

## Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de amostras de ressecção de doentes com carcinoma da uretra. O protocolo aplica-se a carcinomas primários (não invasivos e invasivos), com ou sem lesões epiteliais associadas. Os tumores uroteliais diagnosticados como papiloma ou neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno não são carcinomas e este conjunto de dados não se aplica a esses diagnósticos. As amostras de biopsias e ressecção transuretral são abordadas num conjunto de dados separado. Os carcinomas que surgem na uretra peniana distal (região da glândula) são incluídos no conjunto de dados do carcinoma do pénis e da uretra distal, motivo pelo qual este conjunto de dados não é utilizado para o respetivo relatório.<sup>1</sup> Este conjunto de dados destina-se a ser utilizado para adenocarcinoma com origem nas glândulas acessórias da uretra (Skene, Littre, Cowper).<sup>2</sup> A maioria dos estudos do carcinoma uretral primário exclui casos de carcinoma urotelial que se tenha desenvolvido como um local de recorrência após cistectomia.<sup>3</sup> Este último é muito mais frequente do que carcinomas uroteliais primários que surjam “de novo”.<sup>4,5</sup>

Deve salientar-se que os carcinomas primários da uretra são tumores raros e, como tal, os dados relativos à maioria dos parâmetros e à respetiva importância para o prognóstico são limitados. Tal como referido nas diretrizes mais recentes da European Association of Urology (EAU — Associação Europeia de Urologia) relativas a carcinomas uretrais primários, “como o cancro uretral primário pertence a uma família de cancros raros, a maioria dos estudos é retrospectiva e as recomendações dadas nestas diretrizes baseiam-se principalmente em evidências de nível 3”.<sup>6</sup> O mesmo pode ser afirmado para as características patológicas discutidas neste conjunto de dados. O único estudo até à data que aplicou análise multivariável a características de prognóstico foi um estudo de carcinomas uretrais em homens, que utilizou os dados do Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER — Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais) com as limitações que uma análise deste tipo origina.<sup>3</sup>

## Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

O conhecimento de quaisquer antecedentes relevantes é fundamental no diagnóstico exato de tumores do trato urinário.<sup>7-10</sup> Isto pode ser relevante para o diagnóstico específico que está a ser considerado. Este é um item recomendado e não obrigatório, uma vez que o fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico de uma amostra. Doentes com antecedentes de neoplasia urotelial apresentam um risco de tumores uroteliais em todo o trato urinário, o que pode ser informativo na interpretação de amostras colhidas posteriormente. Em homens, são vários os fatores predisponentes que podem ser encontrados na literatura, incluindo estenoses uretrais<sup>11</sup>, irritação crónica<sup>12</sup> e radioterapia.<sup>13,14</sup> Existem relatos isolados de infeção pelo VPH de alto risco como sendo um fator de risco para carcinoma de células escamosas da uretra.<sup>15</sup> Em mulheres, os fatores de risco descritos incluíram divertículos uretrais<sup>16,17</sup> e infeções recorrentes.<sup>18</sup>

Os tumores uroteliais da bexiga e do trato superior podem ter sido tratados com terapêuticas tais como bacilos de Calmette-Guerin (BCG), mitomicina C e outros. O BCG também tem sido utilizado

no tratamento do carcinoma urotelial não invasivo (Ta, Tis) da uretra prostática.<sup>19,20</sup> Especialmente após terapêutica intravesical, a uretra pode mostrar alterações relacionadas com o tratamento. Estas podem estar associadas a alterações morfológicas que têm o potencial de originar diagnósticos errados se o patologista não tiver conhecimento do tratamento anterior.<sup>21,22</sup> A radioterapia (da bexiga ou de órgãos adjacentes) pode estar associada a hiperplasia pseudocarcinomatosa, que pode ser incorretamente diagnosticada como carcinoma invasivo.<sup>23,24</sup>

**↑ Retroceder**

## **Nota 2 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A documentação da intervenção específica realizada deve ser um componente padrão de qualquer relatório patológico. O conhecimento do procedimento é fundamental para gerir e elaborar corretamente o relatório de um caso. Em algumas ocasiões em que houve terapêutica anterior (p. ex., radioterapia de feixe externo para cancro da próstata) ou com um tumor invasivo de grande dimensão, a presença de determinados tecidos pode não ser imediatamente aparente apenas a partir da avaliação macroscópica.

**↑ Retroceder**

## **Nota 3 — Amostras adicionais submetidas (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

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

**↑ Retroceder**

## **Nota 4 — Focalidade do tumor (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A multifocalidade é uma característica das neoplasias uroteliais em particular, que pode ser reconhecida em amostras de uretrectomia total em homens. Em tais casos, a documentação da multifocalidade é razoável, embora não existam dados relativos à sua importância neste contexto.

**↑ Retroceder**

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

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A documentação do tamanho do tumor é considerada um elemento de dados básico do relatório patológico cirúrgico. Existem dados que indicam que o tamanho do tumor em amostras de cistectomia pode ser uma característica de prognóstico importante.<sup>25</sup> Num estudo de grande dimensão sobre carcinoma uretral primário em homens, baseado nos dados do SEER nos EUA, verificou-se que o tamanho do tumor tinha importância para o prognóstico.<sup>3</sup>

**↑ Retroceder**

## **Nota 6 — Local macroscópico do tumor (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A documentação da localização do tumor, quando possível, é importante. Existe uma relação significativa entre a localização do tumor e o tipo histológico. Em mulheres, o carcinoma de células escamosas é o tipo predominante na região distal e do meato urinário, enquanto na parte mais proximal são encontrados o carcinoma urotelial e o adenocarcinoma.<sup>26-28</sup> Os divertículos uretrais, em particular, são uma localização típica para adenocarcinomas de células claras em mulheres.<sup>27,29</sup> Em homens, o carcinoma de células escamosas corresponde à maioria dos tumores que surgem na uretra peniana e bulbomembranosa<sup>30,31</sup>, sendo o carcinoma urotelial predominante na uretra prostática.<sup>32,33</sup> Os adenocarcinomas em homens ocorrem predominantemente no segmento bulbomembranoso. Os adenocarcinomas muito raros das glândulas acessórias (glândulas de Skene em mulheres; glândulas de Littre ou Cowper em homens) localizam-se nas respectivas glândulas.

O local do tumor foi descrito como um parâmetro de prognóstico importante em vários estudos de carcinoma uretral em homens.<sup>30,33,34</sup> Numa série multi-institucional, a localização proximal do tumor foi associada a um desfecho significativamente pior.<sup>35</sup>

Por último, o sistema de estadiamento patológico para carcinomas primários da uretra está dependente da localização, com as categorias pT para tumores da uretra prostática e uma segunda definição de categorias pT para a uretra peniana e a uretra feminina.<sup>36</sup>

**↑ Retroceder**

## **Nota 7 — Extensão macroscópica da invasão (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

O estadiamento patológico depende da determinação do envolvimento de estruturas que podem ser reconhecíveis no exame macroscópico. Isto pode guiar a seleção de blocos de modo a confirmar a avaliação macroscópica. Achados discrepantes entre os exames microscópico e macroscópico podem levar à necessidade de submissão de cortes de tecido adicionais.

**↑ Retroceder**

## Nota 8 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

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

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

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

 **Retroceder**

## Nota 9 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A classificação da organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 é utilizada para a atribuição de um tipo histológico do tumor.<sup>37</sup> Tal como na classificação da OMS de 2004<sup>38</sup>, um tumor é classificado como carcinoma urotelial se existir qualquer componente urotelial identificável independentemente do quão pequeno é, incluindo o carcinoma *in situ* (CIS) urotelial. A única exceção a esta regra refere-se a casos com componente neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células ou carcinoma neuroendócrino de grandes células) onde a classificação se situa agora na categoria de tumor neuroendócrino. Para os casos que são mistos, devem ser apresentados em relatório os outros elementos com uma percentagem estimada. No esquema anterior, isto seria gerido, colocando o outro componente no elemento do tipo histológico do tumor. Por exemplo, um tumor misto com 70% de carcinoma neuroendócrino de pequenas células e 30% de carcinoma urotelial seria apresentado no relatório, no tipo histológico do tumor, como *tumor neuroendócrino (carcinoma neuroendócrino de pequenas células)* especificando, em seguida, em tipo histológico do tumor — Outro, especificar — *carcinoma urotelial (30%)*.

A categoria de tumores Mülllerianos é igualmente nova na classificação da OMS de 2016. Para fins deste conjunto de dados, isto consiste principalmente no adenocarcinoma de células claras. O adenocarcinoma de células claras tem igualmente de ser distinguido do carcinoma urotelial com diferenciação divergente com linhas Mülllerianas, caso em que seria classificado como carcinoma urotelial.<sup>39</sup> A expressão de marcadores, como p63, GATA3 e citoqueratina de peso molecular alto, não está presente no adenocarcinoma de células claras, o que, na ausência de um componente

urotelial reconhecível, seria sugestivo desta possibilidade.<sup>40</sup> Os adenocarcinomas de células claras de tipo Mülleriano têm um perfil imuno-histoquímico semelhante aos tumores primários do trato genital feminino e não é possível utilizá-los para os distinguir de uma origem secundária.<sup>41-44</sup>

Os adenocarcinomas primários da uretra têm algumas características únicas em relação a outros conjuntos de dados nesta série. A maioria dos adenocarcinomas primários da uretra é considerada como sendo de um tipo não especificado de outra forma. Este grupo incluiria adenocarcinomas de tipo entérico<sup>27,45</sup>, adenocarcinomas mucinosos (coloides)<sup>46,47</sup> e carcinomas de células em anel de sinete<sup>48</sup>. Os adenocarcinomas de células claras (abordados anteriormente) são relativamente frequentes na uretra ao contrário de qualquer outro lugar do trato urinário.<sup>27,29,49,50</sup> O adenocarcinoma primário e o carcinoma quístico adenoide com origem nas glândulas acessórias são igualmente incluídos neste conjunto de dados.<sup>2,51,52</sup>

A categoria de tumor neuroendócrino inclui carcinoma neuroendócrino de pequenas células, carcinoma neuroendócrino de grandes células, tumor neuroendócrino bem diferenciado e paraganglioma. O carcinoma neuroendócrino de pequenas células é, de longe, o mais frequente destes tumores. Por definição, é uma neoplasia maligna com diferenciação neuroendócrina. Os casos com diferenciação mista são incluídos nesta categoria. Continua a haver alguma controvérsia relativamente à percentagem do componente neuroendócrino necessária para se classificar um tumor como carcinoma neuroendócrino. Do ponto de vista prático, casos com um componente de carcinoma neuroendócrino de pequenas células, independentemente da quantidade, são tratados como carcinoma neuroendócrino de pequenas células, com a maior série na literatura a incluir casos com apenas um componente focal de carcinoma de pequenas células.<sup>53-56</sup> Por exemplo, a National Comprehensive Cancer Network (NCCN — Rede Nacional Abrangente Contra o Câncer) inclui tumores com “qualquer componente de pequenas células” na categoria de carcinoma de células não uroteliais.<sup>57,58</sup> Os tumores neuroendócrinos primários são extremamente raros na uretra e limitam-se praticamente a relatórios de casos.<sup>59,60</sup>

Existe uma relação significativa entre a localização do tumor e o tipo histológico. Em mulheres, o carcinoma de células escamosas é o tipo predominante na região distal e do meato urinário, enquanto o carcinoma urotelial e o adenocarcinoma são encontrados na parte mais proximal.<sup>26-28</sup> Os divertículos uretrais, em particular, são uma localização típica para adenocarcinomas de células claras em mulheres, apesar de poderem surgir nestas estruturas outros tipos histológicos.<sup>27,29,61</sup> Em homens, o carcinoma de células escamosas corresponde à maioria dos tumores que surgem na uretra peniana e bulbomembranosa<sup>30,31</sup>, sendo o carcinoma urotelial predominante na uretra prostática.<sup>32,33</sup> Os adenocarcinomas em homens ocorrem predominantemente no segmento bulbomembranoso. Os adenocarcinomas muito raros das glândulas acessórias (glândulas de Skene em mulheres; glândulas de Littre ou Cowper em homens) localizam-se nas respectivas glândulas.

### **Subtipo/variante histológica**

A classificação da OMS de 2016 inclui várias variantes morfológicas reconhecidas conforme descrito na tabela seguinte.<sup>37</sup> Como o carcinoma urotelial tem uma capacidade notável para variação morfológica, o número de variantes histológicas que foram descritas na literatura é extenso.<sup>62,63</sup> No desenvolvimento da classificação da OMS de 2016, nem todas estas variantes são incluídas. Em geral, as variantes que foram especificamente reconhecidas pertencem a três categorias abrangentes. As variantes que têm uma morfologia pouco definida, tal como a variante em ninho, podem ser mal diagnosticadas como benignas ou consideradas como de baixo grau, apesar de o seu

comportamento ser o mesmo que para tumores de alto grau. Na segunda categoria estão tumores que têm uma morfologia que mimetiza outros tumores. Por último, estão os tumores que têm implicações de prognóstico ou terapêuticas importantes.

A importância da variante histológica na tomada de decisões sobre o tratamento clínico tem recebido cada vez mais atenção clínica.<sup>64,65</sup> Foram destacadas algumas variantes devido à elevada frequência de subestadiamento quando presentes em amostras de biopsias ou ressecção transuretral de tumor da bexiga (TURBT — transurethral resection of bladder tumour), tal como abordado no conjunto de dados Carcinoma do trato urinário — amostras de biopsias e de ressecção transuretral.<sup>7,66</sup> Existe um número crescente de algoritmos terapêuticos que incorporam a variante histológica como fator importante.<sup>67</sup>

O nível de evidências para variantes específicas com informação de prognóstico independente varia da variante sem importância clínica, mas com importância para o diagnóstico (p. ex., em ninho, microquístico, etc.), a variante sem dados, a variante com dados que indicam que é importante para o prognóstico (p. ex., micropapilar, plasmacitoide, sarcomatoide). Em vez de tornar a apresentação em relatório de subtipos específicos obrigatória e a de outros subtipos que não têm dados como recomendada, considera-se mais adequado que toda a categoria seja um elemento obrigatório.

A apresentação em relatório da percentagem da variante histológica, quando presente, é obrigatória (é a recomendação da monografia da OMS de 2016). Os dados de suporte são muito limitados e só estão disponíveis para variantes selecionadas (micropapilares, sarcomatoides, semelhante a linfoepitelioma) com diferenciação divergente (glandular, escamoso) largamente proveniente de tumores com origem na bexiga. Os dados disponíveis também são insuficientes para definir quantidades específicas de cada variante específica de modo a que seja clinicamente significativo. Dada a falta de dados, se a variante histológica for identificada, deve ser apresentada no relatório juntamente com a percentagem estimada do componente. Para casos com mais de uma variante presente, é obrigatória a documentação da percentagem de cada uma das variantes.

## Classificação da OMS para tumores do trato urotelial<sup>a37</sup>

Descritor	Códigos ICD-0
<b>Tumores uroteliais</b>	
<i>Carcinoma urotelial de tipo infiltrativo</i>	8120/3
Em ninho, incluindo grande ninho	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Semelhante a linfoepitelioma	8082/3
Plasmacitoide/célula em anel de sinete/difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Células gigantes	8031/3
Mal diferenciado	8020/3
Rico em lípidos	
Células claras	
<i>Lesões uroteliais não invasivas</i>	

<b>Descritor</b>	<b>Códigos ICD-0</b>
Carcinoma urotelial <i>in situ</i>	8120/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, baixo grau	8130/2
Carcinoma urotelial papilar não invasivo, alto grau	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferação urotelial de potencial maligno incerto	
Displasia urotelial	
<b>Neoplasias de células escamosas</b>	
Carcinoma de células escamosas puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma de células escamosas	8052/0
<b>Neoplasias glandulares</b>	
Adenocarcinoma, NOS	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Misto	8140/3
Adenoma viloso	8261/0
<b>Carcinoma do úraco</b>	8010/3
<b>Tumores de tipo Mülleriano</b>	
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometriode	8380/3
<b>Tumores neuroendócrinos</b>	
Carcinoma neuroendócrino de pequenas células	8041/3
Carcinoma neuroendócrino de grandes células	8013/3
Tumor neuroendócrino bem diferenciado	8240/3
Paraganglioma <sup>b</sup>	8693/1

a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado com /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma *in situ* e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

b O paraganglioma não é um tumor derivado do epitélio.

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

 **Retroceder**

## **Nota 10 — Carcinoma não invasivo (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A maioria das amostras de uretrectomia será de doentes com diagnóstico de carcinoma invasivo. Em tais casos, a documentação de um componente não invasivo associado é considerada parte de um relatório patológico cirúrgico completo. Ao contrário de outras localizações no trato urinário, não existem dados suficientes para se saber se tal achado tem alguma importância clínica. Em

alguns casos, após um diagnóstico de carcinoma, independentemente da documentação de invasão, será realizada uretrectomia. Nesses casos, este elemento de dados será o diagnóstico primário do caso. Isto é mais frequente em doentes com carcinoma urotelial da bexiga coexistente com carcinoma *in situ* da uretra.

↑ Retroceder

## **Nota 11 — Lesões epiteliais associadas (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

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

↑ Retroceder

## **Nota 12 — Grau histológico do tumor (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A classificação histológica dos tumores uroteliais é melhor considerada em duas categorias: tumores papilares não invasivos e carcinoma invasivo. No caso de tumores papilares não invasivos, a classificação da OMS de 2016 continua a ser a mesma que a classificação da OMS de 2004, mantendo a recomendação do sistema de classificação apresentado pela primeira vez em 1997 pela International Society of Urological Pathology (ISUP — Sociedade Internacional de Patologia Urológica).<sup>68</sup> Este sistema é agora recomendado por quase todas as principais instituições de patologia e urologia como o sistema de classificação preferido.<sup>8,10</sup>

Consiste num sistema de 3 camadas em que se considera que a categoria mais baixa de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno representa um tumor sem capacidade para invadir ou metastizar e é, como tal, considerado uma neoplasia benigna.<sup>69</sup> Esta lesão representa até um terço dos tumores papilares não invasivos recém-diagnosticados no trato urinário. Este conjunto de dados não é utilizado para a apresentação de neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno em relatório. É, apesar disso, um diagnóstico significativo e indica um risco acrescido para o desenvolvimento de outras neoplasias do trato urinário. A heterogeneidade dos graus é relativamente frequente no carcinoma urotelial papilar, sendo descrita em até 32% dos casos.<sup>69,70</sup> É atualmente recomendado que o grau do tumor se baseie no grau mais alto presente. Alguns autores recomendaram considerar um tumor como sendo de baixo grau se o componente de alto



grau corresponder a menos de 5% do volume do tumor.<sup>69,71</sup> Utilizando o sistema de classificação da OMS de 1999, Billis *et al* descobriram que tumores de grau 3 puros invadiam mais frequentemente o músculo do que tumores mistos de graus 2 e 3.<sup>70</sup> Também referiram que os tumores de grau 1 puros eram invasivos em 25% dos casos em comparação com 66% de tumores predominantemente de grau 1 com um componente de grau 2.<sup>70</sup> Não foram fornecidas percentagens específicas em casos de graus mistos. Noutro estudo, Cheng *et al* estudaram a heterogeneidade dos graus em neoplasias papilares não invasivas utilizando o sistema de classificação ISUP de 1998.<sup>69</sup> Os tumores foram avaliados com base nos graus predominantes e secundários, tendo os componentes secundários sido ignorados se inferiores a 5%.<sup>69</sup> No seu estudo, os graus pior, predominante e médio foram todos importantes fatores preditivos da progressão.<sup>69</sup> A progressão foi mais elevada em tumores de alto grau puros (alto grau > 95%) do que em tumores mistos de alto/baixo grau (5% a 95% de alto grau).<sup>69</sup> Noutro estudo, tumores com menos de 10% de grau histológico alto (5% dos casos) foram comparados com tumores de baixo e de alto grau.<sup>72</sup> A sobrevivência livre de progressão e específica do cancro foi semelhante para tumores de baixo grau e significativamente melhor do que para casos de alto grau.<sup>72</sup> Os dados limitados não permitem a confirmação definitiva relativamente à apresentação de casos em relatório com um pequeno volume de tumor de alto grau nem determinar que percentagem de tumor de alto grau é necessária para indicar um prognóstico significativamente pior. A International Consultation on Urologic Disease (Consultoria Internacional sobre Doença Urológica) não recomenda a aplicação de uma percentagem arbitrária de tumor de alto grau quando se procede à atribuição de um grau.<sup>8</sup> A classificação da OMS de 2016 recomenda a classificação baseada no componente de grau mais elevado e reconhece a incerteza da abordagem dos casos com uma pequena proporção de tumor de alto grau. Indica que “pode ser prudente indicar a proporção da doença de alto grau”. A nossa recomendação seria a classificação com base no grau mais alto presente, devendo ser incluída uma observação nos casos em que se estime que o componente de alto grau seja inferior a 10%.

O sistema de classificação da OMS de 1973 para tumores papilares continua a ser utilizado em muitas regiões e algumas diretrizes publicadas recomendam especificamente a apresentação da classificação da OMS juntamente com a classificação de 1973<sup>73-75</sup>, enquanto outros sugerem que a classificação de 1973 deve ser fornecida com base numa opção institucional.<sup>8,10,37</sup> O fornecimento de argumentação detalhada a favor ou contra a classificação da OMS de 1973 não está no âmbito desta observação. Os leitores interessados podem rever estas discussões noutros locais.<sup>8,73,75,76</sup> Existe literatura extensa sobre o sistema da OMS de 1973 que documenta a sua importância como fator preditivo do desfecho do carcinoma urotelial papilar. Isto inclui muitos estudos que utilizam material de ensaios clínicos de fase III. As atuais tabelas de risco da European Organisation for Treatment and Research of Cancer (EORTC — Organização Europeia para Tratamento e Investigação do Cancro), desenvolvidas a partir dos dados de 8 ensaios clínicos de fase III utilizam o sistema de classificação da OMS de 1973.<sup>77</sup> O conjunto de dados da International Collaboration of Cancer Reporting (ICCR — Colaboração internacional para a elaboração de relatórios de cancro) segue a abordagem da classificação da OMS de 2016 com apresentação em relatório da classificação da OMS de 2016 como elemento obrigatório e a inclusão de outros sistemas de classificação como opcional.

A classificação do carcinoma urotelial invasivo é outra área de controvérsia. Na América do Norte, a vasta maioria dos carcinomas uroteliais invasivos tem sido diagnosticada como sendo de alto grau, em contraste com estudos europeus em que uma percentagem substancial dos tumores invasivos foi classificada como grau 2 ou mesmo 1. Atualmente, existe um consenso geral de que os tumores de grau 1 (OMS 1973), que correspondem maioritariamente à neoplasia urotelial papilar de baixo

potencial maligno, não têm capacidade invasiva.<sup>78-80</sup> Nos estudos que utilizam o sistema de classificação da ISUP de 1998/OMS de 2004, a grande maioria dos tumores invasivos é de alto grau.<sup>81,82</sup> O grupo de patologia International Consultation on Urologic Disease (Consultoria Internacional sobre Doença Urológica) concluiu que todos os carcinomas invasivos devem ser considerados como sendo de alto grau.<sup>8,83</sup> Foi salientado que existem variantes do carcinoma urotelial que têm características citológicas de baixo grau, como a variante em ninho, mas parecem comportar-se estágio a estágio, como o carcinoma de alto grau usual.<sup>84-87</sup> Quando uma variante histológica deste tipo está presente, e apesar da citologia indiferenciada, os tumores devem ser classificados como sendo de alto grau de modo a refletir o comportamento biológico.<sup>88</sup> Apesar disso, é igualmente evidente que muitos patologistas têm classificado os carcinomas uroteliais invasivos utilizando o sistema da OMS de 1973 e outros sistemas e demonstraram a sua importância para o prognóstico.<sup>77,79,89,90</sup> A classificação da OMS de 2016 recomenda que a classificação do carcinoma invasivo continue a ser feita utilizando o sistema da OMS de 2004, que reconhece que a grande maioria dos tumores seria de alto grau. Se os tumores invasivos forem classificados utilizando um sistema de classificação alternativo, isto deve ser indicado no relatório.

Os dados relativos aos graus como indicadores de prognóstico no carcinoma uretral são limitados e a relação com o estágio não é clara nesses relatórios.<sup>3</sup> As atuais diretrizes do tratamento baseiam-se essencialmente na localização e no estágio do tumor.<sup>6</sup>

↑ Retroceder

## Nota 13 — Extensão microscópica da invasão (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

O estágio do tumor é, em geral, aceite como sendo o parâmetro de prognóstico mais importante para o carcinoma primário da uretra.<sup>3,6,91</sup> Para atribuir um estágio patológico com exatidão, a avaliação cuidadosa da extensão da invasão microscópica é a característica mais crítica. As estruturas imediatamente adjacentes que determinam o estágio patológico variam com base na localização anatómica do tumor. Em todos os locais, a invasão do tecido conjuntivo subepitelial representa doença pT1. A uretra prostática representa uma localização especializada e tem características únicas. O carcinoma *in situ* pode envolver a uretra, os canais prostáticos ou ambos. A invasão do tecido subepitelial sob a superfície uretral representa doença pT1. A invasão do estroma prostático pode desenvolver-se a partir de tumor na uretra ou nos canais prostáticos, sendo, em qualquer um dos casos, classificada como pT2. Devido à importância para o prognóstico, em casos com doença *in situ* nos canais prostáticos, deve ser feita uma colheita de amostras extensa para excluir a possibilidade da invasão do estroma prostático. Em qualquer outro local da uretra, tanto em homens como em mulheres, pT2 é definido como invasão das fibras do músculo liso em profundidade até ao tecido conjuntivo subepitelial. Não existe muscularis mucosae definida na uretra, pelo que qualquer envolvimento comprovado de fibras do músculo liso é classificado, no mínimo, como estágio pT2.

↑ Retroceder

## Nota 14 — Invasão linfovascular (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) tem sido bem documentada como um parâmetro de prognóstico independente para carcinoma urotelial com origem na bexiga e no trato urinário. Não existem dados semelhantes para o carcinoma uretral. Apesar disso, parece também razoável incluí-la para tumores com origem nos locais abordados neste conjunto de dados. A utilização de rotina da imuno-histoquímica na avaliação da presença ou da ausência de LVI não é recomendada noutros locais do trato urinário e não é recomendada neste caso.

↑ Retroceder

## Nota 15 — Estado da margem (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A avaliação do estado da margem cirúrgica é uma parte padronizada de qualquer relatório patológico cirúrgico que avalie uma ressecção realizada para fins curativos. Tal como com outros parâmetros, os dados específicos dos carcinomas primários da uretra são extremamente limitados.

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

↑ Retroceder

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

### Razão/suporte baseado em evidências

Existem dados relativamente limitados relativos às especificidades do estado dos gânglios linfáticos e do desfecho no carcinoma uretral primário. Nas séries publicadas, foi consistentemente determinado que a presença de metástases em gânglios linfáticos está associada a pior desfecho.<sup>3,33,91</sup> Um artigo de análise recente concluiu que não existem dados suficientes que permitam criar diretrizes claras em relação ao papel da dissecação dos gânglios linfáticos ou aos modelos específicos a utilizar.<sup>92</sup> As diretrizes da EAU mais recentes sobre o tratamento do carcinoma uretral concluíram que “não existem evidências claras que suportem a linfadenectomia inguinal e/ou pélvica bilateral em todos os doentes com cancros da uretra.”<sup>6</sup> Os doentes com gânglios linfáticos clinicamente aumentados suspeitos têm, provavelmente, de ser submetidos a dissecação dos gânglios linfáticos. Em tais casos, parece razoável apresentar no relatório os achados, tal como em outras amostras de ressecção de carcinomas primários do trato urinário. A 8.<sup>a</sup> edição do Cancer Staging Manual (Manual de estadiamento do cancro) da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro) utiliza o número de gânglios linfáticos (um *versus* mais do que um) para definir as categorias pN1 e pN2.<sup>36</sup>

↑ Retroceder

## **Nota 17 — Patologia coexistente (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

É possível encontrar uma grande variedade de alterações não neoplásicas em amostras de uretrectomia radicais. Achados como metaplasia escamosa queratinizante e metaplasia intestinal podem ser relevantes em casos de carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma, no entanto, como na maior parte dos casos estes achados não são críticos, este elemento não é obrigatório.

**↑ Retroceder**

## **Nota 18 — Exames complementares (recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Atualmente, não são recomendados exames complementares para utilização de rotina no carcinoma uretral primário. Nos casos em que a imuno-histoquímica seja utilizada para diagnóstico, tal facto deve ser indicado nesta secção do relatório.

**↑ Retroceder**

## **Nota 19— Metástases distantes confirmadas histologicamente (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Alguns doentes terão metástases que foram confirmadas histologicamente. Quando se tem conhecimento destas metástases, este facto deve ser incluído no relatório. É útil incluir no relatório o número de metástases relevante.

**↑ Retroceder**

## **Nota 20 — Estadiamento patológico (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

O estadiamento patológico é considerado como o parâmetro de prognóstico mais importante para o carcinoma primário da uretra.<sup>3,6,91</sup> Ao longo de toda a extensão da uretra, a invasão do tecido conjuntivo subepitelial é indicadora de doença pT1. Categorias “T” mais avançadas estão dependentes da localização e do facto de o doente ser homem ou mulher.

Em doentes do sexo masculino, é atribuído ao carcinoma primário da uretra prostática um conjunto distinto de definições da categoria “T”.<sup>36</sup> Isto reflete a relação, de certa forma única, entre o

carcinoma urotelial da bexiga e a glândula prostática e a relação entre o envolvimento da glândula prostática nestes casos e a atribuição da categoria “T”. No caso dos carcinomas uretrais primários, o envolvimento frequente dos canais prostáticos pelo carcinoma *in situ* resulta na ocorrência da invasão do estroma prostático diretamente a partir dos canais (pT2) sem passar por um estágio pT1, como ocorre na invasão a partir da uretra prostática. Na sétima edição do AJCC Cancer Staging Manual (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC), o carcinoma *in situ* com envolvimento dos canais prostáticos (pTis pd) foi reconhecido separadamente em relação ao envolvimento uretral (pTis pu).<sup>93</sup> Essa distinção já não se aplica na oitava edição do AJCC Cancer Staging Manual (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC).<sup>36</sup>

## Referências

- 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, Chevillet 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 1<sup>st</sup> 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](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 31<sup>st</sup> 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 urologists 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, Bouffoux 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 Hognlund 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.