

Alcance

Este conjunto de datos se ha desarrollado para el informe de biopsias y muestras de resección transuretral (RTU) de la vejiga, uretra, uréter y pelvis renal. Si las biopsias proceden de diferentes localizaciones deberá completarse un conjunto de datos separado para cada localización tumoral. El protocolo es aplicable a los carcinomas primarios (no invasores e invasores), con o sin lesiones epiteliales asociadas. Los tumores uroteliales que se diagnostican como papiloma o neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no son carcinomas y este conjunto de datos no se aplica a esos diagnósticos. La parte más distal de la uretra peneana, en la región del glande del pene, no está incluida en este conjunto de datos, sino que está cubierta en el conjunto de datos del carcinoma de pene y de la uretra distal. La biopsia de riñón se aborda en un conjunto de datos distinto.

Nota 1 - Información clínica (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Conocer los antecedentes médicos relevantes es esencial para la precisión diagnóstica de los tumores de todo el tracto urinario.¹⁻⁴ Esto puede ser importante para el diagnóstico específico que se esté considerando. Este es un elemento recomendado, no obligatorio, puesto que es responsabilidad del médico solicitante del examen anatomopatológico de una muestra proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación. Los pacientes con antecedentes de neoplasia urotelial presentan el riesgo de tener tumores uroteliales en cualquier parte del tracto urinario, lo que puede ayudar a la interpretación de muestras subsecuentes. Los tumores uroteliales en la vejiga urinaria y en el tracto urinario superior pueden haber sido tratados con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), mitomicina C y otros. Estos tratamientos pueden dar lugar a cambios morfológicos que podrían inducir un diagnóstico incorrecto si el anatomatólogo no conoce el tratamiento que se administró previamente.^{5,6} La radioterapia (en la vejiga o en órganos adyacentes) puede asociarse con hiperplasia pseudocarcinomatosa que podría diagnosticarse erróneamente como carcinoma invasor.^{7,8} El adenoma nefrogénico puede observarse después de una biopsia o RTU y puede simular una recidiva del tumor tanto clínicamente como en el examen anatomopatológico.^{9,10} En algunos casos también puede ser útil conocer el aspecto citoscópico.^{1,3} Por ejemplo, al evaluar la presencia o ausencia de una neoplasia papilar en una biopsia, conocer los resultados citoscópicos de una lesión papilar puede auxiliar en la interpretación.

Finalmente, la información sobre los antecedentes de carcinoma en otras localizaciones, por ejemplo adenoma prostático, adenocarcinoma colorrectal, carcinoma escamoso del cuello uterino, y otros, puede ser de gran ayuda en la interpretación de las muestras de biopsia/RTU en circunstancias apropiadas.

 [Regresar](#)

Nota 2 - Localización de donde se obtuvo la muestra (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Puesto que este conjunto de datos es aplicable a toda la gama de lesiones del tracto urinario, la localización anatómica específica es imprescindible para la correcta identificación de la localización y de la interpretación. En el diagnóstico diferencial se considerarán muchas alternativas de localizaciones específicas. Aunque las referencias anatómicas clave para la estadificación presentan mucha superposición, algunas son específicas para una determinada localización, como el estroma renal en los tumores de la pelvis renal, el estroma prostático en la uretra prostática y los cuerpos peneanos en la uretra peneana. A su vez, la ubicación dentro de cada localización particular también puede ser importante para la interpretación. En la vejiga urinaria, las muestras de la cúpula/pared anterior incluirán a las lesiones uracales en el diagnóstico diferencial. En la pared posterior, trigono y cuello vesical, el diagnóstico diferencial deberá considerar los tumores secundarios con origen en órganos adyacentes. La distribución de las fibras de la capa muscular de la mucosa también varía según la localización en la vejiga urinaria; por consiguiente, la información sobre la localización puede ayudar a evaluar el músculo liso en relación con los parámetros de estadificación.¹¹ En el varón, la uretra se divide en cuatro regiones: preprostática, prostática, membranosa y esponjosa. Conocer el origen de una biopsia «uretral» o de una RTU es importante, puesto que existen diferencias histológicas entre las regiones, así como diferentes elementos glandulares que podrían ser relevantes para la interpretación de una muestra determinada.

Si las biopsias proceden de diferentes localizaciones deberá completarse un conjunto de datos separado para la localización de cada muestra.

↑ Regresar

Nota 3 - Procedimiento quirúrgico (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La documentación del procedimiento específico realizado debe ser un componente normal de cualquier informe de anatomía patológica.

↑ Regresar

Nota 4 - Clave de identificación de los bloques (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido, y preferentemente se documentará esta información en el informe anatomopatológico final. Esto es especialmente importante si surge la necesidad de una revisión interna o externa. El revisor necesitará contar con información precisa sobre el origen de cada bloque para poder dar una opinión fundamentada como especialista. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá

estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión.

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

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

 [Regresar](#)

Nota 5 - Tipo histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para asignar el tipo histológico del tumor se utiliza la clasificación de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹² Al igual que en la clasificación de la OMS de 2004,¹³ un tumor se clasifica como carcinoma urotelial si se observa cualquier componente urotelial, con independencia de cuán pequeño sea, incluido el carcinoma urotelial in situ (CIS). La única excepción a esta regla son los casos con componente neuroendocrino (carcinoma neuroendocrino de células pequeñas o carcinoma neuroendocrino de células grandes), que se clasifican en la categoría de tumores neuroendocrinos. Para los casos mixtos, los otros elementos deben informarse con un porcentaje estimado. Con el esquema mencionado, esto se haría colocando el otro componente en el elemento «Tipo histológico de tumor». Por ejemplo, un tumor mixto con 70% de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y 30% de carcinoma urotelial se informaría en la sección «Tipo histológico del tumor» como *Tumor neuroendocrino (Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas)* y luego, en la sección «Tipo histológico del tumor - Otro, especificar», como *carcinoma urotelial (30%)*.

En las biopsias y RTU que contienen adenocarcinoma puro o carcinoma escamoso puro, se diagnosticarán como tales. Si no se evalúa la lesión completa, sin embargo, no será posible descartar la posibilidad de un carcinoma urotelial con diferenciación escamosa o glandular y considérese incluir siempre un comentario que explique esto. La presencia de metaplasia escamosa queratinizante, sobre todo si hay displasia, favorecería el diagnóstico de carcinoma escamoso primario.¹⁴ De igual modo, la presencia de metaplasia intestinal con displasia favorecería el diagnóstico de adenocarcinoma primario. No obstante, el diagnóstico definitivo debe realizarse con cautela en el tejido de biopsias o de resección transuretral de tumor de vejiga (RTUTV). No hay marcadores inmunohistoquímicos confiables que permitan distinguir con certeza estas posibilidades en un caso individual. En el carcinoma urotelial con diferenciación glandular, el componente glandular podría conservar su perfil «urotelial», con expresión de p63, GATA3 y citoqueratina de alto peso molecular, pero a menudo están ausentes y el tumor muestra un perfil inmunohistoquímico entérico. No se ha demostrado que los marcadores de diferenciación escamosa, como desmogleína 3, CK14 y MAC387, distingan de manera fiable el carcinoma escamoso puro del carcinoma urotelial con diferenciación escamosa.¹⁵ Además, tanto para el adenocarcinoma como para el carcinoma escamoso, el diagnóstico de su origen primario en la vejiga urinaria requiere la correlación con datos clínicos para descartar la posibilidad de otro origen.

La clasificación de 2016 de la OMS ahora incluye los carcinomas que se originan en el uraco como una categoría separada.¹² Se definen como carcinomas originados en el remanente uracal. En general, no es posible arribar a un diagnóstico con el material biopsico o de RTUTV solamente en función de las características morfológicas. Los criterios para el diagnóstico de carcinoma de uraco incluyen la localización en la cúpula o pared anterior de la vejiga, un epicentro en la pared vesical o en el tejido perivesical, la ausencia de cistitis glandular difusa/ metaplasia intestinal fuera de la región de la cúpula/pared anterior y la ausencia de un tumor primario conocido de otra localización.¹⁶ La mayoría (más del 80%) de los carcinomas de uraco son adenocarcinomas, seguidos por el carcinoma urotelial, carcinoma escamoso y carcinoma neuroendocrino de células pequeñas. Si se diagnostica un carcinoma de uraco, debe especificarse el tipo histológico. Los adenocarcinomas del uraco son en general mucinosos y pueden ser sólidos o quísticos. También pueden presentarse otras variantes de adenocarcinoma, como el tipo entérico o de células en anillo de sello. La OMS incluye una categoría de «tumor quístico mucinoso de bajo potencial de malignidad» que no podría diagnosticarse con certeza en el material de biopsia/RTUTV.¹² No hay marcadores inmunohistoquímicos fiables para distinguir los adenocarcinomas de origen uracal de los adenocarcinomas primarios de la vejiga propiamente dicha o de los adenocarcinomas secundarios de origen gastrointestinal.¹⁵⁻¹⁷

En la nueva clasificación de 2016 de la OMS aparece además una categoría nueva, la de tumores müllerianos.¹² Para los fines de este conjunto de datos, esta comprende principalmente adenocarcinomas de células claras y casos muy infrecuentes de carcinoma endometriode. Estos tumores son morfológicamente iguales a sus contrapartes del tracto genital femenino. Son tumores muy infrecuentes, y la mayoría de los casos de adenocarcinoma de células claras que se presentan como tumor primario de la vejiga, en realidad representan un compromiso secundario, casi siempre con origen en un divertículo uretral.¹⁸ Por lo tanto, el diagnóstico de tumor primario de la vejiga requiere la correlación con los datos clínicos. El adenocarcinoma de células claras y el carcinoma endometriode pueden originarse en una endometriosis o, excepcionalmente, una müllerianosis.¹⁹⁻²² El adenocarcinoma de células claras también debe distinguirse del carcinoma urotelial con diferenciación divergente mülleriana, en cuyo caso se clasificaría como carcinoma urotelial.²³ El adenocarcinoma de células claras no expresa marcadores como p63, GATA3 y citoqueratina de alto peso molecular, de modo que la expresión de estos marcadores, incluso en ausencia de un componente urotelial reconocible, sugeriría esta posibilidad.²⁴ El adenocarcinoma de células claras de tipo mülleriano tiene un perfil inmunohistoquímico similar al de los tumores primarios del tracto genital femenino, por lo que la inmunohistoquímica no es útil para diferenciar un origen primario de un origen secundario.^{21,25-27}

La categoría de tumor neuroendocrino comprende el carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, el carcinoma neuroendocrino de células grandes, el tumor neuroendocrino bien diferenciado y el paraganglioma. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas es mucho más común que los otros. Por definición, es una neoplasia maligna con diferenciación neuroendocrina. Aproximadamente la mitad de los casos son puros, mientras que la otra mitad es mixta, con otro componente, el más común de los cuales es el carcinoma urotelial. Los casos con diferenciación mixta se incluyen en esta categoría. Persiste cierta controversia sobre el porcentaje de componente neuroendocrino requerido para clasificar un tumor como carcinoma neuroendocrino. Desde un punto de vista práctico, los casos con componente de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, cualquiera sea su porcentaje, se manejan como los casos de carcinoma neuroendocrino

de células pequeñas, y las series más grandes publicadas incluyen casos con solo un componente focal de carcinoma de células pequeñas.²⁸⁻³² Por ejemplo, la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) incluye tumores con «cualquier componente de células pequeñas en la categoría de carcinoma de células no uroteliales».^{32,33} El diagnóstico está definido por criterios morfológicos, pero en la mayoría de los casos se demuestran signos de diferenciación neuroendocrina mediante inmunohistoquímica. Los marcadores inmunohistoquímicos más sensibles son CD56 y sinaptofisina.¹⁵ TTF-1 se expresa en alrededor del 50% de los casos.^{34,35} En aquellos con morfología pura de células pequeñas, debe descartarse clínicamente la posibilidad de diseminación directa desde un órgano adyacente o metastásica.

Finalmente, hay carcinomas que aparecen en la vejiga urinaria, sin una diferenciación específica y que, tras descartar la posibilidad de metástasis desde otras localizaciones, se consideran neoplasias primarias del tracto urinario. En la clasificación de 2004 de la OMS estos casos se consideraban una variante de carcinoma urotelial, pero dado que por definición no presentan diferenciación urotelial, deben informarse utilizando la categoría «carcinoma, no puede determinarse el tipo».¹³

Subtipo/variante histológico/a

La clasificación de 2016 de la OMS abarca una serie de variantes morfológicas reconocidas (véase la tabla más abajo).¹² Dada la enorme capacidad de variación morfológica del carcinoma urotelial, se han comunicado numerosas variantes histológicas.^{36,37} No todas fueron incluidas cuando se elaboró la clasificación de 2016 de la OMS.¹² En general, las variantes que han sido reconocidas específicamente pertenecen a tres categorías amplias. Las variantes con morfología engañosamente benigna (p. ej., variante en nidos) podrían diagnosticarse erróneamente como benignas o considerarse de grado bajo, pese a que se comportan como los tumores de grado alto. A la segunda categoría pertenecen los tumores que tienen una morfología que imita la de otros tumores. Por último, están los tumores con implicancia pronóstica o terapéutica importante.

La importancia de la histología variante en las decisiones de manejo clínico ha recibido cada vez más atención en la práctica clínica.^{38,39} Algunas variantes han sido destacadas debido a la alta frecuencia de subestadificación cuando están presentes en las muestras de biopsia o RTUTV.² Un número creciente de algoritmos terapéuticos incorporan la histología variante como factor significativo.⁴⁰ En el carcinoma urotelial T1, la presencia de histología variante es una de las características tenidas en cuenta para determinar si debe considerarse una cistectomía inmediata.^{32,41}

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

Se recomienda informar el porcentaje de histología variante cuando esté presente (recomendación en la monografía de 2016 de la OMS).¹² Hay muy pocos datos que apoyan esto y solamente para algunas variantes específicas (micropapilar, sarcomatoide, similar a linfopitelioma), con diferenciación divergente (glandular, escamosa). Tampoco hay datos suficientes para definir las cantidades específicas de cada variante particular de modo que sean clínicamente significativas.

Dada la escasez de datos, si se observa histología variante, deberá informarse su presencia y la estimación de su contribución porcentual al tumor. En los casos en que se encuentre presente más de una variante, se recomienda informar el porcentaje de cada una de ellas.

Clasificación de la OMS de los tumores del tracto urotelial^{a12}

Descriptor	Códigos CIE-O
Tumores uroteliales	
<i>Carcinoma urotelial infiltrante</i>	8120/3
En nidos, incluido en nidos grandes	
Microquístico	
Micropapilar	8131/3
Similar a linfoepitelioma	8082/3
Plasmacitoide / células en anillo de sello / difuso	
Sarcomatoide	8122/3
Células gigantes	8031/3
Poco diferenciado	8020/3
Rico en lípidos	
Células claras	
<i>Lesiones uroteliales no invasoras</i>	
Carcinoma urotelial in situ	8120/2
Carcinoma urotelial papilar no invasor, grado bajo	8130/2
Carcinoma urotelial papilar no invasor, grado alto	8130/2
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad	8130/1
Papiloma urotelial	8120/0
Papiloma urotelial invertido	8121/0
Proliferación urotelial de potencial maligno incierto	
Displasia urotelial	
Neoplasias escamosas	
Carcinoma escamoso puro	8070/3
Carcinoma verrugoso	8051/3
Papiloma escamoso	8052/0
Neoplasias glandulares	
Adenocarcinoma, sin otra especificación	8140/3
Entérico	8144/3
Mucinoso	8480/3
Mixto	8140/3
Adenoma vellosa	8261/0
Carcinoma de uraco	8010/3
Tumores de tipo mülleriano	
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma endometriode	8380/3
Tumores neuroendocrinos	
Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas	8041/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Tumor neuroendocrino bien diferenciado	8240/3
Paraganglioma ^b	8693/1

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

b El paraganglioma no es un tumor de origen epitelial.

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

↑ Regresar

Nota 6 - Carcinoma no invasor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

La mayoría de los pacientes con carcinoma urotelial presentan inicialmente una enfermedad no invasora. En la mayor parte de ellos el diagnóstico inicial es un tumor papilar no invasor y, con mucho menos frecuencia, un CIS urotelial. Los tumores papilares no invasores representan el 70%-75% de los casos de nuevo diagnóstico, y más de la mitad de ellos pertenecen a las categorías de grado bajo (neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carcinoma papilar de grado bajo).^{42,43} El CIS urotelial puro representa el 1%-3% de los tumores uroteliales de nuevo diagnóstico y, por definición, es de grado alto.⁴⁴ Es mucho más frecuente que coexista con el carcinoma urotelial papilar de grado alto y hasta en el 65% de los casos se asocia con carcinoma urotelial invasor.⁴⁴⁻⁴⁶ Los tumores papilares varían desde benignos (papiloma, neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad) hasta carcinomas de grado bajo y alto. El CIS y el carcinoma papilar se desarrollan por vías genéticas diferentes y su comportamiento biológico es distinto, por lo que se consideran entidades diferentes dentro de la categoría de tumores no invasores.⁴⁷

La clasificación de tumores uroteliales no invasores en las categorías papilar e in situ tiene implicancias pronósticas y terapéuticas. También es importante para el pronóstico y el tratamiento la identificación de la coexistencia de CIS y carcinoma papilar. En las muestras de biopsia y de RTUTV, ambos diagnósticos pueden realizarse cuando se identifica carcinoma papilar y CIS en diferentes fragmentos de tejido o en muestras que proceden de localizaciones diferentes. Cuando hay una lesión plana adyacente y en continuidad con un tumor papilar, surge el interrogante de si la parte plana representa un «hombro» del tumor papilar o un CIS coexistente. No obstante la importancia clínica de este diagnóstico, no hay criterios de aceptación general para tomar una decisión. En estas circunstancias, nuestra recomendación es diagnosticar un CIS asociado si: (i) entre el tumor papilar y la lesión plana hay un espacio de urotelio normal o (ii) si la morfología de la lesión plana difiere de la del epitelio que recubre la superficie de las proyecciones papilares.

En los pacientes que presentan carcinoma urotelial invasor, sigue siendo importante la identificación y documentación de un carcinoma papilar no invasor asociado o de un CIS asociado. En los pacientes con enfermedad T1 la presencia del CIS indica un riesgo significativamente más alto de recidiva y de progresión a enfermedad invasora del músculo. La falta de respuesta al tratamiento con el BCG en los pacientes con CIS vesical es una indicación de cistectomía temprana.^{41,48,49} La presencia de CIS asociado en una enfermedad T1 de grado alto de diagnóstico reciente también puede justificar la cistectomía temprana.^{41,50} Para los pacientes que presentan

carcinoma urotelial invasor, hay datos que indican que los casos que se originan por la vía «papilar» tienen, estadio por estadio, un mejor pronóstico que los que se desarrollan por la vía de la lesión «plana».^{51,52}

También hay pruebas de que la extensión del CIS es significativa, por lo que es importante distinguir entre un foco único y una enfermedad difusa (o multifocal). Para los fines del conjunto de datos, se define «difusa» como la presencia de CIS en más de una localización, en según las observaciones en biopsias recibidas separadamente, o del compromiso de más de un fragmento de tejido en una muestra de RTUTV.

Por último, en el tracto urinario también puede aparecer un CIS no urotelial. En la mayoría de los casos son CIS de células escamosas típicamente asociados con metaplasia escamosa queratinizante. Esto puede observarse en pacientes con carcinoma escamoso invasor, pero también puede diagnosticarse en ausencia de enfermedad invasora. El adenocarcinoma in situ no es una lesión bien definida en el tracto urinario. En los casos de metaplasia intestinal se pueden observar distintos grados de atipia, incluida displasia de grado alto, un término que preferiríamos al de adenocarcinoma in situ. El CIS urotelial puede tener áreas de diferenciación escamosa y glandular, que no deben diagnosticarse como escamosa o adenocarcinoma in situ, respectivamente.

 [Regresar](#)

Nota 7 - Lesiones epiteliales asociadas (recomendado)

Razón/datos de respaldo

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

 [Regresar](#)

Nota 8 - Grado histológico del tumor (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Para la gradación histológica de los tumores uroteliales se considera óptimo considerar dos categorías: tumores papilares no invasores y carcinoma invasor. Para los tumores papilares no invasores, la clasificación de 2016 de la OMS no cambió con respecto a la de 2004, y se continúa recomendando el sistema de gradación propuesto originalmente en 1997 por la Sociedad

Internacional de Patología Urológica (ISUP).⁵³ En la actualidad, este sistema es el recomendado como el sistema de gradación preferente por la mayoría de las organizaciones de anatomía patológica y urología.^{2,4}

Es un sistema de 3 niveles, en el cual la categoría más baja de neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad se considera que representa un tumor sin capacidad invasora o metastásica y, como tal, se considera una neoplasia benigna.⁵⁴ Esta lesión comprende del 21% al 36% de los tumores papilares no invasores (Ta) de nuevo diagnóstico^{55,56} y, en general, del 11% al 21% de los tumores papilares no invasores de la vejiga de nuevo diagnóstico.^{57,58} La neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad no se informa utilizando este conjunto de datos. No obstante, diagnosticarla es importante ya que indica un mayor riesgo para el desarrollo de otras neoplasias en el tracto urinario. En un estudio grande que incluyó 1006 tumores papilares no invasores (neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, 212 [21%]; carcinoma papilar de grado bajo, 603 [60%]; carcinoma papilar de grado alto, 191 [19%]), tratados con RTU con o sin tratamiento intravesical, hubo recidiva en el 18%, 35% y 34% de cada uno, respectivamente, y progresión en el 2%, 7% y 29%, respectivamente.⁵⁵ La mayoría de los estudios obtuvieron resultados similares, sin riesgo o con un mínimo riesgo de progresión en el grado o estadio en la neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad.^{55,57,59,60}

Entre el carcinoma urotelial papilar de grado bajo y alto hay importantes diferencias en el riesgo de progresión a carcinoma invasor y muerte por cáncer de vejiga.^{55,61,62} El grado del carcinoma papilar no invasor es la variable principal en la elección del tratamiento en estos pacientes.⁴¹ Otras características importantes para predecir la evolución en pacientes con tumores papilares Ta son el número de tumores/multifocalidad,⁶²⁻⁶⁵ el tamaño del tumor,^{62,66-68} la presencia de CIS asociado⁶² y los antecedentes de recidivas.⁶² También se ha sugerido que puede reducirse la frecuencia de cistoscopias de seguimiento para los tumores papilares de grado bajo.⁶⁹

La heterogeneidad del grado no es algo infrecuente en el carcinoma urotelial papilar, y se comunicó en hasta el 32% de los casos.^{54,70} Actualmente se recomienda asignar el grado del tumor según el mayor grado presente. Algunos autores han recomendado considerar de grado bajo a un tumor si el componente de grado alto representa menos del 5% del volumen del tumor.^{54,71} Utilizando el sistema de gradación de la OMS de 1999, Billis et al. observaron que los tumores de grado 3 puros invadieron el músculo mucho más frecuentemente que los tumores mixtos de grado 2 y 3.⁷⁰ También comunicaron que los tumores de grado 1 puros fueron invasores en el 25% de los casos, en comparación con el 66% de los casos de los tumores con predominio de grado 1 más un componente de grado 2.⁷⁰ No se informó la contribución porcentual específica de los grados en los casos de grados mixtos. En otro estudio, Cheng et al. estudiaron la heterogeneidad del grado en las neoplasias papilares no invasoras, utilizando el sistema de gradación de 1998 de la ISUP.⁵⁴ Los tumores fueron evaluados según los grados predominante y secundario, pero no se tuvo en cuenta el componente secundario si contribuía menos del 5%.⁵⁴ En este estudio, el peor grado, el grado predominante y el grado promedio fueron todos predictores de la progresión.⁵⁴ Hubo mayor progresión en los tumores de grado alto puros (>95% grado alto) que en los tumores mixtos de grado alto/bajo (5% a 95% grado alto).⁵⁴ En otro estudio, los tumores con menos del 10% de histología de grado alto (5% de los casos) se compararon con los tumores de grado bajo y alto.⁷² La supervivencia sin progresión y específica para el cáncer de los casos mixtos fue similar a la de los tumores de grado bajo y significativamente mejor que la de los casos de grado alto.⁷² La cantidad limitada de datos no permite una conclusión definitiva sobre el informe de casos con un volumen

pequeño de tumor de grado alto ni permite determinar qué porcentaje de tumor de grado alto es necesario para indicar un pronóstico significativamente peor. La Asamblea Internacional sobre Enfermedades Urológicas (ICUD, International Consultation on Urologic Disease) recomendó no aplicar un porcentaje arbitrario de tumor de grado alto al asignar el grado.¹ La clasificación de 2016 de la OMS recomienda asignar el grado según el componente de mayor grado y reconoce la incertidumbre en el abordaje de los casos con una pequeña proporción de tumor de grado alto. Indica que «podría ser prudente informar la proporción de enfermedad de grado alto».

El uso del sistema de gradación de 1973 de la OMS para los tumores papilares se sigue usando en muchas regiones y algunas directrices publicadas recomiendan específicamente informar tanto el grado actual de la OMS como el de 1973,^{41,73,74} mientras que otras recomiendan proporcionar la gradación de 1973 según la decisión institucional.^{2,4,12} Proporcionar un argumento detallado a favor o en contra del sistema de 1973 de la OMS está fuera del alcance de este comentario. El lector interesado puede revisar este debate en la bibliografía.^{1,73-75} Existe una abundante literatura científica basada en el sistema de 1973 de la OMS que documenta su importancia como predictor de la evolución del carcinoma urotelial papilar. La bibliografía incluye numerosos estudios que usan material de ensayos clínicos de fase III. Las tablas de riesgo actuales de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC, European Organisation for Treatment and Research of Cancer), desarrolladas a partir de los datos de 8 ensayos clínicos de fase III, usan el sistema de gradación de 1973 de la OMS.⁶² El conjunto de datos de la International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) sigue para los informes el enfoque de 2016 de la OMS, y considera a la gradación de 2016 de la OMS un elemento obligatorio, y la inclusión de otros sistemas de gradación como opcional.¹²

La gradación del carcinoma urotelial invasor es otra área de controversia. En América del Norte, la gran mayoría de los carcinomas uroteliales invasores se diagnosticaron como de grado alto, a diferencia de los estudios europeos en los que un porcentaje importante de los tumores invasores han recibido el grado 2, o incluso 1. En la actualidad, existe un amplio acuerdo en que los tumores de grado 1 (1973 OMS), que en general corresponden a neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carecen de capacidad invasora.⁷⁶⁻⁷⁸ En los estudios que usan el sistema de gradación de 1998 ISUP/2004 OMS, la gran mayoría de los tumores son de grado alto.^{79,80} La conclusión del grupo de anatomía patológica de la ICUD fue que todos los carcinomas invasores deben considerarse de grado alto.^{1,81} Se ha señalado que existen variantes de carcinoma urotelial que tienen características citológicas de grado bajo, como por ejemplo la variante en nidos, pero que parecen comportarse, estadio por estadio, como el carcinoma de grado alto usual.⁸²⁻⁸⁵ Cuando los tumores presentan histología variante como estas, deben informarse como neoplasias de grado alto, a pesar de la citología aparentemente benigna, para reflejar su comportamiento biológico.⁸⁶ No obstante, también es evidente que muchos anatomopatólogos han realizado la gradación de los carcinomas uroteliales invasores utilizando el sistema de 1973 de la OMS y otros sistemas, y han demostrado su valor pronóstico.^{62,77,87,88} La OMS (2016) recomienda seguir asignando el grado del carcinoma invasor con el sistema de 2004 de la OMS, reconociendo que la gran mayoría de los tumores serán de grado alto.¹² Si la gradación de los tumores invasores se realiza con un sistema de gradación alternativo, se debe dejar constancia de ello.

 [Regresar](#)

Nota 9 - Estado de la muscular propia (obligatorio)

La presencia o ausencia de muscular propia es un dato de importancia crucial para determinar si una muestra de biopsia o de RTU que contiene carcinoma invasor es adecuada.^{2,41,73} En estos pacientes, la ausencia de muscular propia en una RTUTV sería una indicación para repetir la RTU si el tratamiento no es una cistectomía. Está bien demostrado que la ausencia de muscular propia en una muestra de RTUTV se asocia con un aumento significativo del riesgo de enfermedad residual y recidiva temprana.¹¹⁰ Las directrices actuales de la Asociación Europea de Urología (EAU, European Association of Urology) recomiendan repetir la RTU (i) después de una RTU inicial incompleta, (ii) si no hay mucho músculo en la muestra después de la resección inicial, con la excepción de los tumores Ta, LG/G1 y CIS primario, (iii) en todos los tumores T1 y (iv) en todos los tumores HG/G3, excepto el CIS primario.⁴¹ También se considera en general adecuado comentar sobre la presencia o ausencia de muscular propia en las muestras de biopsia o RTU, con independencia de la presencia o ausencia de carcinoma invasor.

↑ Regresar

Nota 10 - Extensión de la invasión (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Informar la extensión de la invasión es una parte esencial de la evaluación de los carcinomas que se originan en el tracto urinario. Los elementos incluidos reflejan las referencias anatómicas esenciales para la estadificación anatomopatológica de cada tumor y varían según la localización en el tracto urinario.⁸⁹ Asignar un estadio anatomopatológico basado en las muestras de biopsia o RTU no es adecuado, y tal estadio no es un elemento de este conjunto de datos. Sin embargo, en función de la evaluación de la extensión de la invasión, es posible reconocer el estadio menos patológico en un caso dado.

El diagnóstico de la invasión puede ser complicado. A lo largo de tracto urotelial, las características histológicas indicativas de invasión estromal comprenden la presencia de células cancerosas individuales, nidos o cordones irregulares de células, artefactos de retracción alrededor de nidos, aumento de la eosinofilia citoplásmica y respuesta estromal mixoide o desmoplásica.^{90,91} Varios estudios han documentado las dificultades del diagnóstico de invasión.⁹²⁻⁹⁴ Dos estudios grandes basados en una revisión centralizada de pacientes participantes en ensayos clínicos han demostrado un sobrediagnóstico de invasión en el 35% al 53% de los casos.^{95,96} También hay estudios que demostraron la falta de acuerdo entre anatomatólogos con especial interés en la anatomía patológica urológica.⁹⁷ En algunos casos, la inmunohistoquímica con un marcador pancitoqueratina es útil para identificar células individuales, especialmente en presencia de un infiltrado inflamatorio abundante. Siguiendo los principios del sistema de estadificación del Comité Conjunto Estadounidense (AJCC), el diagnóstico de invasión debe limitarse a los casos en los que la invasión es inequívoca.⁸⁹

La identificación de invasión en las fibras musculares lisas de muestras de la pelvis renal, uréter y uretra indica, en todos estos casos, enfermedad T2. En la vejiga urinaria, la presencia de la capa

muscular de la mucosa complica la interpretación, ya que el compromiso de estas fibras sigue representando un tumor T1.⁹⁸ Las fibras de la capa muscular de la mucosa pueden estar presentes en toda la vejiga.¹¹ La región del trigono/cuello vesical es la que con menos frecuencia tiene fibras reconocibles de esa capa, y desde el punto de vista práctico el compromiso del músculo liso en esta localización casi siempre indica invasión de la muscular propia. Las fibras de la capa muscular de la mucosa son típicamente delgadas y escasas, y forman pequeños haces que se adelgazan en los extremos y suelen ser de pocas células de espesor. Carecen del citoplasma eosinofílico denso característico de la muscular propia. Las fibras suelen aparecer asociadas con una capa de vasos sanguíneos de paredes gruesas. Sin embargo, la capa muscular de la mucosa puede a veces aparecer engrosada y mejor definida, con mayor semejanza a la muscular propia. La smoothelin es una proteína del citoesqueleto se expresa en la muscular propia y no en la capa muscular de la mucosa.⁹⁹ Si bien su uso en casos difíciles podría ser de ayuda, este marcador no ha sido ampliamente usado.^{100,101} Con independencia del uso de smoothelin para la estadificación, la ISUP dice «la limitada experiencia y los datos contradictorios no permiten recomendar por el momento el uso de rutina de la smoothelin o la vimentina para la subclasificación del tipo muscular». ¹⁵ En algunos casos es imposible asegurar si el compromiso del músculo liso afecta a la capa muscular de la mucosa o a la muscular propia. En esos casos, debe incluirse un comentario específico al respecto. Asimismo, en tales casos es necesario repetir la RTU para determinar la verdadera profundidad del compromiso.¹⁰¹

Los artefactos de cauterización también pueden entorpecer la evaluación de la presencia o ausencia de invasión de la muscular propia. Esto puede producir cambios estromales que dan la apariencia de músculo liso, lo cual puede provocar una sobrestadificación o, si vuelve irreconocible la muscular propia, una subestadificación.² Los anatomopatólogos han utilizado métodos inmunquímicos (tinción tricrómica) o inmunohistoquímicos (desmina) como herramientas para determinar la presencia de músculo en el tejido cauterizado, pero no hay estudios controlados sobre la fiabilidad de estos métodos.

El carcinoma urotelial puede ser primario de la uretra prostática, pero en la mayoría de los casos se observa un compromiso neoplásico asociado con un tumor vesical.¹⁰²⁻¹⁰⁴ De la totalidad de los pacientes varones con cáncer de vejiga, en aproximadamente el 4% de los casos hay compromiso de la próstata.¹⁰⁵ Se observa compromiso prostático en el 15% al 48% de los pacientes sometidos a cistoprostatectomía por carcinoma urotelial de la vejiga.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ En general, el compromiso es por CIS urotelial, pero en ocasiones se ven tumores papilares. En estos casos, es común la presencia de extensión a los conductos prostáticos, lo cual no debe interpretarse erróneamente como invasión. Puede haber inflamación alrededor de los conductos en ausencia de invasión. La invasión del tejido conjuntivo subepitelial o del estroma prostático suele provocar una respuesta desmoplásica. A menudo es necesario recurrir a la inmunohistoquímica para diferenciar un carcinoma urotelial de un carcinoma prostático de grado alto.¹⁵ Puede haber diferenciación glandular o escamosa, como con el carcinoma urotelial en otras localizaciones.

Nota 11 - Subestadificación de la enfermedad T1 (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Se ha dedicado mucho esfuerzo a establecer el método óptimo de identificación de los tumores T1 con riesgo bajo y alto de recidiva, progresión y muerte por cáncer vesical. El foco de muchos de estos informes ha sido la «subestadificación» de los tumores T1. Los dos métodos más utilizados pueden dividirse en cuantitativos y anatómicos.

En la vasta mayoría de la bibliografía, se ha intentado utilizar la capa muscular de la mucosa (CMM) como referencia anatómica para subdividir los tumores T1 en los subgrupos 2 o 3. El primer estudio de este tipo es el de Younes et al., en el que los tumores se subdividieron en T1a (invasión superficial a la CMM), T1b (invasión hasta el nivel de la CMM) y T1c (invasión profunda de la CMM).¹¹¹ Estos autores encontraron que los parámetros progresión sin cáncer y supervivencia específica para el cáncer fueron menos favorables en los casos de tumores T1b/T1c. Desde esa publicación, numerosos grupos han comunicado su experiencia con este enfoque.¹¹¹ El estudio más grande hasta la fecha es el de Rouprêt et al. (2013), que evaluó 587 casos de muchas instituciones de Francia.¹¹² En el análisis multivariante, los tumores pT1b (con compromiso de la MM, o compromiso profundo de la MM) los parámetros de recidiva, progresión y supervivencia específica para el cáncer fueron significativamente peores.¹¹² Estos autores también proporcionan una revisión exhaustiva de la literatura que incluyó 21 publicaciones previas.¹¹² Con base en esta revisión, se pueden hacer las siguientes observaciones: (i) la capacidad de evaluar la CMM varió del 58% al 100% (ii) en el análisis univariante el uso de la CMM fue un predictor significativo de supervivencia sin recidiva en 4/12 publicaciones, de supervivencia sin progresión en 15/17 publicaciones y de supervivencia específica para el cáncer en 4/7 publicaciones y (iii) en el análisis multivariante, fue significativa para supervivencia sin recurrencia en 3/12, para supervivencia sin progresión en 13/16 y para supervivencia específica para el cáncer en 3/6 publicaciones.¹¹² Posteriormente se publicaron otros estudios.¹¹³⁻¹¹⁵ El estudio de Orsolo et al. (2015) es de destacar puesto que se trata de un estudio prospectivo que usó la subestadificación basada en la invasión superficial hasta la CMM (T1a) frente al compromiso o compromiso profundo de la CMM (T1b) para estratificar el tratamiento de los pacientes.¹¹⁵ La publicación informa sobre los primeros 200 pacientes incluidos en el protocolo.¹¹⁵ Si bien en esta publicación inicial el seguimiento es limitado, la subestadificación fue un predictor significativo de la progresión tumoral en el análisis multivariante.¹¹⁵ Estos autores concluyeron que: «En el cáncer de vejiga T1 de grado alto (HGT1), la estrategia de realizar una segunda RTU solamente en los casos T1b resulta en una tasa de progresión global baja del 15,5%. Los tumores que invaden en profundidad la lámina propia (HGT1b) se asociaron a un aumento de tres veces en el riesgo de progresión. Es preciso evaluar sistemáticamente la subestadificación, con un examen minucioso de los casos HGT1b para cistectomía. La inclusión el sistema TNM debe considerarse con mucha atención».¹¹⁵

El segundo enfoque de importancia para la subestadificación ha utilizado la cuantificación de la profundidad o del volumen del carcinoma invasor. En este caso, la solidez de la literatura científica es menor que con el uso de la CMM. Una revisión de varios estudios^{114,116-121} demuestra que este enfoque también tiene su valor. En dos de estos estudios, los autores midieron la profundidad máxima de invasión perpendicular a la superficie mucosa.^{116,121} Este método tiene el problema de la orientación de los fragmentos y de la identificación de la superficie mucosa o membrana basal. En otros estudios, la medición se basó en la longitud lineal máxima del tumor invasor, con

independencia de la orientación.^{114,117-121} Los valores de corte han sido 0,5 mm a 1,0 mm. La serie más grande (509 pacientes) que también fue en la que se hizo el seguimiento más largo (mediana de 81 meses) utilizó el punto límite de 1,0 mm (basado en la suma de la dimensión máxima de todos los focos invasores) y mostró una fuerte correlación con la supervivencia libre de recidiva, libre de progresión y específica para el cáncer.¹¹⁸

Las directrices recientes han recomendado en general que los anatomopatólogos proporcionen alguna indicación del volumen o de la profundidad de la invasión, sin especificar un método de preferencia.⁴ En las recomendaciones de cuantificación de la ICUD, Amin et al. manifestaron «Se recomienda al anatomopatólogo proporcionar alguna forma de estimación de la invasión de la lámina propia en los tumores pT1 (p. ej., focal, multifocal, extensa, etc.)» y «El compromiso de la CMM puede incluirse en un comentario para proporcionar información sobre la profundidad/extensión de la invasión». La edición 2016 de la OMS sigue esta recomendación al igual que las directrices de reciente publicación del Colegio Estadounidense de Anatomopatólogos.^{4,12}

También las directrices clínicas han denotado la importancia de la profundidad de la invasión. En la sección sobre tratamiento del carcinoma urotelial de grado alto Ta, CIS y T1 de la ICUD, la primera recomendación de los autores es «La evaluación del carcinoma urotelial T1 debe basarse en el grado del tumor, recidiva temprana, multiplicidad, tamaño del tumor, CIS concomitante, compromiso de la mucosa prostática o conductos prostáticos por carcinoma urotelial y profundidad de la invasión».¹²²

Debido a la posible influencia directa de la información adicional en los tumores T1 en las decisiones clínicas, la elaboración de las directrices ICCR ha incluido la subestadificación de la enfermedad T1 como un elemento no obligatorio. El conjunto de datos también proporciona métodos alternativos para el informe, puesto que no hay suficientes datos como para recomendar una alternativa sobre otras.

 [Regresar](#)

Nota 12 - Invasión linfovascular (obligatorio)

Razón/datos de respaldo

Gracias a la publicación de numerosas series grandes, hay una continua acumulación de datos sobre la invasión linfovascular (ILV) en el carcinoma urotelial de la vejiga urinaria.¹²³⁻¹²⁷ Los datos comprenden series muy grandes multiinstitucionales (p. ej., Kluth et al.¹²⁶ – 8102 pacientes), casos de ensayos clínicos de fase III (von Rundstedt et al.¹²⁷ – SWOG4B951/NCT00005047) y la generación de puntuaciones de pronóstico (Eisenberg et al.¹²⁵ – SPARC Score). En todos estos casos se encontró que la ILV es un predictor muy significativo de la evolución.

Los estudios que han evaluado la importancia de la ILV en el material de biopsias o de RTUTV son mucho más limitados.^{121,128-137} Casi todos ellos se basaron en la evaluación con hematoxilina y eosina, y en un uso limitado de la inmunohistoquímica. La frecuencia de identificación de ILV ha variado desde <10% hasta cifras que alcanzan el 67%. Entre los mejores estudios está el artículo de Olsson et al. (2013), un estudio poblacional (todos tumores T1 de nuevo diagnóstico [N=211]) en la

región del sudeste de Suecia con un tratamiento relativamente uniforme.¹³⁷ Estos autores identificaron ILV en el 8% de los casos y también incluyeron una categoría indeterminada (22% de los casos).¹³⁷ La presencia de ILV fue un predictor independiente de supervivencia sin recidiva, sin progresión y específica para el cáncer.¹³⁷ En contraste, el estudio prospectivo de Orsola et al. (2005) no encontró una asociación significativa con la supervivencia sin cáncer o la supervivencia específica para el cáncer.¹³⁸ Este estudio tiene la limitación de un seguimiento de corta duración. En general, la mayoría de estos estudios han encontrado que la ILV es importante aunque, como se mencionó, los datos son limitados.

No hay datos específicos sobre la determinación de la ILV en muestras de biopsia/RTU del tracto superior y la uretra. En varias publicaciones se ha comunicado que la ILV es significativa (diversos parámetros de valoración) en las muestras de resección para carcinomas uroteliales del tracto superior.¹³⁹⁻¹⁴² Estas series grandes contemporáneas han identificado a la ILV como un parámetro significativo en el cáncer del tracto urinario superior. Por ejemplo, el estudio de Cha et al. (2012) fue un análisis retrospectivo multiinstitucional de 2244 pacientes tratados con nefroureterectomía radical.¹³⁹ Los casos se dividieron en una cohorte de desarrollo y una cohorte de validación externa. La ILV (según los informes de anatomía patológica) fue un predictor independiente de la supervivencia sin recidiva y la supervivencia específica para el cáncer en ambas cohortes y se incluyó en los nomogramas de supervivencia sin recidiva y específica para el cáncer a los 2 años y 5 años.¹³⁹

Para el carcinoma uretral, la información publicada es escasa. Las directrices de 2013 sobre el carcinoma uretral de la EAU no reconocen a la ILV como un indicador pronóstico.¹⁴³

El papel de la inmunohistoquímica en la determinación de la presencia o ausencia de ILV ha sido limitado. La dificultad de reconocer la ILV en cortes teñidos con hematoxilina y eosina ha sido demostrado para el carcinoma urotelial. Algaba¹⁴⁴ y Lopez-Beltran⁷³, entre otros, han señalado la importancia de utilizar criterios estrictos, y tales criterios deben observarse. Los criterios recomendados por Algaba (2006) son: células tumorales con estrecha cohesividad con un borde suave, y las células en la periferia con aspecto de «valva», trombo tumoral con libre flotación en la luz de un espacio con recubrimiento de células endoteliales inequívoco, presencia de fibrina y/o hematíes alrededor del trombo, y el espacio preferentemente asociado con una arteriola con estroma circundante de aspecto normal.¹⁴⁴

Se discute extensamente la posibilidad del uso de rutina de la inmunohistoquímica en los casos T1, pero con escasos datos. En una publicación¹³⁰ se realizó inmunohistoquímica para D2-40 y CD34 en 25 muestras de RTU, y la evaluación con hematoxilina y eosina se modificó solamente en un único caso. Esto difiere del artículo publicado por Larsen et al. (1990), quienes encontraron que solamente el 14% de los casos de diagnóstico de ILV con hematoxilina y eosina fueron confirmados por inmunohistoquímica.¹²⁸ Es probable que el estudio de Larsen sobreestime el problema de sobreestimación de ILV en la práctica actual. El comité de anatomía patológica de la ICUD destacó que la utilidad de usar inmunohistoquímica está bien documentada en otros órganos para maximizar la detección de ILV (p. ej., mama, etc.) pero poco en el caso del carcinoma urotelial. Concluyeron que «El uso general de inmunohistoquímica en el contexto de rutina no puede, sin embargo, recomendarse, ya que efectuar dos tinciones inmunohistoquímicas incluso en bloques de parafina con cáncer de vejiga seleccionados insumiría demasiado tiempo y sería económicamente costoso».⁸⁶

Aunque los datos sobre la ILV en las muestras de biopsia/RTU son escasos, la sólida fuera

probatoria obtenida en los estudios grandes sobre la resección del carcinoma urotelial de la vejiga urinaria y tracto urinario superior respalda su inclusión como elemento obligatorio en este conjunto de datos.

↑ Regresar

Nota 13 - Patología coexistente (recomendado)

Razón/datos de respaldo

Las muestras de biopsia y resección endoscópica de todo el tracto urinario en las que se diagnostica carcinoma también pueden presentar varias otras anomalías no neoplásicas. Si bien algunas características como la metaplasia escamosa queratinizante y la metaplasia intestinal difusa podrían tener relevancia en un caso específico, el informe de estos hallazgos no tiene suficiente significancia como para que se los considere elementos obligatorios.

↑ Regresar

Nota 14 - Estudios auxiliares (recomendado)

Razón/datos de respaldo

No hay en la actualidad estudios auxiliares cuyo uso rutinario sea recomendable para el carcinoma urotelial del tracto urinario. Si se realizan estudios inmunohistoquímicos para el diagnóstico diferencial o para ayudar en la estadificación o en la detección de ILV, deben enumerarse en esta sección. Si se realizan estudios auxiliares a solicitud del médico o por cumplimiento de las normas institucionales o por cualquier otra razón, deben incluirse en el informe.

Referencias

- 1 Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, Lin O, McKenney JK, Montironi R, Paner GP, Al-Ahmadie HA, Algaba F, Ali S, Alvarado-Cabrero I, Bubendorf L, Cheng L, Cheville JC, Kristiansen G, Cote RJ, Delahunt B, Eble JN, Genega EM, Gulmann C, Hartmann A, Langner C, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Merce J, Netto GJ, Oliva E, Rao P, Ro JY, Srigley JR, Tickoo SK, Tsuzuki T, Umar SA, Van der Kwast T, Young RH and Soloway MS (2015). Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 28(5):612-630.
- 2 Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knuchel R, Montironi R, Reuter VE, Soloway MS, Umar SA and Van der Kwast TH (2013). A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol* 63(2):321-332.

- 3 Chandra A, Griffiths D and McWilliam LJ (2010). Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. *J Clin Pathol* 63(6):475-479.
- 4 College of American Pathologists (CAP) (2017). *Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Urinary Bladder*. Available at: <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/Contribution/Folders/WebContent/pdf/urinary-17protocol-3300.pdf> (Accessed 1st March 2017).
- 5 Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M and Montironi R (2002). Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol* 55(9):641-647.
- 6 Oxley JD, Cottrell AM, Adams S and Gillatt D (2009). Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 55(6):705-708.
- 7 Baker PM and Young RH (2000). Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: a report of 4 cases. *Hum Pathol* 31(6):678-683.
- 8 Chan TY and Epstein JI (2004). Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 28(7):909-913.
- 9 Lopez JI, Schiavo-Lena M, Corominas-Cishek A, Yague A, Bauleth K, Guarch R, Hes O and Tardanico R (2013). Nephrogenic adenoma of the urinary tract: clinical, histological, and immunohistochemical characteristics. *Virchows Arch* 463(6):819-825.
- 10 Pina-Oviedo S, Shen SS, Truong LD, Ayala AG and Ro JY (2013). Flat pattern of nephrogenic adenoma: previously unrecognized pattern unveiled using PAX2 and PAX8 immunohistochemistry. *Mod Pathol* 26(6):792-798.
- 11 Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW and Amin MB (2007). Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31(9):1420-1429.
- 12 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC Press, Lyon, France.
- 13 WHO (World Health Organization) (2004). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ*. Eble JN, Sauter G, Epstein JI and Sesterhenn IA. IARC Press, Lyon, France.
- 14 Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, Campbell S, Hoschar AP, El-Gabry E, Dreicer R and

- Hansel DE (2007). Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 31(12):1777-1787.
- 15 Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A and Grignon D (2014). Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38(8):e20-34.
- 16 Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, Tickoo SK, Herr HW, Reuter VE and Olgac S (2009). Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 33(5):659-668.
- 17 Paner GP, McKenney JK, Barkan GA, Yao JL, Frankel WL, Sebo TJ, Shen SS and Jimenez RE (2011). Immunohistochemical analysis in a morphologic spectrum of urachal epithelial neoplasms: diagnostic implications and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 35(6):787-798.
- 18 Kosem M and Sengul E (2005). Clear cell adenocarcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 39(1):89-92.
- 19 al-Izzi MS, Horton LW, Kelleher J and Fawcett D (1989). Malignant transformation in endometriosis of the urinary bladder. *Histopathology* 14(2):191-198.
- 20 Allen D, O'Brien T, Pingle P and Chandra A (2005). Endometrioid adenocarcinoma of the bladder. *Histopathology* 46(2):232-233.
- 21 Drew PA, Murphy WM, Civantos F and Speights VO (1996). The histogenesis of clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract. Case series and review of the literature. *Hum Pathol* 27(3):248-252.
- 22 Lah K, Desai D, Hadway P, Perry-Keene J and Coughlin G (2013). Primary vesical clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis: a rare case of mullerian origin. *Anticancer Res* 33(2):615-617.
- 23 Sung MT, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M, Tan PH and Cheng L (2008). Histogenesis of clear cell adenocarcinoma in the urinary tract: evidence of urothelial origin. *Clin Cancer Res* 14(7):1947-1955.
- 24 Gilcrease MZ, Delgado R, Vuitch F and Albores-Saavedra J (1998). Clear cell adenocarcinoma and nephrogenic adenoma of the urethra and urinary bladder: a histopathologic and immunohistochemical comparison. *Hum Pathol* 29(12):1451-1456.
- 25 Oliva E, Amin MB, Jimenez R and Young RH (2002). Clear cell carcinoma of the urinary bladder: a report and comparison of four tumors of mullerian origin and nine of probable urothelial origin with discussion of histogenesis and diagnostic problems. *Am J Surg Pathol* 26(2):190-197.

- 26 Tong GX, Weeden EM, Hamele-Bena D, Huan Y, Unger P, Memeo L and O'Toole K (2008). Expression of PAX8 in nephrogenic adenoma and clear cell adenocarcinoma of the lower urinary tract: evidence of related histogenesis? *Am J Surg Pathol* 32(9):1380-1387.
- 27 Vang R, Whitaker BP, Farhood AI, Silva EG, Ro JY and Deavers MT (2001). Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 20(3):252-259.
- 28 Choong NW, Quevedo JF and Kaur JS (2005). Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer* 103(6):1172-1178.
- 29 Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, Grossman HB, Swanson DA and Millikan RE (2004). Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 172(2):481-484.
- 30 Mackey JR, Au HJ, Hugh J and Venner P (1998). Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 159(5):1624-1629.
- 31 Lynch SP, Shen Y, Kamat A, Grossman HB, Shah JB, Millikan RE, Dinney CP and Siefker-Radtke A (2013). Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 64(2):307-313.
- 32 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed 1st March 2017).
- 33 Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, Inman BA, Kuban DA, Kuzel TM, Lele SM, Michalski J, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Richie JP, Sexton WJ, Shipley WU, Small EJ, Spiess PE, Trump DL, Wile G, Wilson TG, Dwyer M and Ho M (2013). Bladder cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 11(4):446-475.
- 34 Agoff SN, Lamps LW, Philip AT, Amin MB, Schmidt RA, True LD and Folpe AL (2000). Thyroid transcription factor-1 is expressed in extrapulmonary small cell carcinomas but not in other extrapulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol* 13(3):238-242.
- 35 Jones TD, Kernek KM, Yang XJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Eble JN, Lin H, Pan CX, Tretiakova M, Baldrige LA and Cheng L (2005). Thyroid transcription factor 1 expression in small cell carcinoma of the urinary bladder: an immunohistochemical profile of 44 cases. *Hum Pathol* 36(7):718-723.
- 36 Amin MB (2009). Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and

prognostic implications. *Mod Pathol* 22 Suppl 2:S96-s118.

- 37 Lopez-Beltran A and Cheng L (2006). Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 37(11):1371-1388.
- 38 Xylinas E, Rink M, Robinson BD, Lotan Y, Babjuk M, Brisuda A, Green DA, Kluth LA, Pycha A, Fradet Y, Faison T, Lee RK, Karakiewicz PI, Zerbib M, Scherr DS and Shariat SF (2013). Impact of histological variants on oncological outcomes of patients with urothelial carcinoma of the bladder treated with radical cystectomy. *Eur J Cancer* 49(8):1889-1897.
- 39 Kim SP, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P and Boorjian SA (2012). The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 188(2):405-409.
- 40 Shah JB, McConkey DJ and Dinney CP (2011). New strategies in muscle-invasive bladder cancer: on the road to personalized medicine. *Clin Cancer Res* 17(9):2608-2612.
- 41 Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Comperat E, Sylvester RJ, Kaasinen E, Bohle A, Palou Redorta J and Roupret M (2013). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 64(4):639-653.
- 42 Gardmark T, Bladstrom A, Hellsten S and Malmstrom PU (2006). Analysis of clinical characteristics, management and survival of patients with Ta T1 bladder tumours in Sweden between 1997 and 2001. *Scand J Urol Nephrol* 40(4):276-282.
- 43 Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, Kiemeny L, Kriegmair M, Montironi R, Murphy WM, Sesterhenn IA, Tachibana M and Weider J (2005). Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 66(6 Suppl 1):4-34.
- 44 Zincke H and Utz DC (1986). Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. *Urology* 27(3):288.
- 45 Wolf H, Olsen PR, Fischer A and Hojgaard K (1987). Urothelial atypia concomitant with primary bladder tumour. Incidence in a consecutive series of 500 unselected patients. *Scand J Urol Nephrol* 21(1):33-38.
- 46 Koss LG (1979). Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol* 10(5):533-548.
- 47 Zieger K, Marcussen N, Borre M, Orntoft TF and Dyrskjot L (2009). Consistent genomic alterations in carcinoma in situ of the urinary bladder confirm the presence of two major pathways in bladder cancer development. *Int J Cancer* 125(9):2095-2103.
- 48 Dalbagni G (2007). The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*

4(5):254-260.

- 49 Gofrit ON, Pode D, Pizov G, Zorn KC, Katz R, Duvdevani M and Shapiro A (2009). The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol* 27(3):258-262.
- 50 Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A and Zlotta A (2010). An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol* 57(1):60-70.
- 51 Dyrskjot L, Zieger K, Real FX, Malats N, Carrato A, Hurst C, Kotwal S, Knowles M, Malmstrom PU, de la Torre M, Wester K, Allory Y, Vordos D, Caillaud A, Radvanyi F, Hein AM, Jensen JL, Jensen KM, Marcussen N and Orntoft TF (2007). Gene expression signatures predict outcome in non-muscle-invasive bladder carcinoma: a multicenter validation study. *Clin Cancer Res* 13(12):3545-3551.
- 52 Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, Roth B, Cheng T, Tran M, Lee IL, Melquist J, Bondaruk J, Majewski T, Zhang S, Pretzsch S, Baggerly K, Siefker-Radtke A, Czerniak B, Dinney CP and McConkey DJ (2014). Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell* 25(2):152-165.
- 53 Epstein JI, Amin MB, Reuter VR and Mostofi FK (1998). The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 22(12):1435-1448.
- 54 Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL and Bostwick DG (2000). Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 88(7):1663-1670.
- 55 Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH and Ho DM (2010). Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 133(5):788-795.
- 56 Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW and ten Kate F (2002). Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 55(12):900-905.
- 57 Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T and Kihara K (2003). Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 92(6):559-562.
- 58 Holmang S and Johansson SL (2002). Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between

- findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol* 167(4):1634-1637.
- 59 Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch C and Johansson SL (1999). Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 162(3 Pt 1):702-707.
- 60 Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P and Navone R (2001). Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 25(12):1528-1533.
- 61 Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoehr R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A and Zwarthoff EC (2008). Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol* 54(4):835-843.
- 62 Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW and Kurth K (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 49(3):466-465.
- 63 Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL and Debruyne FM (1993). Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol* 150(1):60-64.
- 64 Lutzeyer W, Rubben H and Dahm H (1982). Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 127(2):250-252.
- 65 Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB and Tolley DA (1989). Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol* 142(2 Pt 1):284-288.
- 66 Kilinc MF, Sonmez NC, Dalkilic A, Arisan S and Guney S (2014). Analysis of results of recurrence and progression rates of high-grade Ta bladder cancer and comparison with results of high-grade T1. *Urologia* 81(4):237-241.
- 67 Dalesio O, Schulman CC, Sylvester R, De Pauw M, Robinson M, Denis L, Smith P and Viggiano G (1983). Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Urol* 129(4):730-733.
- 68 Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F and Vicente-

- Rodriguez J (2000). Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 164(3 Pt 1):680-684.
- 69 Herr HW, Donat SM and Reuter VE (2007). Management of low grade papillary bladder tumors. *J Urol* 178(4 Pt 1):1201-1205; discussion 1205.
- 70 Billis A, Carvalho RB, Mattos AC, Negretti F, Nogueira CR, Oliveira MC, Valenca JT, Jr., Adam RL, Cotta AC, Nunes MS and Dinamarco PV (2001). Tumor grade heterogeneity in urothelial bladder carcinoma--proposal of a system using combined numbers. *Scand J Urol Nephrol* 35(4):275-279.
- 71 May M, Brookman-Amisshah S, Roigas J, Hartmann A, Storkel S, Kristiansen G, Gilfrich C, Borchardt R, Hoschke B, Kaufmann O and Gunia S (2010). Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* 57(5):850-858.
- 72 Gofrit ON, Pizov G, Shapiro A, Duvdevani M, Yutkin V, Landau EH, Zorn KC, Hidas G and Pode D (2014). Mixed high and low grade bladder tumors--are they clinically high or low grade? *J Urol* 191(6):1693-1696.
- 73 Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M and Montironi R (2004). Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro pathology and the Uro pathology Working Group. *Virchows Arch* 445(2):103-110.
- 74 The Royal College of Pathologists (RCPATH) (2013). Dataset for tumours of the urinary collecting system (renal pelvis, ureter, urinary bladder and urethra). Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-tumours-of-the-urinary-collecting-system--renal-pelvis--ureter--urinary-bladder-and-urethra.html> (Accessed 16th February 2016).
- 75 Harnden P (2007). A critical appraisal of the classification of urothelial tumours: time for a review of the evidence and a radical change? *BJU Int* 99(4):723-725.
- 76 Mikulowski P and Hellsten S (2005). T1 G1 urinary bladder carcinoma: fact or fiction? *Scand J Urol Nephrol* 39(2):135-137.
- 77 van Rhijn BW, Musquera M, Liu L, Vis AN, Zuiverloon TC, van Leenders GJ, Kirkels WJ, Zwarthoff EC, Boeve ER, Jobsis AC, Bapat B, Jewett MA, Zlotta AR and van der Kwast TH (2015). Molecular and clinical support for a four-tiered grading system for bladder cancer based on the WHO 1973 and 2004 classifications. *Mod Pathol* 28(5):695-705.
- 78 Kruger S, Thorns C, Bohle A and Feller AC (2003). Prognostic significance of a grading system considering tumor heterogeneity in muscle-invasive urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol* 35(2):169-173.

- 79 Cao D, Vollmer RT, Luly J, Jain S, Roytman TM, Ferris CW and Hudson MA (2010). Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long-term prognosis in patients with urothelial carcinoma. *Urology* 76(3):593-599.
- 80 Otto W, Denzinger S, Fritsche HM, Burger M, Wieland WF, Hofstadter F, Hartmann A and Bertz S (2011). The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 107(3):404-408.
- 81 Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, Grignon DJ, Montironi R, Lin O, Jorda M, Jenkins LC, Soloway M, Epstein JI and Reuter VE (2013). ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 63(1):16-35.
- 82 Linder BJ, Frank I, 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.
- 83 Lopez-Beltran A, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M, Roupret M, Fonseca J, Vidal A, Menendez CL, Pallares J, Bollito E, Reymundo C, Luque RJ and Comperat E (2014). Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 465(2):199-205.
- 84 Wasco MJ, Daignault S, Bradley D and Shah RB (2010). Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* 41(2):163-171.
- 85 Cox R and Epstein JI (2011). Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking von Brunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 35(9):1337-1342.
- 86 Amin MB et al (2012). *Bladder Cancer*. Pathology Consensus Guidelines by the Pathology of Bladder Cancer Work Group. Soloway S, Khoury A (Eds). ICUD-EAU, Paris, France.
- 87 Nishiyama N, Kitamura H, Maeda T, Takahashi S, Masumori N, Hasegawa T and Tsukamoto T (2013). Clinicopathological analysis of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: prognostic value and clinical reliability of the 2004 WHO classification system. *Jpn J Clin Oncol* 43(11):1124-1131.
- 88 Patschan O, 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.
- 89 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (Eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.

- 90 Amin MB, Gomez JA and Young RH (1997). Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol* 21(9):1057-1068.
- 91 McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW and Amin MB (2001). Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 25(3):356-362.
- 92 Tosoni I, Wagner U, Sauter G, Egloff M, Knonagel H, Alund G, Bannwart F, Mihatsch MJ, Gasser TC and Maurer R (2000). Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 85(1):48-53.
- 93 Bol MG, Baak JP, Buhr-Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH, Janssen EA, Mestad O and Ogreid P (2003). Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 169(4):1291-1294.
- 94 van Rhijn BW, van der Kwast TH, Kakiashvili DM, Fleshner NE, van der Aa MN, Alkhateeb S, Bangma CH, Jewett MA and Zlotta AR (2010). Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 106(2):206-211.
- 95 Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A and Ten Kate F (2000). The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials. *J Urol* 164(5):1533-1537.
- 96 Witjes JA, Moonen PM and van der Heijden AG (2006). Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urology* 67(4):751-755.
- 97 Pathologists of the French Association of Urology Cancer Committee (1993). Lamina propria microinvasion of bladder tumors, incidence on stage allocation (pTa vs pT1): recommended approach. *World J Urol* 11(3):161-164.
- 98 Ro JY, Ayala AG and el-Naggar A (1987). Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* 11(9):668-673.
- 99 Paner GP, Shen SS, Lapetino S, Venkataraman G, Barkan GA, Quek ML, Ro JY and Amin MB (2009). Diagnostic utility of antibody to smoothelin in the distinction of muscularis propria from muscularis mucosae of the urinary bladder: a potential ancillary tool in the pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33(1):91-98.
- 100 Paner GP, Brown JG, Lapetino S, Nese N, Gupta R, Shen SS, Hansel DE and Amin MB (2010). Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumor (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol* 34(6):792-799.

- 101 Miyamoto H, Sharma RB, Illei PB and Epstein JI (2010). Pitfalls in the use of smoothelin to identify muscularis propria invasion by urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34(3):418-422.
- 102 Cheville JC, Dundore PA, Bostwick DG, Lieber MM, Batts KP, Sebo TJ and Farrow GM (1998). Transitional cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic study of 50 cases. *Cancer* 82(4):703-707.
- 103 Ollai BR, Kahane H and Epstein JI (2001). A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 25(6):794-801.
- 104 Shen SS, Lerner SP, Muezzinoglu B, Truong LD, Amiel G and Wheeler TM (2006). Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 37(6):726-734.
- 105 Mungan MU, Canda AE, Tuzel E, Yorukoglu K and Kirkali Z (2005). Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 48(5):760-763.
- 106 Lerner SP and Shen S (2008). Pathologic assessment and clinical significance of prostatic involvement by transitional cell carcinoma and prostate cancer. *Urol Oncol* 26(5):481-485.
- 107 Revelo MP, Cookson MS, Chang SS, Shook MF, Smith JA, Jr. and Shappell SB (2004). Incidence and location of prostate and urothelial carcinoma in prostates from cystoprostatectomies: implications for possible apical sparing surgery. *J Urol* 171(2 Pt 1):646-651.
- 108 Wood DP, Jr., Montie JE, Pontes JE and Levin HS (1989). Identification of transitional cell carcinoma of the prostate in bladder cancer patients: a prospective study. *J Urol* 142(1):83-85.
- 109 Knoedler JJ, Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Thapa P, Tarrell RF and Frank I (2014). Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int* 114(6):832-836.
- 110 Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, Mishriki SF, N'Dow J and Grigor KM (2012). Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int* 109(11):1666-1673.
- 111 Younes M, Sussman J and True LD (1990). The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*

66(3):543-548.

- 112 Roupret M, Seisen T, Comperat E, Larre S, Mazerolles C, Gobet F, Fetissof F, Fromont G, Safsaf A, d'Arcier BF, Celhay O, Validire P, Rozet F, Irani J, Soulie M and Pfister C (2013). Prognostic interest in discriminating muscularis mucosa invasion (T1a vs T1b) in nonmuscle invasive bladder carcinoma: French national multicenter study with central pathology review. *J Urol* 189(6):2069-2076.
- 113 Soukup V, Duskova J, Pesl M, Capoun O, Feherova Z, Zamecnik L, Hanus T and Babjuk M (2014). The prognostic value of T1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. *Urol Int* 92(2):150-156.
- 114 De Marco V, Cerruto MA, D'Elia C, Brunelli M, Otte O, Minja A, Luchini C, Novella G, Cavalleri S, Martignoni G and Artibani W (2014). Prognostic role of substaging in T1G3 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Clin Oncol* 2(4):575-580.
- 115 Orsola A, Werner L, de Torres I, Martin-Doyle W, Raventos CX, Lozano F, Mullane SA, Leow JJ, Barletta JA, Bellmunt J and Morote J (2015). Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *Br J Cancer* 112(3):468-474.
- 116 Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG and Bostwick DG (1999). Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: A new proposal. *Cancer* 86(6):1035-1043.
- 117 van der Aa MN, van Leenders GJ, Steyerberg EW, van Rhijn BW, Jobsis AC, Zwarthoff EC and van der Kwast TH (2005). A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *Hum Pathol* 36(9):981-986.
- 118 Chang WC, Chang YH and Pan CC (2012). Prognostic significance in substaging of T1 urinary bladder urothelial carcinoma on transurethral resection. *Am J Surg Pathol* 36(3):454-461.
- 119 van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS, Fleshner NE, van Leenders GJ, Bostrom PJ, van der Aa MN, Kakiashvili DM, Bangma CH, Jewett MA and Zlotta AR (2012). A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 61(2):378-384.
- 120 Hu Z, Mudaliar K, Quek ML, Paner GP and Barkan GA (2014). Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol* 18(2):49-52.
- 121 Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ and Kassouf W (2013). Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 44(1):95-102.

- 122 Burger M, Witjes F, Babjuk M, Brausi M, Cheng C, Comperat E, Dinney C, Jager W, Otto W, Shah J, Thurof J (2012). *Bladder Cancer*. High grade Ta, CIS, and T1 urothelial carcinoma. Soloway S, Khoury A (Eds). EAU/ICUD, Paris, France.
- 123 Fritsche HM, Burger M, Svatek RS, Jeldres C, Karakiewicz PI, Novara G, Skinner E, Denzinger S, Fradet Y, Isbarn H, Bastian PJ, Volkmer BG, Montorsi F, Kassouf W, Tilki D, Otto W, Capitanio U, Izawa JI, Ficarra V, Lerner S, Sagalowsky AI, Schoenberg M, Kamat A, Dinney CP, Lotan Y and Shariat SF (2010). Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur Urol* 57(2):300-309.
- 124 Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, Bastian PJ, Volkmer BG, Kassouf W, Novara G, Fritsche HM, Izawa JI, Ficarra V, Lerner SP, Sagalowsky AI, Schoenberg MP, Kamat AM, Dinney CP, Lotan Y, Marberger MJ and Fradet Y (2010). International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int* 105(10):1402-1412.
- 125 Eisenberg MS, Boorjian SA, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P, Kaushik D and Frank I (2013). The SPARC score: a multifactorial outcome prediction model for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 190(6):2005-2010.
- 126 Kluth LA, Rieken M, Xylinas E, Kent M, Rink M, Roupret M, Sharifi N, Jamzadeh A, Kassouf W, Kaushik D, Boorjian SA, Roghmann F, Noldus J, Masson-Lecomte A, Vordos D, Ikeda M, Matsumoto K, Hagiwara M, Kikuchi E, Fradet Y, Izawa J, Rendon R, Fairey A, Lotan Y, Bachmann A, Zerbib M, Fisch M, Scherr DS, Vickers A and Shariat SF (2014). Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol* 66(5):913-919.
- 127 von Rundstedt FC, Mata DA, Groshen S, Stein JP, Skinner DG, Stadler WM, Cote RJ, Kryvenko ON, Godoy G and Lerner SP (2015). Significance of lymphovascular invasion in organ-confined, node-negative urothelial cancer of the bladder: data from the prospective p53-MVAC trial. *BJU Int* 116(1):44-49.
- 128 Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB and Epstein JI (1990). Use of Ulex europaeus agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol* 3(1):83-88.
- 129 Lopez JI and Angulo JC (1995). The prognostic significance of vascular invasion in stage T1 bladder cancer. *Histopathology* 27(1):27-33.
- 130 Kunju LP, You L, Zhang Y, Daignault S, Montie JE and Lee CT (2008). Lymphovascular invasion of urothelial cancer in matched transurethral bladder tumor resection and radical cystectomy specimens. *J Urol* 180(5):1928-1932.
- 131 Andius P, Johansson SL and Holmang S (2007). Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of

- invasion. *Urology* 70(4):758-762.
- 132 Streeper NM, Simons CM, Konety BR, Muirhead DM, Williams RD, O'Donnell MA and Joudi FN (2009). The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer. *BJU Int* 103(4):475-479.
- 133 Cho KS, Seo HK, Joung JY, Park WS, Ro JY, Han KS, Chung J and Lee KH (2009). Lymphovascular invasion in transurethral resection specimens as predictor of progression and metastasis in patients with newly diagnosed T1 bladder urothelial cancer. *J Urol* 182(6):2625-2630.
- 134 Segal R, Yafi FA, Brimo F, Tanguay S, Aprikian A and Kassouf W (2012). Prognostic factors and outcome in patients with T1 high-grade bladder cancer: can we identify patients for early cystectomy? *BJU Int* 109(7):1026-1030.
- 135 Tilki D, Shariat SF, Lotan Y, Rink M, Karakiewicz PI, Schoenberg MP, Lerner SP, Sonpavde G, Sagalowsky AI and Gupta A (2013). Lymphovascular invasion is independently associated with bladder cancer recurrence and survival in patients with final stage T1 disease and negative lymph nodes after radical cystectomy. *BJU Int* 111(8):1215-1221.
- 136 Branchereau J, Larue S, Vayleux B, Karam G, Bouchot O and Rigaud J (2013). Prognostic value of the lymphovascular invasion in high-grade stage pT1 bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 11(2):182-188.
- 137 Olsson H, Hultman P, Rosell J and Jahnsen S (2013). Population-based study on prognostic factors for recurrence and progression in primary stage T1 bladder tumours. *Scand J Urol* 47(3):188-195.
- 138 Orsola A, Trias I, Raventos CX, Espanol I, Cecchini L, Bucar S, Salinas D and Orsola I (2005). Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients. *Eur Urol* 48(2):231-238.
- 139 Cha EK, Shariat SF, Kormaksson M, Novara G, Chromecki TF, Scherr DS, Lotan Y, Raman JD, Kassouf W, Zigeuner R, Remzi M, Bensalah K, Weizer A, Kikuchi E, Bolenz C, Roscigno M, Koppie TM, Ng CK, Fritsche HM, Matsumoto K, Walton TJ, Ehdaie B, Tritschler S, Fajkovic H, Martinez-Salamanca JI, Pycha A, Langner C, Ficarra V, Patard JJ, Montorsi F, Wood CG, Karakiewicz PI and Margulis V (2012). Predicting clinical outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 61(4):818-825.
- 140 Godfrey MS, Badalato GM, Hruby GW, Razmjoo M and McKiernan JM (2012). Prognostic indicators for upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the impact of lymphovascular invasion. *BJU Int* 110(6):798-803.

- 141 Hurel S, Roupret M, Ouzzane A, Rozet F, Xylinas E, Zerbib M, Berod AA, Ruffion A, Adam E, Cussenot O, Houlgatte A, Phe V, Nouhaud FX, Bensadoun H, Delage F, Guillotreau J, Guy L, Karsenty G, De La Taille A and Colin P (2013). Impact of lymphovascular invasion on oncological outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *BJU Int* 111(8):1199-1207.
- 142 Lee SM, Russell A and Hellawell G (2015). Predictive value of pretreatment inflammation-based prognostic scores (neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *Korean J Urol* 56(11):749-755.
- 143 Gakis G, Witjes JA, Comperat E, Cowan NC, De Santis M, Le Bret T, Ribal MJ and Sherif AM (2013). EAU guidelines on primary urethral carcinoma. *Eur Urol* 64(5):823-830.
- 144 Algaba F (2006). Lymphovascular invasion as a prognostic tool for advanced bladder cancer. *Curr Opin Urol* 16(5):367-371.