taille de la tumeur s'est avérée être d'importance pronostique³.

↑ Retour

Remarque 6 – Sites tumoraux macroscopiques (requis)

Justification/preuves

Il est important de documenter l'emplacement de la tumeur, dans la mesure du possible. Il existe un lien significatif entre l'emplacement de la tumeur et le type histologique. Chez la femme, le carcinome épidermoïde est le type prédominant dans la région distale et du méat urétral, tandis que le carcinome urothélial et l'adénocarcinome surviennent dans la portion proximale²⁶⁻²⁸. Les diverticules de l'urètre en particulier sont un emplacement typique de l'adénocarcinome à cellules claires chez la femme^{27,29}. Chez l'homme, le carcinome épidermoïde représente la majorité des tumeurs localisées dans le pénis et l'urètre bulbo-membranaire^{30,31}, alors que le carcinome urothélial est principalement situé dans l'urètre prostatique^{32,33}. L'adénocarcinome chez l'homme survient majoritairement dans le segment bulbo-membranaire. Les très rares adénocarcinomes des glandes accessoires (glandes de Skene chez la femme, glandes de Littre ou de Cowper chez l'homme) sont localisés dans la glande correspondante.

Plusieurs études ont indiqué que le site tumoral était un paramètre pronostique significatif dans le carcinome de l'urètre chez l'homme^{30,33,34}. Dans une série multi-institutionnelle, un emplacement proximal de la tumeur était associé à des résultats cliniques significativement moins favorables³⁵.

Enfin, le système de détermination du stade du carcinome primitif de l'urètre dépend de l'emplacement, car les catégories pT sont définies séparément pour les tumeurs de l'urètre prostatique et pour celles du pénis chez l'homme et de l'urètre chez la femme³⁶.

↑ Retour

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

Justification/preuves

Le stade pathologique dépend de l'atteinte de structures anatomiques qui peuvent être identifiables lors de l'examen macroscopique. Ceci peut guider le choix des blocs à examiner en vue de confirmer l'évaluation macroscopique. Si les observations faites aux niveaux macroscopique et microscopique ne correspondent pas, d'autres sections peuvent être soumises.

↑ Retour

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

Justification/preuves

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

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

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

↑ Retour

Remarque 9 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de 2016 est utilisée pour l'attribution d'un type histologique à la tumeur³⁷. Comme dans le cas de la classification de l'OMS de 2004³⁸, 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 maintenant 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 %)*.

Une nouvelle catégorie dans la classification 2016 de l'OMS est celle des tumeurs mülleriennes. Dans le cadre de cet ensemble de données, il s'agit principalement d'adénocarcinomes à cellules claires. 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 urothéliaux³⁹. 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 envisagée⁴⁰. Les adénocarcinomes à cellules claires de type müllerien 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 tumeur⁴¹⁻⁴⁴.

Les adénocarcinomes primitifs de l'urètre ont des caractéristiques uniques par rapport aux autres ensembles de données de cette série. La majorité des adénocarcinomes de l'urètre sont considérés comme de type « sans autre indication (SAI) ». Ce groupe inclut l'adénocarcinome de type intestinal^{27,45}, l'adénocarcinome mucineux (colloïde)^{46,47} et le carcinome à cellules en bague à chaton⁴⁸. L'adénocarcinome à cellules claires (tel que mentionné ci-dessus) est relativement courant dans l'urètre, par opposition aux autres sites des voies urinaires^{27,29,49,50}.

L'adénocarcinome primitif et le carcinome adénoïde kystique survenant dans les glandes accessoires sont également inclus dans cet ensemble de données^{2,51,52}.

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. 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 cellules⁵³⁻⁵⁶. 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 »^{57,58}. Les tumeurs neuroendocrines primitives sont extrêmement rares dans l'urètre et leur signalement est essentiellement limité aux rapports de cas^{59,60}.

Il existe un lien significatif entre l'emplacement de la tumeur et le type histologique. Chez la femme, le carcinome épidermoïde est le type prédominant dans la région distale et du méat urétral, tandis que le carcinome urothélial et l'adénocarcinome surviennent dans la portion proximale²⁶⁻²⁸. Les diverticules de l'urètre en particulier sont un emplacement typique de l'adénocarcinome à cellules claires chez la femme, même si d'autres types histologiques peuvent également survenir dans ces

structures^{27,29,61}. Chez l'homme, le carcinome épidermoïde représente la majorité des tumeurs localisées dans le pénis et l'urètre bulbo-membranaire^{30,31}, alors que le carcinome urothélial est principalement situé dans l'urètre prostatique^{32,33}. L'adénocarcinome chez l'homme survient principalement dans le segment bulbo-membranaire. Les très rares adénocarcinomes des glandes accessoires (glandes de Skene chez la femme, glandes de Littre ou de Cowper chez l'homme) sont localisés dans la glande correspondante.

Sous-type/variante histologique

La classification 2016 de l'OMS inclut plusieurs variantes morphologiques reconnues, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous³⁷. En raison de la variation morphologique remarquable du carcinome urothélial, de nombreuses variantes histologiques ont été décrites dans la littérature^{62,63}. Elles n'ont pas toutes été incluses dans la classification 2016 de l'OMS. 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^{64,65}. 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 RTUV, tel que décrit dans l'ensemble de données portant sur les spécimens de biopsie et de résection transurétrale du carcinome des voies urinaires^{7,66}. De plus en plus d'algorithmes thérapeutiques intègrent désormais les variantes histologiques comme facteur significatif⁶⁷.

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

documenter le pourcentage de chacune.

Classification OMS des tumeurs des voies urothéliales^{a37}

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

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

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

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

↑ Retour

Remarque 10 – Carcinome non invasif (requis)

Justification/preuves

La plupart des spécimens d'urétréctomie proviennent de patients présentant un diagnostic de carcinome invasif. Dans de tels cas, la documentation d'une composante non invasive associée est considérée comme faisant partie d'un rapport de pathologie complet. Contrairement à d'autres emplacements dans les voies urinaires, il n'existe pas suffisamment de données pour indiquer si cette observation est importante du point de vue clinique. L'urétréctomie est parfois réalisée après un diagnostic de carcinome, que l'invasion ait été documentée ou non. Dans ce cas, cet élément de données constitue le diagnostic principal du cas. Cette situation s'observe le plus souvent chez les patients atteints de carcinome urothélial de la vessie chez qui un carcinome in situ de l'urètre coexistant a été identifié.

↑ Retour

Remarque 11 – 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 bénignes telles que le papillome urothélial, la tumeur urothéliale papillaire de faible potentiel malin et le papillome urothélial inversé. De même, des lésions planes telles que la dysplasie urothéliale, la métaplasie épidermoïde kératinisante associée à une dysplasie et la métaplasie intestinale associée à une dysplasie peuvent être observées. Leur identification peut avoir des implications pour le diagnostic (p. ex. la présence de métaplasie épidermoïde kératinisante associée à une dysplasie appuie un diagnostic de carcinome épidermoïde primitif), mais ces lésions n'ont pas de signification pronostique ou clinique reconnue. Par souci d'exhaustivité, il peut être utile de signaler ces lésions, mais elles ne sont pas considérées comme un élément requis dans le contexte du diagnostic du carcinome.

↑ Retour

Remarque 12 – Grade histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

La détermination du grade histologique des tumeurs urothéliales se fait idéalement en deux catégories, celles des tumeurs papillaires non invasives et des carcinomes invasifs. Dans le cas des tumeurs papillaires non invasives, la classification 2016 de l'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 1997⁶⁸. Ce système est maintenant privilégié par pratiquement toutes les organisations principales de pathologie et d'urologie^{8,10}.

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 bénigne⁶⁹. Cette lésion représente jusqu'à un tiers des tumeurs papillaires non invasives nouvellement diagnostiquées dans les voies urinaires. 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. L'hétérogénéité du grade est relativement courante dans le carcinome urothélial papillaire et a été signalée dans près de 32 % des cas^{69,70}. 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^{69,71}. 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'ISUP⁶⁹. Les tumeurs étaient évaluées selon les grades prédominant et secondaire, en ignorant la composante secondaire si elle représentait moins de 5 %⁶⁹. Dans cette étude, le pire des grades, le grade prédominant et le grade moyen étaient tous des facteurs prédictifs de la progression⁶⁹. 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)⁶⁹. 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 recommande de ne pas appliquer de pourcentage arbitraire de tumeur de haut grade lors de l'attribution du grade⁸. 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 ». Nous

recommandons d'attribuer un grade en fonction du grade le plus élevé présent ; lorsque la composante de haut grade est estimée à moins de 10 %, un commentaire doit être inclus à cet effet.

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 1973⁷³⁻⁷⁵, alors que d'autres laissent le choix à l'établissement de fournir ou non le grade de 1973^{8,10,37}. 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^{8,73,75,76}. 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'OMS⁷⁷. 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 facultatifs.

La détermination du grade du carcinome urothélial invasif est un autre sujet de controverse. En Amérique du Nord, la vaste majorité des carcinomes urothéliaux invasifs sont diagnostiqués à un grade élevé, tandis que dans les études européennes, un pourcentage important de tumeurs invasives est classé au grade 2 voire au grade 1. À l'heure actuelle, il est généralement accepté que les tumeurs de grade 1 (OMS 1973), qui correspondent globalement aux tumeurs urothéliales papillaires de faible potentiel malin, n'ont aucun potentiel invasif⁷⁸⁻⁸⁰. 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^{81,82}. La conclusion du groupe de pathologie de l'International Consultation on Urologic Disease était que tous les carcinomes urothéliaux invasifs doivent être considérés comme de haut grade^{8,83}. 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 classiques⁸⁴⁻⁸⁷. 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 biologique⁸⁸. 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^{77,79,89,90}. 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 grade. Si un autre système est utilisé pour déterminer le grade des tumeurs invasives, cela doit être indiqué.

Les données concernant l'utilité du grade en tant que facteur pronostique dans le carcinome de l'urètre sont limitées et le lien avec le stade n'est pas clair dans ces rapports³. Les recommandations actuelles de traitement reposent essentiellement sur l'emplacement de la tumeur et sur le stade⁶.

 Retour

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

Justification/preuves

Il est généralement accepté que le stade tumoral est le paramètre pronostique le plus important pour le carcinome primitif de l'urètre^{3,6,91}. Une évaluation soigneuse de l'étendue microscopique de l'invasion est essentielle afin de déterminer le stade pathologique correct. Les structures immédiatement adjacentes qui déterminent le stade pathologique dépendent de l'emplacement anatomique de la tumeur. Dans tous les sites, l'invasion du tissu conjonctif sous-épithélial représente une maladie de stade pT1. L'urètre prostatique est un emplacement spécialisé qui présente des caractéristiques uniques. Le carcinome in situ peut atteindre l'urètre, les canaux prostatiques ou les deux. L'invasion des tissus sous-épithéliaux en dessous de la surface de l'urètre représente une maladie de stade pT1. L'invasion du stroma prostatique peut provenir de l'urètre ou d'une tumeur des canaux prostatiques ; dans les deux cas, cela correspond à un stade pT2. En raison de la signification pronostique de cette observation, il convient de réaliser un échantillonnage plus intensif des cas présentant un cancer in situ dans les canaux prostatiques afin d'exclure la possibilité d'une invasion du stroma prostatique. Dans les autres sites de l'urètre chez les patients des deux sexes, le stade pT2 est défini par l'invasion des fibres de muscle lisse en profondeur par rapport au tissu conjonctif sous-épithélial. Il n'existe pas de musculature muqueuse identifiable dans l'urètre, de sorte que toute atteinte de fibres de muscle lisse justifie un stade de pT2 au minimum.

↑ Retour

Remarque 14 – Invasion lymphovasculaire (requis)

Justification/preuves

L'invasion lymphovasculaire (ILV) est bien documentée comme un indicateur pronostique indépendant du carcinome urothélial survenant dans la vessie et les voies urinaires supérieures. Par contre, des données de ce type n'existent pas dans le cas du carcinome de l'urètre. Toutefois, il semble raisonnable d'inclure également ce paramètre pour ces tumeurs. L'utilisation systématique de l'immunohistochimie pour évaluer l'absence ou la présence d'une ILV n'est pas recommandée pour les autres sites du tractus urinaire, et elle n'est pas recommandée ici non plus.

↑ Retour

Remarque 15 – État des marges (requis)

Justification/preuves

L'évaluation de l'état des marges chirurgicales constitue une partie standard d'un rapport de pathologie chirurgicale portant sur une résection à visée curative. Comme dans le cas d'autres paramètres, les données spécifiques aux carcinomes primitifs de l'urètre sont extrêmement limitées.

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

↑ Retour

Remarque 16 – Statut ganglionnaire régional (requis et recommandé)

Justification/preuves

Les données concernant le lien entre le statut ganglionnaire et les résultats cliniques dans le carcinome primitif de l'urètre sont relativement limitées. Les séries publiées s'accordent pour dire que la présence de métastases ganglionnaires est associée à un pronostic défavorable^{3,33,91}. Un article de synthèse récent a conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de données pour définir des recommandations claires sur l'utilité de l'excision des ganglions lymphatiques ou le modèle particulier à utiliser⁹². Les lignes directrices les plus récentes de l'EAU concernant la prise en charge du carcinome de l'urètre ont indiqué qu'il n'y avait « aucune preuve solide en faveur d'une lymphadénectomie bilatérale prophylactique dans la région inguinale et/ou pelvienne chez tous les patients atteints de cancer de l'urètre »⁶. Cependant, il est probable que les patients présentant des ganglions lymphatiques suspects de taille cliniquement anormale subiront une excision de ganglions lymphatiques. Dans cette situation, il est raisonnable de signaler ces observations, comme dans le cas d'autres spécimens de résection de carcinomes primitifs des voies urinaires. La 8^e édition du *Cancer Staging Manual* de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilise le nombre de ganglions lymphatiques atteints (un ou plusieurs) pour définir les catégories pN1 et pN2³⁶.

↑ Retour

Remarque 17 – Pathologies concomitantes (recommandé)

Justification/preuves

Une vaste gamme de changements non néoplasiques peut être observée dans les spécimens d'urétréctomie radicale. Les altérations telles que la métaplasie épidermoïde kératinisante et la métaplasie intestinale peuvent être pertinentes dans les cas de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome, mais ces observations ne sont généralement pas essentielles, et cet élément n'est donc pas requis.

↑ Retour

Remarque 18 – Études connexes (recommandé)

Justification/preuves

À l'heure actuelle, aucune étude connexe n'est recommandée pour l'évaluation routinière du carcinome de l'urètre primitif. Lorsque l'immunohistochimie est utilisée pour le diagnostic d'un cas, il convient de consigner ces informations dans la présente section.

↑ Retour

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

Justification/preuves

Chez certains patients, des métastases sont confirmées au niveau histologique. Lorsque cela est connu, le rapport doit inclure les informations pertinentes. Il est utile de préciser dans le rapport le numéro de pathologie du cas correspondant en référence aux métastases.

↑ Retour

Remarque 20 – Détermination du stade pathologique (requis)

Justification/preuves

Le stade pathologique est considéré comme l'indicateur pronostique le plus significatif pour le carcinome primitif de l'urètre^{3,6,91}. L'invasion du tissu conjonctif sous-épithélial tout au long de l'urètre indique une maladie de stade pT1. Les catégories de stades T plus avancés dépendent de l'emplacement de la tumeur et du sexe du patient.

Chez l'homme, les catégories T définies pour le carcinome primitif de l'urètre prostatique sont différentes de celles d'autres sites³⁶. Ceci reflète la relation particulière entre le carcinome urothélial de la vessie et la glande prostatique ainsi que la relation entre l'atteinte de cette dernière et l'attribution d'une catégorie T dans ces cas. L'atteinte fréquente des canaux prostatiques dans les carcinomes primitifs de l'urètre signifie que l'invasion du stroma prostatique peut se faire directement depuis l'intérieur des canaux (pT2) sans passer par un stade pT1 comme dans le cas de l'invasion provenant de l'urètre prostatique. Dans la septième édition de l'AJCC Cancer Staging Manual, le carcinome in situ atteignant les canaux prostatiques (pTis pd) était identifié comme une entité distincte de l'atteinte de l'urètre (pTis pu)⁹³. Cette distinction n'est plus mise en œuvre dans la huitième édition de l'AJCC Cancer Staging Manual³⁶.

Références

- 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, Lebet 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 Efstathiou 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.,

- Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 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, Chevillat 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 Uro pathology and the Uro pathology 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, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Tarrell RF and Boorjian SA (2013). Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* 189(5):1670-1675.
- 85 Beltran AL, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupert M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E, Reymundo C, Luque RJ and Comperat E (2014). Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 465(2):199-205.
- 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.