

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Θέμα: Ουροθηλιακές εξεργασίες με ανεστραμμένο πρότυπο
ανάπτυξης.**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΡΟΪΔΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2020

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στην

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Α. ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων)	ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Χ. ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
Ε. ΘΥΜΑΡΑ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1^ο Εισαγωγή.

- 1.1 Σκοπός διπλωματικής εργασίας Σελ. 1
1.2 Ιστογένεση ουροποιητικού συστ/τος & ιστολογία φυσιολογικού ουροθηλίου . Σελ. 2
1.3 Παθοφυσιολογικός μηχανισμός ανεστραμμένου προτύπου Σελ. 6

Κεφάλαιο 2^ο Ταξινόμηση των ουροθηλιακών εξεργασιών με ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης.

- 2.1 Γενικά-Δεδομένα WHO. Σελ. 10

Κεφάλαιο 3^ο Ανασκόπηση αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεων.

- 3.1 Φωλεές Von Brunn. Σελ. 14
3.2 Κυστική κυστίτιδα και αδενική κυστίτιδα. Σελ. 16
3.3 Ψευδοκαρκινωματώδης υπερπλασία. Σελ. 20

Κεφάλαιο 4^ο Ανασκόπηση καλοήθων νεοπλασματικών αλλοιώσεων.

- 4.1 Ανεστραμμένο ουροθηλιακό θήλωμα. Σελ. 24
4.2 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού. . .
. Σελ. 36

Κεφάλαιο 5^ο Ανασκόπηση κακοήθων νεοπλασματικών αλλοιώσεων.

- 5.1 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα χαμηλόβαθμης κακοήθειας, μη διηθητικό. Σελ. 39
5.2 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα υψηλόβαθμης κακοήθειας, μη διηθητικό. Σελ. 48
5.3 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα υψηλόβαθμης κακοήθειας, διηθητικό. Σελ. 49

- Κεφάλαιο 6^ο Περίληψη. Σελ. 62

- Κεφάλαιο 7^ο Βιβλιογραφία. Σελ. 64

Κεφάλαιο 1^ο Εισαγωγή.

1.1 Σκοπός διπλωματικής εργασίας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση των ουροθηλιακών εξεργασιών με ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης. Άπτεται ταξινόμησης και ονοματολογίας, ιστολογικών ευρημάτων καθώς και ανοσοφαινοτυπικού και μοριακού προφίλ, σε όσες οντότητες υπήρχε διαθέσιμη ανάλογη βιβλιογραφία. Επιπρόσθετα, γίνεται σύντομη αναφορά στην κλινική εικόνα και στην θεραπευτική προσέγγιση - παρακολούθηση των ασθενών με ουροθηλιακές εξεργασίες ανεστραμμένου προτύπου.

1.2 Ιστογένεση ουροποιητικού συστήματος και ιστολογία φυσιολογικού ουροθηλίου.

Κατά την εμβρυογένεση, η αμάρα (κλοάκη) διαιρείται από το ουροορθικό διάφραγμα σε ορθό ραχιαίως και ουρογεννητικό κόλπο κοιλιακώς. Από τον ουρογεννητικό κόλπο θα σχηματιστεί το μεγαλύτερο τμήμα της ουροδόχου κύστης, σε συνδυασμό με την ουραία μετανάστευση της μεμβράνης της αμάρας, που επιωματίζει το υπομφάλιο τμήμα του κοιλιακού τοιχώματος. Τα ουραία τμήματα των μεσονεφρικών πόρων διατείνονται και τελικά συνενώνονται με τον ουρογεννητικό πόρο κατά την μέση γραμμή ραχιαίως, συμβάλλοντας στον σχηματισμό του τριγώνου της ουροδόχου κύστης. Εν συνεχεία, ο βλεννογόνος του τριγώνου αντικαθίσταται εξ ολοκλήρου από το ενδοδερμικό επιθήλιο του ουρογεννητικού κόλπου. Από την βαθμιαία αποπτωτικού τύπου ‘απορρόφηση’ των μεσονεφρικών πόρων, σχηματίζονται τα δύο ουρητηρικά στόμια της περιοχής του τριγώνου. Οι μεσονεφρικοί πόροι υποστρέφονται πλήρως κατά την εμβρυική ανάπτυξη.

Όπως προαναφέρθηκε, το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης είναι **ενδοδερμικής** προέλευσης, από το κρανιακό (κεφαλικό) τμήμα του ουρογεννητικού κόλπου σε συνέχεια με την αλλαντοΐδα. Το χόριο, ο μυϊκός και ορογόνος χιτώνας αναπτύσσονται από το παρακείμενο σπλαγχνικό μεσέγχυμα. Έτσι, γίνεται αντιληπτό ότι αδενικές για παράδειγμα δομές εντός καλοήθους (πχ αδενική κυστίτις) ή κακοήθους (πχ αδενοκαρκίνωμα) ουροθηλίου, δεν οφείλονται σε μεσοδερμικά ή παραμεσονεφρικά (μυλλεριανά) υπολείμματα εντός του τριγώνου, αλλά προκύπτουν μέσω μιας διαδικασίας μετάπλασης και αντικατοπτρίζουν την ιστολογική πλαστικότητα (πολυδυναμία) του ουροθηλίου.

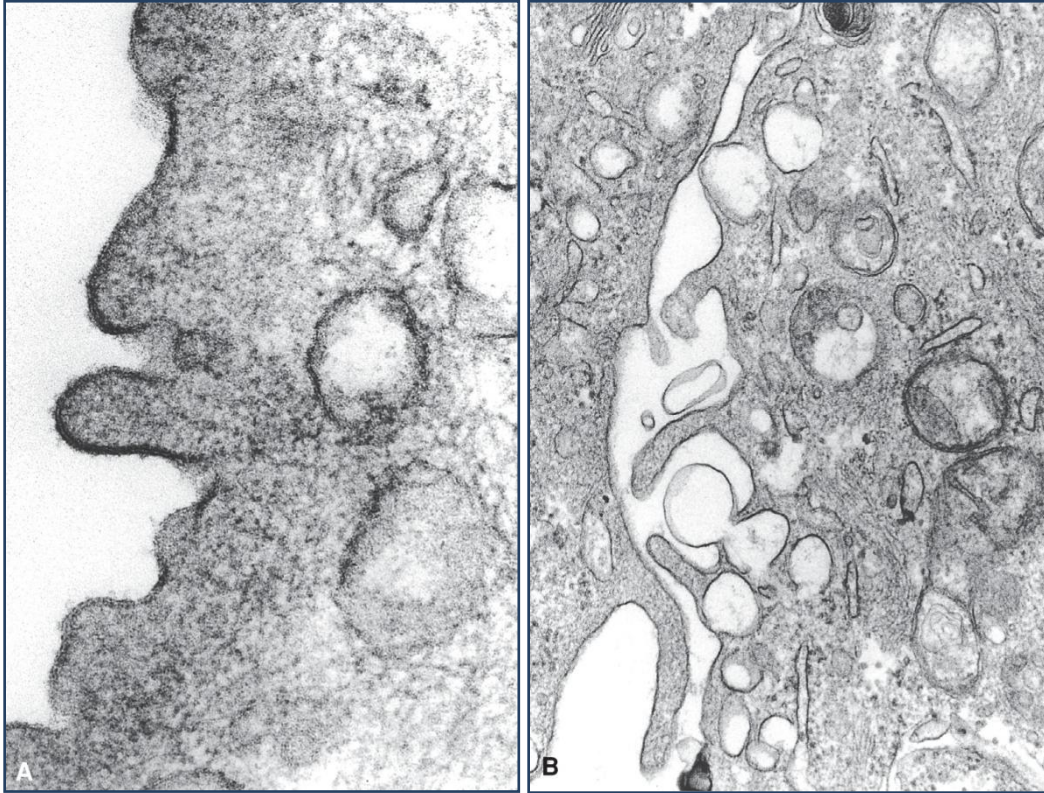
Οι ουρητήρες σχηματίζονται μέσω της διακλάδωσης και επιμήκυνσης της ουρητηρικής εκβλάστησης (μετανεφρικού εκκολπώματος), που ξεκινά ως ραχιαία εκβλάστηση από τον μεσονεφρικό πόρο, κατά την 5^η εβδομάδα της εμβρυικής ανάπτυξης. Από τον μίσχο της ουρητηρικής εκβλάστησης σχηματίζεται ο ουρητήρας, ενώ από το κρανιακό (κεφαλικό) άκρο της αναπτύσσεται η νεφρική πύελος, οι νεφρικοί κάλυκες και τα αθροιστικά σωληνάρια. Το επιθήλιο των ουρητήρων και της νεφρικής πύελου, αν και ιστολογικώς πανομοιότυπο με αυτό της ουροδόχου κύστεως, είναι **μεσοδερμικής** προέλευσης.

Η νεφρική πύελος, οι ουρητήρες, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα επενδύονται από το ουροθήλιο, παλαιότερα αναφερόμενο ως μεταβατικού τύπου επιθήλιο. Το πάχος του ουροθηλίου ποικίλλει ανάλογα με την ανατομική εντόπιση και τον βαθμό διάτασης της ουροδόχου κύστεως. Στους ελάσσονες κάλυκες μπορεί να έχει πάχος μόνο 2-3 κυττάρων, στον ουρητήρα πάχος 3-5 κυττάρων, ενώ στην ουροδόχο κύστη σε σύσπαση το πάχος φθάνει συνήθως τα 6-7 κύτταρα. Αναγνωρίζονται 3 περιοχές: τα επιφανειακά κύτταρα που έρχονται σε επαφή με την κοιλότητα που περιέχει τα ούρα, τα ενδιάμεσα κύτταρα και τα βασικά κύτταρα που επικάθονται επί της βασικής μεμβράνης. Στην διατεταμένη ουροδόχο κύστη, το ουροθήλιο μπορεί να έχει πάχος μόνο 2-3 κυττάρων, αποπλατυσμένων και με τον επιμήκη τους άξονα παράλληλο με την βασική μεμβράνη. Κατά την ιστοληψία, η φορά της ιστολογικής τομής μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ψευδή πάχυνση του ουροθηλίου στο ιστολογικό πλακίδιο, γι' αυτό και το πάχος του ουροθηλίου δεν αξιολογείται ιδιαίτερα στην εκτίμηση των ουροθηλιακών νεοπλασμάτων.

Τα **επιφανειακά (ομπρελοειδή)** κύτταρα είναι μεγάλα, ελλειψοειδούς σχήματος κύτταρα που επικάθονται δίκην ομπρέλας επί των μικρότερων ενδιάμεσων κυττάρων. Περιέχουν άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, συχνά με προβάλλοντα κυτταροπλασματικά κυστίδια και μπορεί να φέρουν μεγάλους πολύλοβους πυρήνες ή να είναι διπύρρηνα. Κατά την διάταση της ουροδόχου κύστεως, επιπεδώνονται και γίνονται δυσδιάκριτα. Η παρουσία τους είναι ενδεικτική φυσιολογικού ουροθηλίου, ωστόσο μπορεί να αποφολιωθούν, λόγω επιφανειακής διάβρωσης, επεμβατικών χειρισμών ή χειρισμών του ιστού κατά την ιστοληψία. Αντιστρόφως, είναι δυνατή η παρουσία ομπρελοειδών κυττάρων επί σαφούς υποκειμένου ουροθηλιακού καρκινώματος. Με λίγα λόγια, η παρουσία ή απουσία τους δεν αποτελεί καθοριστικό παράγοντα κακοήθειας.

Κατά τον έλεγχο με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, αναδεικνύεται η μοναδική κατασκευή τους: η αυλική επιφάνεια επενδύεται από μία κυτταροπλασματική μεμβράνη με 3 διακριτές στιβάδες, μία κεντρική διαυγή και εκατέρωθεν αυτής 2 πυκνές/αδιαφανείς στιβάδες ανομοιογενούς πάχους. Η μεμβράνη αυτή περιέχει συχνές εγκολπώσεις, που της προσδίδουν μια οδοντωτή παρυφή. Το επιφανειακό κυτταρόπλασμα της αυλικής επιφάνειας περιέχει κυστίδια που επίσης επενδύονται από την ανωτέρω μεμβράνη. Κατά

την διάταση της ουροδόχου κύστεως, οι εγκολλώσεις και τα κυστίδια ενσωματώνονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη της αυλικής επιφάνειας, αυξάνοντας έτσι το εμβαδό και διατηρώντας την δομική ακεραιότητα του ουροθηλίου.



Εικόνα 1: Δομή ουροθηλίου στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: A: αυλική επιφάνεια ομπρελοειδούς κυττάρου σε βρέφος 1 έτους. Η τρίπτυχη κυτταρική μεμβράνη δεν φαίνεται ασύμμετρη. B: Κυτταροπλασματικά κυστίδια επικοινωνούντα με την κορυφαία/πλευρική επιφάνεια ενός ουροθηλιακού κυττάρου. (37)

Η **ενδιάμεση στιβάδα** του ουροθηλίου μπορεί να φθάσει πάχος 5 κυττάρων στην συσπασθείσα κύστη, με τον επιμήκη άξονα των κυττάρων προσανατολισμένο κάθετα στην βασική μεμβράνη. Στην διατεταμένη αντίθετα κύστη, η ενδιάμεση στιβάδα αποπλατύνεται, με πάχος 1 κυττάρου ή γίνεται δυσδιάκριτη. Τα κύτταρα έχουν κυβοειδές ή χαμηλό κιονοειδές σχήμα, οι πυρήνες είναι ωοειδείς με λεπτοκοκκιώδη χρωματίνη, συχνές πυρηνικές εντομές και μικροσκοπικά ή απόντα πυρήνια. Το άφθονο κυτταρόπλασμα ενίοτε περιέχει κυστίδια, οι κυτταρικές μεμβράνες είναι σαφώς διακριτές και τα κύτταρα συνέχονται μεταξύ τους με δεσμοσωμάτια.

Η **βασική στιβάδα** αποτελείται από κυβοειδή κύτταρα, διακριτά μόνο στην συσπασθείσα κύστη, που επικάθονται επί της βασικής μεμβράνης, την οποία συνθέτουν μία διαυγής ζώνη, μία πυκνή/αδιαφανής ζώνη και ιΐδια αγκυροβόλησης.

Όλα τα φυσιολογικά ουροθηλιακά κύτταρα μπορεί να περιέχουν γλυκογόνο, αλλά μόνο τα επιφανειακά ομπρελοειδή κύτταρα είναι περιστασιακά βλεννοκαρμινόφιλα.

1.3 Παθοφυσιολογικός μηχανισμός ουροθηλιακής νεοπλασίας και ανεστραμμένου προτύπου.

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα είναι η συχνότερη κακοήθεια της ουροδόχου κύστεως (>90%), του ουρητήρα και της νεφρικής πυέλου. Το ουροθηλιακό Ca της ουροδόχου αποτελεί την δεύτερη συχνότερη κακοήθεια της ουρογεννητικής οδού και το δεύτερο συχνότερο αίτιο θανάτου από ουρογεννητικούς όγκους. Χαρακτηριστικό του γνώρισμα είναι η τάση για αποκλίνουσα διαφοροποίηση (συχνότερα πλακώδη και αδενική) και η μεγάλη μορφολογική ποικιλία (38). Όπως με τα περισσότερα καρκινώματα, η ανάπτυξη του εξαρτάται από έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η έκθεση σε χημικές ουσίες, ο καπνός του τσιγάρου, η λοίμωξη με σχιστόσωμα και η προηγηθείσα ακτινοθεραπεία της ουροδόχου κύστης (89).

Κοινό χαρακτηριστικό αυτού του τύπου κακοηθείας είναι η σύγχρονη ή μετάχρονη πολυεστιακή ανάπτυξη αλλοιώσεων στον ίδιο ασθενή, που αποτελεί σύνηθες ενδοσκοπικό και διεγχειρητικό εύρημα. Οι πολλαπλοί συνυπάρχοντες όγκοι συχνά αναπτύσσονται πριν την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων και μπορεί να μην έχουν την ίδια ιστολογική εικόνα, ενώ σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση (35, 84).

Έχουν προταθεί **δύο θεωρίες** για την ερμηνεία της συχνής πολυεστιακότητας των ουροθηλιακών νεοπλασιών. Κατά την **πρώτη θεωρία** (monoclonal theory), οι πολλαπλοί όγκοι είναι μονοκλωνικής προέλευσης, προερχόμενοι από ένα και μοναδικό κακοήθως εξαλλαγέν κύτταρο που πολλαπλασιάζεται και διασπείρεται κατά μήκος του ουροθηλίου, είτε μέσω ενδοαυλικής διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων που αποπίπτουν (shedding), με δευτερογενή εμφύτευση σε διαφορετικές θέσεις εντός της ουροφόρου οδού, είτε μέσω ενδοεπιθηλιακής μετανάστευσης (seeding). Υποστηρικτικό της ενδοαυλικής διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων είναι το εύρημα ότι μετάχρονες υποτροπές συχνά εμφανίζονται σε θέση περιφερικότερη του αρχικού όγκου, ενώ, αντίθετα, η μεταγενέστερη ανάπτυξη καρκινώματος σε κεντρικότερη θέση παρατηρείται πολύ λιγότερο συχνά. Μελέτες δείχνουν ότι τα νεοπλασματικά ουροθηλιακά κύτταρα έχουν την ικανότητα προσκόλλησης στο ουροθήλιο, ιδίως αν έχει προηγηθεί

τραυματισμός του. Εμφύτευση νεοπλασματικών κυττάρων μπορεί επίσης να γίνει κατόπιν κυστεοσκοπικών χειρισμών.

Σύμφωνα με την **δεύτερη θεωρία** ('field-effect' theory), η πολυεστιακότητα αναπτύσσεται στο έδαφος της 'καρκινοποίησης πεδίου', ως αποτέλεσμα της επίδρασης καρκινογόνων που προκαλούν ανεξάρτητες γενετικές αλλαγές σε διαφορετικές θέσεις της επενδύμενης από ουροθήλιο οδού, οδηγώντας στην ανάπτυξη πολλαπλών, ανεξάρτητων, γενετικώς μη σχετιζόμενων μεταξύ τους όγκων. Υπέρ αυτής της θεωρίας είναι το γεγονός ότι, σε ασθενείς με καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως, ανευρίσκεται συχνά γενωμική αστάθεια σε ενδοσκοπικώς φυσιολογικό βλεννογόνο, καθώς και δυσπλασία ή in situ καρκίνωμα στο παρακείμενο ουροθήλιο.

Τα ουροθηλιακά καρκινώματα έχουν αποδειχθεί να είναι μορφολογικώς και γενετικώς ετερογενή, με ποικίλους υποπληθυσμούς φέροντες μοναδικές γενετικές μεταλλάξεις. Δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία ως προς το ποιός από τους δύο παραπάνω περιγραφέντες μηχανισμούς είναι κλινικά και βιολογικά περισσότερο σημαντικός στην ανάπτυξη του πολυεστιακού ουροθηλιακού καρκινώματος. Οι δύο θεωρίες δεν αποκλείουν η μία την άλλη και μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Πιθανολογείται ότι ένας όγκος προήλθε από κλωνική μετάσταση ενός συγκεκριμένου, μη δειγματοσιμένου υποπληθυσμού νεοπλασματικών κυττάρων εντός ενός άλλου όγκου. Έχει προταθεί ότι η ολιγοκλωνικότητα είναι συνηθέστερη σε πρώιμες αλλοιώσεις, με την εξέλιξη της νόσου να οδηγεί σε κακοήθη εξαλλαγή ενός κλώνου, υπερανάπτυξή του, διασπορά αυτού είτε ενδοαυλικά είτε ενδοεπιθηλιακά και ψευδομονοκλωνικότητα. Εναλλακτικά, διαφορετικά πρότυπα απώλειας αλληλομόρφων γονιδίων εντός πολυεστιακών όγκων, πιθανώς να αντιπροσωπεύουν περισσότερο απόκλιση από έναν και μοναδικό αρχικό κλώνο με συσσώρευση γενετικών μεταλλαγών κατόπιν ενδοαυλικής διασποράς, παρά αληθή ολιγοκλωνικότητα.

Το μονοκλωνικό/πολυκλωνικό της προέλευσης των ουροθηλιακών καρκινωμάτων έχει κλινική σημασία, καθώς η κατανόηση των προτύπων και μοριακών μηχανισμών της πρώιμης κακοήθους εξαλλαγής και διασποράς συμβάλλει στην ανάπτυξη κατάλληλων θεραπευτικών-χειρουργικών στρατηγικών, καθώς και στην γενετική ανίχνευση

υποτροπιάζοντας ή υπολειμματικού όγκου σε δείγματα ούρων, κατά την παρακολούθηση μετά την αρχική θεραπεία.

Στα ουροθηλιακά καρκινώματα έχει αναφερθεί ποικιλία ειδικών μοριακών γενετικών αλλαγών. Απώλεια του χρωμοσώματος 9 χαρακτηρίζει τα περισσότερα χαμηλόβαθμα, μη διηθητικά θηλώδη ουροθηλιακά καρκινώματα καθώς και μερικά υψηλόβαθμα. Αντίθετα, μεταλλάξεις του γονιδίου της p53 πρωτεΐνης και απώλεια του χρωμοσώματος 17p ανευρίσκονται κυρίως σε υψηλόβαθμα, διηθητικά καρκινώματα. Εξαιρετικά συνήθεις είναι οι μεταλλάξεις του εκκινητή του γονιδίου TERT, που παρατηρούνται στην πλειονότητα των καρκινωμάτων. Επιπλέον, απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) έχει παρατηρηθεί σε διάφορες χρωμοσωμικές θέσεις, που περιέχουν γονίδια σημαντικά για την κακοήθη εξαλλαγή ή εξέλιξη της νόσου.

Έχει προταθεί ένα **μοντέλο καρκινογένεσης** του ουροθηλίου που περιλαμβάνει δύο διαφορετικά μονοπάτια (44). Στο **πρώτο μονοπάτι** πρώιμες αλλοιώσεις είναι οι απώλειες στις χρωμοσωμικές θέσεις 9p και 9q και οι συχνές μεταλλάξεις του FGFR3, που μπορούν να οδηγήσουν από την επίπεδη και θηλώδη υπερπλασία στο χαμηλόβαθμο μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα. Η ενεργοποίησης μετάλλαξη του FGFR3 (συχνότερη) ή του HRAS (σε μικρότερο ποσοστό), που χαρακτηρίζονται ως αμοιβαίως αποκλειόμενες μεταξύ τους μεταλλάξεις από μοριακές μελέτες των ουροθηλιακών καρκινωμάτων, οδηγούν σε ενεργοποίηση της RAS-MARK σηματοδοτικής οδού (89). Οι όγκοι αυτοί τείνουν να είναι γενετικώς σταθεροί, ενίοτε είναι πολυεστιακοί και συνήθως δεν γίνονται διηθητικοί, αν και συχνά υποτροπιάζουν. Η διήθηση και εξέλιξη χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις του p53 σε μεταγενέστερο στάδιο.

Η **δεύτερη οδός** περιλαμβάνει επιθετικές, υψηλόβαθμες βλάβες με τάση διήθησης (\geq pT2 Ca) στις οποίες οι μεταλλάξεις ή διαγραφές στα ογκοκατασταλτικά γονίδια p53, Rb και PTEN συνιστούν πιο πρώιμο γενετικό συμβάν. Οι υψηλόβαθμοι όγκοι είναι πολύ λιγότερο πιθανό να περιέχουν μεταλλάξεις του FGFR3. Οι βλάβες αναπτύσσονται de novo ή επί εδάφους δυσπλασίας/καρκινώματος in situ, συνήθως χωρίς προηγούμενο ιστορικό χαμηλόβαθμης, μη διηθητικής θηλώδους αλλοίωσης. Οι όγκοι αυτοί είναι γενετικώς ασταθείς και τείνουν να συσσωρεύουν μεταλλάξεις. Οι εκτεταμένες

χρωμοσωμικές απώλειες, περιλαμβανομένων των 9p και 9q, είναι χαρακτηριστικές των διηθητικών όγκων.

Αν και θεωρητικός υπάρχει το ενδεχόμενο της προόδου-συσσώρευσης γενετικών μεταλλαγών χαμηλόβαθμων Ca με αύξηση της επιθετικότητάς τους, η ανάλυση χαμηλόβαθμων και υψηλόβαθμων όγκων έχει αναδείξει μικρό σχετικά αριθμό με μεταλλάξεις τόσο του TP53 όσο και του FGFR3. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ενδεχομένως υπάρχει ένας ενδιάμεσος φαινότυπος ουροθηλιακών καρκινωμάτων που περιέχουν μεταλλαγές και των δύο γονιδίων.

	FGFR3 <i>mutation</i>	p53 <i>mutation</i>
Urothelial tumors	Papillary, noninvasive	High grade, invasive
Molecular pathway	Ras and PIK3 kinase pathway	Cell-cycle regulation and apoptosis pathway
Key genes involved	<i>Ras, STAT1,</i> <i>cyclin D1</i>	<i>p21, Bax, Bcl2, Rb</i>
Smoking association	Negative	Positive
Prognosis	Better prognosis	Poor prognosis in general
Grade	Low grade	High grade
Stage	Low stage	High stage

Εικόνα 2: Διακριτά μονοπάτια καρκινογένεσης για χαμηλόβαθμους και υψηλόβαθμους ουροθηλιακούς όγκους (80).

Όσον αφορά το **ενδοφυτικό πρότυπο** ανάπτυξης, δεν είναι σαφές για ποιο λόγο ορισμένα ουροθηλιακά καρκινώματα αναπτύσσουν ανεστραμμένο πρότυπο (7). Πιθανολογείται η επέκταση καρκινώματος του επιφανειακού ουροθηλίου (εξωφυτικού προτύπου) εντός των φωλεών von Brunn, και η περαιτέρω ανάπτυξη-εξέλιξη του καρκινώματος από αυτές τις θέσεις.

Κεφάλαιο 2^ο Ταξινόμηση των ουροθηλιακών εξεργασιών με ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης.

2.1 Γενικά-Δεδομένα WHO.

Η ευρύτερη κατηγορία των ουροθηλιακών εξεργασιών ανεστραμμένου προτύπου περιλαμβάνει αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεις καθώς και καλοήθεις και κακοήθεις νεοπλασματικές αλλοιώσεις, διηθητικές και μη, που αναφέρονται συνοπτικά στον παρακάτω πίνακα:

Lesion nature	Lesion type
Reactive lesion	Von Brunn nests
	Cystitis cystica/glandularis
	Pseudoneoplastic hyperplasia (following radiotherapy or chemotherapy)
Benign neoplasm	Inverted papilloma
Malignant neoplasms	
Non-invasive	Non-invasive urothelial neoplasms with an inverted growth pattern
Invasive	Invasive urothelial carcinoma with an inverted growth pattern
	Nested variant of invasive urothelial carcinoma
	Large nested variant of invasive urothelial carcinoma

Εικόνα 3: Ουροθηλιακές αλλοιώσεις (νεοπλασματικές και μη) ανεστραμμένου προτύπου (14). Ενδιάμεση κατηγορία μεταξύ του ανεστραμμένου θηλώματος και των καρκινωμάτων αποτελεί το ανεστραμμένο ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού, που δεν αναφέρεται στον πίνακα.

Σε αντίθεση με τις ουροθηλιακές εξεργασίες με εξωφυτικό/θηλώδες πρότυπο ανάπτυξης, αυτές με ενδοφυτικό/ανεστραμμένο πρότυπο όπως στον παραπάνω πίνακα είναι πολύ σπανιότερες και για τον λόγο αυτό, πολύ λιγότερο μελετημένες στο παρελθόν. Έτσι, αν και ορισμένες οντότητες ήταν γνωστές ήδη από την δεκαετία του 1960, η πρώτη αδρή προτεινόμενη ταξινόμηση που περιελάμβανε αλλοιώσεις ανεστραμμένου προτύπου έγινε το 2004 από την WHO/ISUP (International Society of Urologic Pathology). Ωστόσο, ήταν ελλιπής ως προς το σύνολο των οντοτήτων και χωρίς να περιλαμβάνει

συγκεκριμένα ιστολογικά κριτήρια ταξινόμησης, με αποτέλεσμα σύγχυση στην ονοματολογία/διάκριση των οντοτήτων και την θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.

Table 1 2004 WHO/ISUP classification of urothelial neoplasms (2)

Types/growth pattern	Exophytic	Flat	Endophytic
Benign	Papilloma	Normal epithelium	Inverted papilloma
Low malignant potential	PUNLMP	Urothelial hyperplasia	–
Malignant, noninvasive	Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade	Urothelial dysplasia	–
	Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade	Urothelial carcinoma <i>in situ</i>	–
Malignant, invasive	Invasive carcinoma	Invasive carcinoma	Nested variants of urothelial carcinoma

WHO/ISUP, World Health Organization and International Society of Urological Pathology; PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential.

Εικόνα 4: Αρχική προτεινόμενη ταξινόμηση ουροθηλιακών νεοπλασιών ανεστραμμένου προτύπου (14).

Υπό αυτό το πρίσμα, προς την κατεύθυνση της τυποποίησης της ονοματολογίας και των διαγνωστικών κριτηρίων, προτάθηκε το 2014 από την ICUD (International Consultation on Urological Diseases) μια πληρέστερη ταξινόμηση των ανεστραμμένων ουροθηλιακών εξεργασιών, στηριζόμενη στην υπάρχουσα των εξωφυτικών και επιπέδων αλλοιώσεων. Δεδομένου ότι οι ανεστραμμένες αλλοιώσεις μπορεί να περιέχουν θέσεις εξωφυτικού προτύπου, θεωρήθηκε ότι για να χαρακτηριστούν ως ανεστραμμένες, το ενδοφυτικό πρότυπο πρέπει να κυριαρχεί (31).

Table 3 2014 ICUD classification of urothelial neoplasms with an inverted growth pattern

Degree of atypia	Exophytic	Flat	Endophytic
None	Papilloma	Normal epithelium	Inverted papilloma
Mild	PUNLMP*	Urothelial hyperplasia	Inverted PUNLMP*
Significant, Mild-moderate	Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade	Urothelial dysplasia	Inverted papillary urothelial carcinoma, non-invasive, low grade
Moderate-severe	Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade	Carcinoma <i>in situ</i>	Inverted papillary urothelial carcinoma, non-invasive, high grade
Severe	Invasive papillary urothelial carcinoma, high grade	Invasive urothelial carcinoma, high grade	Inverted papillary urothelial carcinoma, invasive, high grade

*, PUNLMP, Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential.

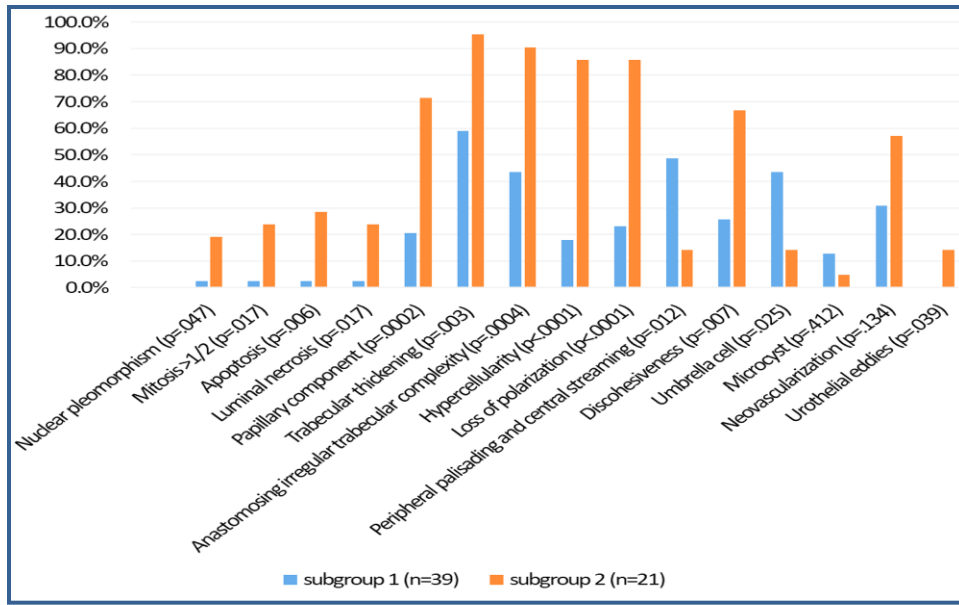
Εικόνα 5: Νεότερη ταξινόμηση ουροθηλιακών νεοπλασιών ανεστραμμένου προτύπου (14).

Η νεότερη ταξινόμηση ωστόσο βασίστηκε κυρίως στον βαθμό της κυτταρικής ατυπίας και όχι σε άλλα μορφολογικά ευρήματα, ώστε να προταθεί αργότερα από ερευνητές (14) μια ιστολογική διαβάθμιση των εξεργασιών ενδοφυτικού προτύπου όπως στον πίνακα παρακάτω:

Table 4 Histological grading of noninvasive and inverted papillary urothelial neoplasms				
Morphological features	Inverted papilloma	Inverted PUNLMP (Figure 3)	Inverted papillary urothelial carcinoma, non-invasive, low grade (Figure 4)	Inverted papillary urothelial carcinoma, non-invasive, high grade (Figure 5)
Exogenous papillary structure	Absent	Usually present	Usually present	Usually present
Endogenous nests and trabeculae	Uniform size, small and regular	Different size, large and mild irregular	Inconsistent size, large and moderate irregular	Inconsistent size, large and severe irregular
Cellular layers	Identical to normal, 3-5 layers	Increased, >5 layers	Increased, >5 layers	Increased, >5 layers
Central "umbrella" cells	Present	Usually present	Sometimes present	Usually absent
Polarity	Normal	Fine	Mild-moderate disorder	Severe disorder
Cellular atypia	Absent	Normal-mild variation	Moderate-marked variation	Severe variation
Mitotic figures	Rare, occasionally present at the basal layer	Usually inconspicuous, present at the basal layer	Usually inconspicuous, may be present at any layer	Usually frequent, present at any layer
Pathologic mitotic figures	Absent	Absent	Absent	Present

Εικόνα 6: Διαβάθμιση μη διηθητικών ουροθηλιακών νεοπλασμάτων ενδοφυτικού προτύπου (14).

Ομοίως, ερευνητές λίγα χρόνια αργότερα, στηριζόμενοι στην ταξινόμηση κατά ICUD, μελέτησαν και ορισμένα επιπρόσθετα χαρακτηριστικά ανά ευρύτερη κατηγορία, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



Εικόνα 7: Ποσοστιαία σύγκριση ιστολογικών ευρημάτων ανεστραμμένων ουροθηλιακών εξεργασιών. Υποομάδα 1 (μπλε στήλες): ανεστραμμένο θήλωμα και ανεστραμμένο PUNLMP. Υποομάδα 2 (πορτοκαλί στήλες): λοιπές κατηγορίες ανεστραμμένου προτύπου, πιο υψηλόβαθμης κακοήθειας (25).

Οι ανεστραμμένου προτύπου ουροθηλιακές εξεργασίες που περιλαμβάνονται στην τελευταία επικαιροποίηση της WHO (2016) είναι οι κάτωθι σημασμένες:

Urothelial tumours	
<i>Infiltrating urothelial carcinoma</i>	8120/3
Nested, including large nested ✦	
Microcystic	
Micropapillary	8131/3
Lymphoepithelioma-like	8082/3
Plasmacytoid / signet ring cell / diffuse	
Sarcomatoid	8122/3
Giant cell	8031/3
Poorly differentiated	8020/3
Lipid-rich	
Clear cell	
<i>Non-invasive urothelial lesions</i>	
Urothelial carcinoma in situ	8120/2
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low-grade	8130/2
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high-grade	8130/2
Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1
Urothelial papilloma	8120/0
Inverted urothelial papilloma ✦	8121/0
Urothelial proliferation of uncertain malignant potential	
Urothelial dysplasia	

Εικόνα 8: Ταξινόμηση ουροθηλιακών εξεργασιών κατά WHO 2016.

Κεφάλαιο 3^ο Ανασκόπηση αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεων.

3.1 Φωλεές von Brunn.

Αποτελούν αλλοίωση αντιδραστικού χαρακτήρα και αφορούν σε εστιακή υπερπλασία της βασικής στιβάδας κυττάρων, με εγκολλώσεις του επιφανειακού ουροθηλίου εντός του υποκείμενου χορίου, που μπορεί να διατηρούν ή να χάνουν την σύνδεσή τους με την επιφάνεια. Συνήθως εντοπίζονται στην περιοχή του τριγώνου της ουροδόχου κύστης (83). Περιλαμβάνουν συμπαγείς φωλεές ουροθηλιακών κυττάρων, συνήθως μεγάλου μεγέθους, με ομαλό σαφώς αφοριζόμενο (ή ελαφρώς ακανόνιστο) περίγραμμα και συμμετρική διάταξη, ενίοτε λοβιώδη ή γραμμική, σε σχετικώς ισότιμες μεταξύ τους αποστάσεις, χωρίς κυτταρική ατυπία. Τυχόν πυρηνική ατυπία στις φωλεές θεωρείται αντιδραστικού/μεταπλαστικού τύπου, ενώ αναφέρονται περιπτώσεις με διαυγές κυταρόπλασμα. Εντοπίζονται συνήθως επιφανειακά στο χόριο, παράλληλα προς την επιφάνεια και με ομοιόμορφο βάθος ανάπτυξης, που ενίοτε σχηματίζει νοητή γραμμή.

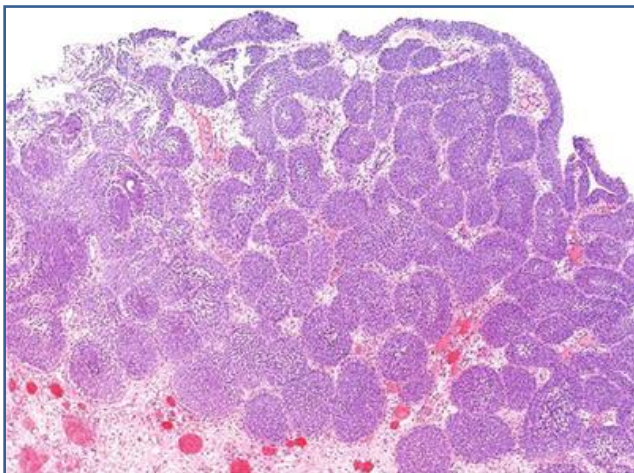
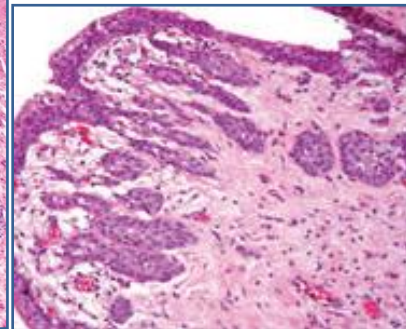
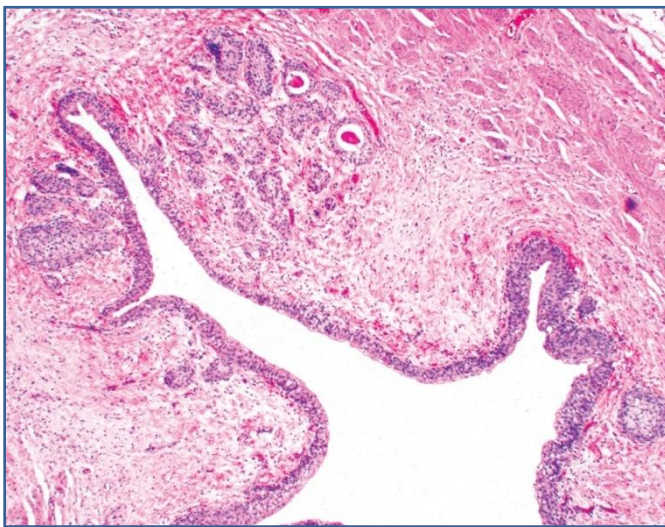
Κλινικώς, βιβλιογραφικά αναφέρονται αιματουρία και αποφρακτικού τύπου συμπτώματα (47).

Απόκλιση από τα παραπάνω μορφολογικά χαρακτηριστικά θέτει την υπόνοια της μικροεμφωλεασμένης ποικιλίας του ουροθηλιακού καρκινώματος, που αποτελεί μορφολογικό μίμο. Ειδικότερα, αυτό συμβαίνει επί εκσεσημασμένης/**ανθηράς υπερπλασίας** των φωλεών, τόσο ώστε να σχηματίζονται ευμεγέθη συμπαγή οζίδια ουροθηλιακών κυττάρων, καθώς και όταν εντοπίζονται σε βαθύτερες θέσεις του χορίου και έχουν ακανόνιστη βασική στιβάδα ουροθηλίου (14). Η εκσεσημασμένη υπερπλασία των φωλεών μπορεί να προσδώσει ογκόμορφη όψη κατά την **κυστεοσκόπηση**, δίκην μικρών βλεννογονικών οζιδίων με λεία επιφάνεια (7).

Επιπλέον, συγγραφείς (47) αναφέρουν ότι στον ουρητήρα και την νεφρική πύελο οι φωλεές von Brunn τείνουν, ομοίως με το εμφωλεασμένο Ca, να είναι μικρότερες, συνωστισμένες, με πιο ακανόνιστο σχήμα (επιμηκυσμένες έως και διακλαδιζόμενες) και

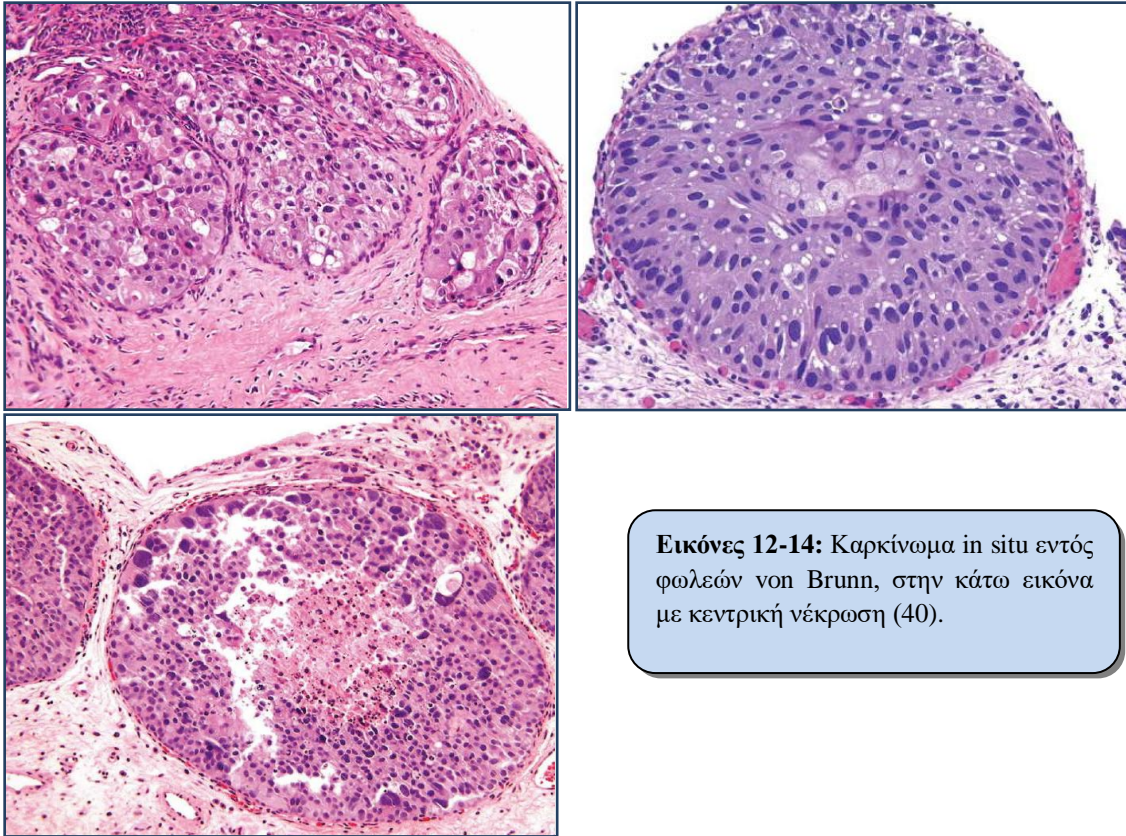
ακανόνιστες μεταξύ τους αποστάσεις, συγκριτικά με αυτές στην ουροδόχο. Για τον λόγο αυτό, επισημαίνεται ότι η διάγνωση εμφωλεασμένου ουροθηλιακού καρκινώματος σε βιοψία περιοχής ουρητήρα ή πυελοκαλυκικού συστήματος, πρέπει να γίνεται με μεγάλη επιφύλαξη, όταν δεν αναγνωρίζεται ενδοσκοπικώς ογκόμορφη αλλοίωση (39).

Το *in situ* καρκίνωμα του επιφανειακού ουροθηλίου μπορεί ενίοτε να επεκταθεί εντός των φωλεών von Brunn (εικόνες 12-14), εύρημα που δεν θα πρέπει να εκληφθεί εσφαλμένα ως διήθηση εντός του χορίου (7).



Εικόνες 9-11: Αρ: Φωλεές von Brunn σε ουρητήρα: πιο πολυάριθμες και ακανόνιστα προσανατολισμένες, σε σύγκριση με τις συνήθως παρατηρούμενες στην ουροδόχο.

Δε και κάτω: Φωλεές von Brunn με και χωρίς ανθηρά υπερπλασία, με λεία, υποστρόγγυλα περιγράμματα. (7, 37, 92)



Εικόνες 12-14: Καρκίνωμα in situ εντός φωλεών von Brunn, στην κάτω εικόνα με κεντρική νέκρωση (40).

3.2 Κυστική κυστίτιδα και αδενική κυστίτιδα

Όταν οι φωλεές von Brunn αποκτούν κυστική μορφολογία, λόγω κεντρικής εκφύλισης, συσσώρευσης κυτταρικών ρακών ή βλέννης, προκύπτει το φαινόμενο της **κυστικής κυστίτιδας**. Το επιθήλιο που επενδύει αυτούς τους κυστικούς σχηματισμούς αποτελείται από ένα περισσότερα στρώματα αποπλατυσμένων ή κυβοειδών κυττάρων, που διατηρούν ακόμα την ουροθηλιακού τύπου εμφάνιση.

Κλινικώς παρατηρούνται υποβλεννογόνια οζίδια ή διαφανείς, υποβλεννογόνιες κύστεις πληρούμενες από διαυγές/υποκίτρινο υγρό, ηωσινόφιλο μικροσκοπικώς. Ομοίως με τις φωλεές von Brunn, η ανθηρή υπερπλασία και εδώ μπορεί να αποκτήσει ογκόμορφη όψη ενδοσκοπικώς, ως εξωφυτική οζώδης/πολυποειδής μάζα. Αν και συχνά είναι ασυμπτωματική, η ανθηρά κυστική και αδενική κυστίτιδα μπορεί να προκαλέσει

ερεθιστικού τύπου συμπτώματα, αιματουρία και περιστασιακά υδρονέφρωση, αν εντοπίζεται στην περιοχή του αυχένα ή τριγώνου της κύστης (70).

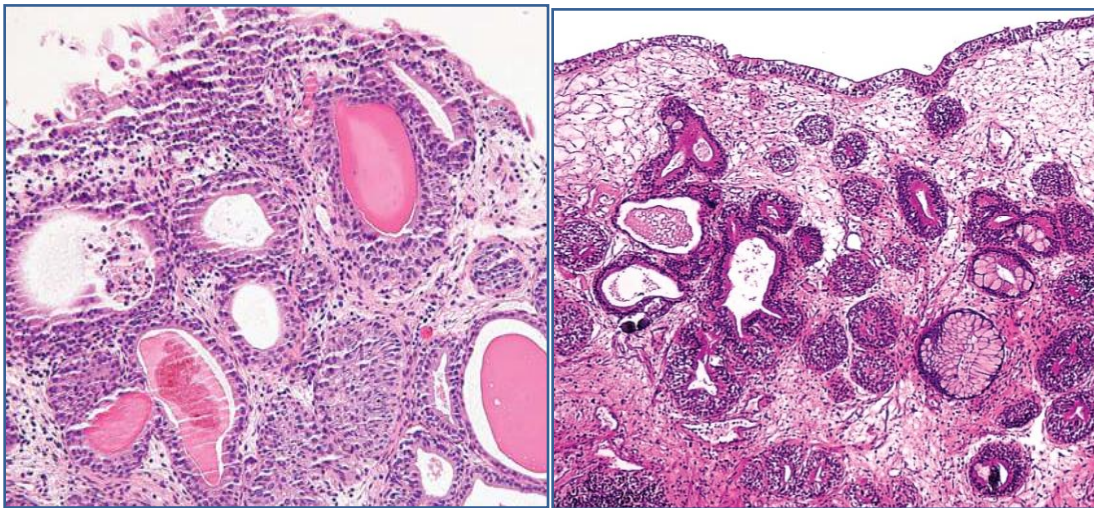
Όταν το επιθήλιο της κυστικής κυστίτιδας υφίσταται αδενική μετάπλαση, με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα προσανατολισμένο προς τον αυλό, προκύπτει η **αδενική κυστίτιδα**. Θεωρείται αποτέλεσμα χρόνιας φλεγμονής ή άλλου αιτίου βλεννογονικού ερεθισμού και παρατηρείται συχνά σε περιπτώσεις ουρητηρικής επανεμφύτευσης, εκτροφής ουροδόχου κύστης ή νευρογενούς κύστης (89). Μπορεί να υποστραφεί πλήρως αν αρθεί ο υποκείμενος παθογενετικός παράγοντας. Η συχνότερη εντόπιση είναι η περιοχή του τριγώνου, αλλά έχουν αναφερθεί και σπάνιες περιπτώσεις εμπλοκής του συνόλου του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστης. Οι ανωτέρω αλλοιώσεις αφορούν τόσο την ουροδόχο κύστη, όσο και την νεφρική πύελο και τους ουρητήρες, όπου λαμβάνουν την ονοματολογία κυστική/αδενική πυελίτιδα και ουρητηρίτιδα, αντίστοιχα. Η κυστική και αδενική κυστίτιδα εμφανίζονται με τη ίδια συχνότητα στα δύο φύλα, κυρίς σε ενήλικες και λιγότερο συχνά σε παιδιά.

Περιγράφονται **δύο υπότυποι** αδενικής κυστίτιδας. Ο τυπικός συνήθης (μη εντερικός) υπότυπος περιλαμβάνει αδένια επενδύμενα από κυβοειδή ή χαμηλά κυλινδρικά (κιονοειδή) κύτταρα, που περιβάλλονται από μεταβατικού τύπου κύτταρα. Στον εντερικό υπότυπο αντίθετα, τα κύτταρα είναι υψηλά κυλινδρικά, με άφθονα βλεννοπαραγωγά καλυκοειδή κύτταρα που ως εκ τούτου εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με εντερικού τύπου βλεννοπαραγωγό επιθήλιο. Εξ ίσου όμοιος μπορεί να είναι και ο ανοσοφαινότυπος (CK20+, CDX2+). Στις περιπτώσεις αυτές, παρουσία καλυκοειδών κυττάρων χρησιμοποιείται ο όρος ‘αδενική κυστίτιδα με εντερικού τύπου μετάπλαση’. Σπάνια, ωστόσο, ανευρίσκονται κύτταρα Paneth. Όταν μάλιστα η εντερική μετάπλαση είναι το κυρίαρχο ή και καθολικό ιστολογικό εύρημα, χρησιμοποιείται αυτός ο όρος αντί του προηγούμενου. Οι δύο υπότυποι μπορεί να συνυπάρχουν, αλλά συνήθως κυριαρχεί ο μη εντερικός υπότυπος, που είναι και ο συχνότερα παρατηρούμενος.

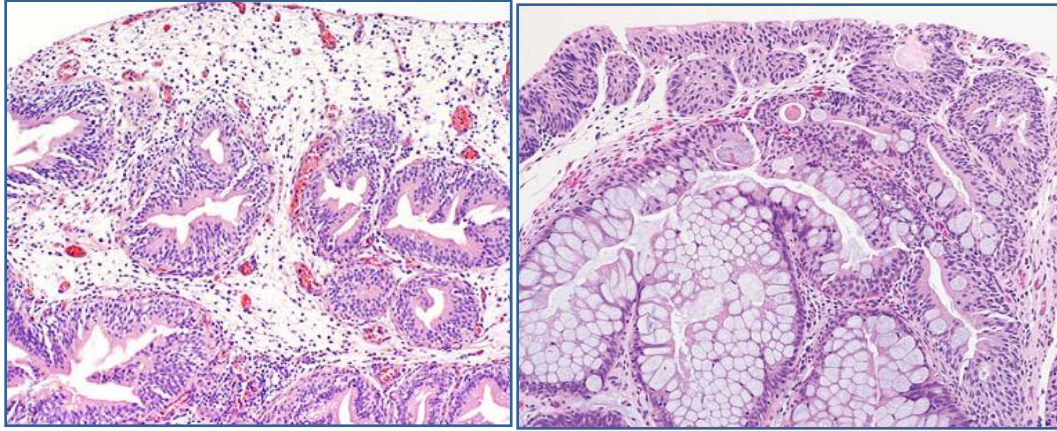
Η **διαφορική διάγνωση** γίνεται από το διηθητικό καρκίνωμα με αδενοειδείς δομές, που μπορεί να αφορά είτε ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση, είτε τον μικροκυστικό υπότυπο του ουροθηλιακού καρκινώματος, ή αδenoκαρκίνωμα (70). Στην περίπτωση εντερικού τύπου αδενικής κυστίτιδας με υπερπαραγωγή βλέννης πρέπει να

λαμβάνεται υπ' όψιν και το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα στο οποίο, σε αντίθεση με την αδενική κυστίτιδα, παρατηρείται ατυπία του επιθηλίου των κύστεων και ανευρίσκονται αθροίσεις κυττάρων που επιπλέουν εντός των λιμνών βλέννης.

Ο Morton και συνεργάτες (48) μελέτησαν την μείωση του μήκους των τελομερών στην εντερική μετάπλαση της ουροδόχου κύστης (αδενική κυστίτιδα εντερικού υποτύπου) και παρατήρησαν στατιστικώς σημαντική βράχυνσή τους, σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και την αδενική κυστίτιδα συνήθους τύπου. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με ανωμαλίες (προσθήκες) στα χρωμοσώματα 3, 7 και 9 που ενίοτε ανευρίσκονται στην εντερική μετάπλαση της ουροδόχου μέσω ανάλυσης FISH, είναι υποστηρικτικά της υπόθεσης ότι η εντερική μετάπλαση αποτελεί πρόδρομη αλλοίωση του καρκινώματος της ουροδόχου. Αντιθέτως, από άλλες έρευνες που έχουν γίνει έως τώρα (70), η εντερική μετάπλαση του ουροθηλίου, σε έδαφος αδενικής κυστίτιδας ή ανεξάρτητα, δεν φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκινώματος.



Εικόνες 15-16: Αρ: Κυστική κυστίτιδα με φωλεές von Brunn: κυστικοί χώροι εντός φωλεών με ηωσινόφιλες εκκρίσεις. **Δε:** φωλεές von Brunn και κυστική-αδενική κυστίτιδα (37, 76).



Εικόνες 17-18: Αδενική κυστίτις, συνήθους (αρ) και εντερικού (δε) υποτύπου (1, 76).

Συνοψίζοντας, οι φωλεές von Brunn, η κυστική και αδενική κυστίτιδα αποτελούν εξαιρετικά συχνά ευρήματα (>90% των παρασκευασμάτων ουροδόχων κύστεων κατά ορισμένους ερευνητές) και αντιπροσωπεύουν ένα διαδοχικό φάσμα αλληλοεπικαλυπτόμενων, υπερπλαστικού/αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεων, εντοπιζομένων σε όλο το μήκος του επενδυόμενου από ουροθήλιο ουροποιητικού συστήματος, εξ ου και η συνήθης ανεύρεση και των τριών αλλοιώσεων στο ίδιο ιστικό δείγμα. Μερικοί ερευνητές εικάζουν ότι είναι αποτέλεσμα τοπικής φλεγμονώδους προσβολής. Ωστόσο, ανευρίσκονται και χωρίς συνοδά στοιχεία εντοπισμένης φλεγμονής, ώστε να πιθανολογείται ότι αντιπροσωπεύουν είτε φυσιολογικές ιστολογικές παραλλαγές είτε υπολείμματα παλαιότερης φλεγμονώδους εξεργασίας. Δεν πιστοποιείται αιτιολογική συσχέτιση της παρουσίας τους με το καρκίνωμα ουροδόχου κύστης. Η συνύπαρξή τους σε ιστολογικό υλικό με ουροθηλιακό καρκίνωμα, θεωρείται είτε συμπτωματική, είτε ενδεχομένως το καρκίνωμα καθ'εαυτό να προάγει την τοπική φλεγμονώδη αντίδραση που γεννά τις αντιδραστικές αυτές αλλοιώσεις. Η υπόθεση αυτή δε φαίνεται να κλονίζεται από τις εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις καρκινωμάτων που εξορμούνται από το ουροθήλιο των ανωτέρω οντοτήτων (37).

Ως προς τον **ανοσοφαινότυπό** τους, σε μεγάλο βαθμό αντανακλά το γεγονός ότι τα κύτταρα που τις απαρτίζουν προέρχονται από την βασική και ενδιάμεση στιβάδα του ουροθηλίου, αν και παρατηρείται ετερογένεια στο προφίλ των χρώσεων. Για παράδειγμα,

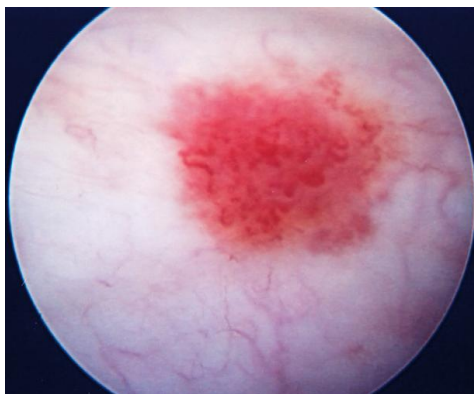
μερικές φωλεές von Brunn είναι ισχυρά θετικές στην CK20, ενώ άλλες είναι τελείως αρνητικές (91).

3.3 Ψευδοκαρκινωματώδης υπερπλασία.

Είναι σπάνια ενδοβλεννογονική αντιδραστική υπερπλασία του ουροθηλίου, σύνηθες εύρημα κατόπιν ισχαιμίας της ουροδόχου κύστης (75), όπως επί ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας (έως και 13 έτη αργότερα κατά μελετητές), σοβαρής περιφερικής αγγειακής νόσου, αιμορραγίας (πχ επί δρεπανοκυτταρικής αναιμίας) ή κατόπιν χρόνιου ερεθισμού (όπως π.χ. σε χρόνιο καθετηριασμό). Αναφέρονται σπάνιες περιπτώσεις χωρίς γνωστούς επιβαρυντικούς παράγοντες. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η ψευδοκαρκινωματώδης υπερπλασία προκύπτει από προϋπάρχουσα ανθηρά υπερπλασία φωλεών von Brunn, στο έδαφος της οποίας προστίθενται αιμορραγία και αγγειακές ανωμαλίες. Όπως υποδηλώνει και η ονομασία, μπορεί να μιμηθεί το διηθητικό καρκίνωμα (ιδιαίτερος τον εμφωλεασμένο υπότυπο), λόγω ευρημάτων αρχιτεκτονικής και κυτταρολογικής ατυπίας.

Συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η μακροσκοπική αιματουρία. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί μικροσκοπική αιματουρία, ερεθιστικού τύπου συμπτώματα (δυσουρία) και άλγος υπογαστρίου.

Ενδοσκοπικώς μπορεί να παρατηρηθούν (πολλαπλές) μικρού μεγέθους θηλώδεις/πολυποειδείς βλάβες, επηρμένες αλλοιώσεις με ευρεία βάση ή ελαφρώς ακανόνιστη επιφάνεια ουροθηλίου. Επίσης περιγράφονται ήπιο ερύθημα (υπεραιμία-τηλαγγειεκτασίες), ερυθματώδες φυσαλιδώδες οίδημα, εξέλκωση, αιμορραγία και εναπόθεση ινικής.

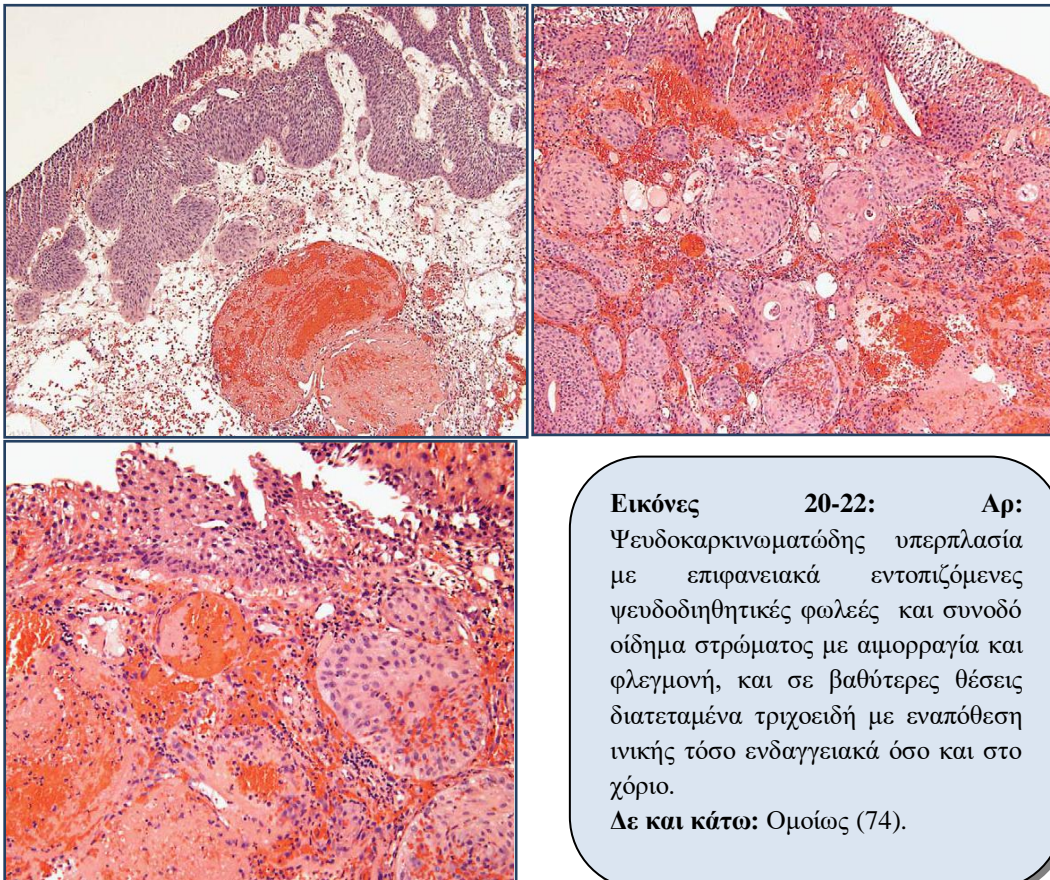


Εικόνα 19: Ψευδοκαρκινωματώδης υπερπλασία με επίπεδη ερυθματώδη κυστεοσκοπική εικόνα, μιμούμενη in situ καρκίνωμα. Προέχοντα συμφορημένα αγγεία του περίξ βλεννογόνου (75).

Μικροσκοπικά αναπτύσσονται ακανονίστου σχήματος και κατανομής φωλεές κυττάρων με ψευδοδιηθητική όψη, χαρακτηριστικό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, ήπια-μέτρια έως και σπανιότερα έντονη πυρηνική πλειομορφία (υπερχρωμασία και σπανιότερα προβάλλον πυρήνιο, διπύρρηνα κύτταρα ή πολύλοβους πυρήνες) και ενίοτε ήπια μιτωτική δραστηριότητα, με συχνή απογύμνωση του επιφανειακού ουροθηλίου. Αναφέρονται επίσης κυστική/φυσαλιδώδης όψη του πυρήνα και κυτταροπλάσματος. Έχουν παρατηρηθεί μονήρη κύτταρα ή μικρού μεγέθους αθροίσεις να βλαστάνουν (budding) από μεγαλύτερου μεγέθους φωλεές. Μπορεί να συνυπάρχει εστιακά πλακώδης μετάπλαση.

Συνοδά ευρήματα επικουρικά της διάγνωσης είναι το οίδημα χορίου, με ίωση και χρόνια ή και οξεία φλεγμονώδη διήθηση αυτού, η αγγειακή συμφόρηση και πάχυνση-υαλοειδοποίηση αγγειακών τοιχωμάτων (με ή χωρίς σχηματισμό θρόμβων ινικής) και η αιμορραγία με κοκκία αιμοσιδηρίνης. Σε άλλη μελέτη, χαρακτηριστικό εύρημα θεωρείται η παρουσία ψευδοδιηθητικών φωλεών ουροθηλιακών κυττάρων που περοβρογχίζουν αγγεία, σε συνδυασμό με την εναπόθεση ινικής (72). Συγγραφείς αναφέρουν ότι η αγγειεκτασία και άλλες προκαλούμενες από την ακτινοβολία αλλοιώσεις, όπως οι άτυπες ινοβλάστες (μονοπύρηνες ή και πολυπύρηνες), έθεσαν τη υπόνοια ακτινοβόλησης σε περιπτώσεις που το κλινικό ιστορικό των ασθενών δεν ήταν γνωστό στον διαγνώστη παθολογοανατόμο (71), δείχνοντας για μία ακόμη φορά την σημασία των κλινικών πληροφοριών στην κατεύθυνση προς την σωστή διάγνωση. Στις σημαντικές κλινικές πληροφορίες συμπεριλαμβάνονται και τυχόν ιστορικό χρόνιου

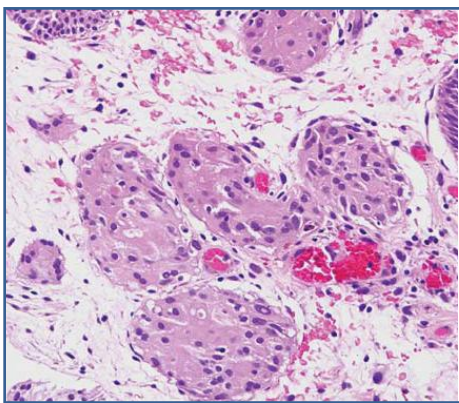
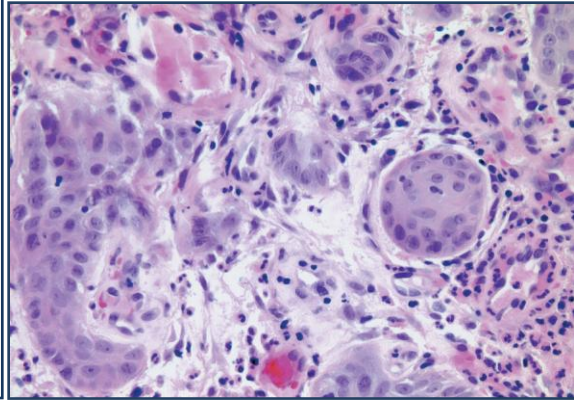
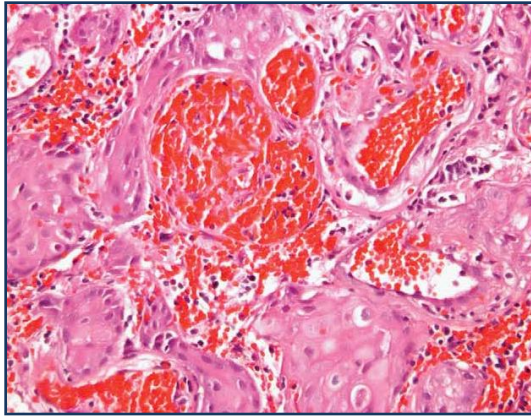
ερεθισμού της ουροδόχου ή ιστορικό γενικευμένης ισχαιμίας (74). Ικανού βαθμού πυρηνική πλειομορφία με ευμεγέθη παράδοξη (bizarre) μορφολογία μπορούν να εμφανίσουν και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, σε αντίθεση με τα υπερπλαστικά ουροθηλιακά, των οποίων η κυτταρική ατυπία είναι ηπιότερη (72). Η ηπιότερη, αντιδραστικού τύπου ατυπία των ουροθηλιακών κυττάρων, με τα μικρά πυρήνια και τα πυρηνικά ή κυτταροπλασματικά κυστίδια, έρχεται σε αντίθεση με αυτήν του ουροθηλιακού καρκινώματος, με πλειόμορφα υπερχρωματικά κύτταρα με σαφή κακοήθη χαρακτήρα.



Εικόνες 20-22: Αρ:

Ψευδοκαρκινωματώδης υπερπλασία με επιφανειακά εντοπιζόμενες ψευδοδιθητικές φωλεές και συνοδό οίδημα στρώματος με αιμορραγία και φλεγμονή, και σε βαθύτερες θέσεις διατεταμένα τριχοειδή με εναπόθεση ινικής τόσο ενδαγγειακά όσο και στο χόριο.

Δε και κάτω: Ομοίως (74).



Εικόνες 23-25: Αρ: Φωλεές ουροθηλιακών κυττάρων που χαρακτηριστικά περιβρογχίζουν διατεταμένα αγγεία.

Λε: Υπερπλασία ουροθηλιακών κυττάρων με ήπια έως μέτρια πυρηνική πλειομορφία και πυρήνια.

Κάτω: Πλακώδης μετάπλαση εστιακά (72, 74, 76).

Συγγραφείς επισημαίνουν ωστόσο την παγίδα της αυτόματης απόδοσης των ευρημάτων μιας υπερπλαστικής ουροθηλιακής αλλοίωσης επί εδάφους χημειο-/ακτινο-θεραπείας σε ψευδοκαρκινωματώδη υπερπλασία, καθώς οι ασθενείς αυτοί έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αληθούς ουροθηλιακού καρκινώματος σχετιζόμενου με την ληφθείσα θεραπεία, όπως σε περιπτώσεις που προηγήθηκε θεραπεία Ca προστάτου ή Ca ωοθηκών/τραχήλου μήτρας (72). Αντιστρόφως, το αρνητικό ιστορικό χημειο-/ακτινο-θεραπείας δεν θα πρέπει να αποκλείει την διάγνωση ψευδοκαρκινωματώδους υπερπλασίας, καθώς ενοχοποιούνται και ποικίλλοι άλλοι παράγοντες για την ανάπτυξή της, όπως αναφέρθηκε στην αρχή (74).

Κεφάλαιο 4^ο Ανασκόπηση καλοήθων νεοπλασματικών αλλοιώσεων.

4.1 Ανεστραμμένο θήλωμα (inverted urothelial papilloma-IUP).

Πρωτοπεριγράφηκε από τον Αυστριακό Pashkis το 1927 ως ‘πολυποειδές αδένωμα/αδενωματοειδής πολύποδας’ και ακολούθησαν από άλλους συγγραφείς οι ονομασίες ‘αδενο-ουροθηλίωμα’ και ‘αδένωμα Brunh’. Ο όρος ανεστραμμένο θήλωμα δόθηκε από τους Potts και Hirst το 1963. Πιθανολογείται ότι αποτελεί και αυτό, όπως οι προηγούμενες περιγραφείσες αλλοιώσεις, αντιδραστική, υπερπλαστική απάντηση σε ένα (χρόνιο) επιβλαβές φλεγμονώδες ερέθισμα (πχ υποτροπιάζουσα κυστίτιδα) ή αποφρακτικό αίτιο (27). Η HPV λοίμωξη δεν φαίνεται να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα, καθώς ο ιός δεν έχει ανιχνευθεί ανοσοϊστοχημικώς ή με *in situ* υβριδισμό (ISH) ή με PCR, ούτε σε ανεστραμμένα θηλώματα και ομοίως ούτε σε ουροθηλιακά καρκινώματα ανεστραμμένου προτύπου (2, 60, 63). Αντικρουόμενα ήταν τα αποτελέσματα άλλης μελέτης (59), η οποία ωστόσο είχε τον περιορισμό του πολύ μικρού αριθμού δειγμάτων. Επιπλέον, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της υπερέκφρασης του p16 και της παρουσίας HPV λοίμωξης, σε αντίθεση με την παρατηρούμενη στο επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας (60). Η συσχέτιση με το κάπνισμα και άλλους καρκινογόνους παράγοντες που έχουν αναφέρει ορισμένοι συγγραφείς δεν έχει διερευνηθεί σε βάθος.

Είναι ασύνηθες καλόηθες νεόπλασμα (~1-2% των ουροθηλιακών νεοπλασιών), κυρίως μονήρες, διαστάσεων 0,5-8εκ (συνήθως <3εκ), σε άρρενες (έως και 9:1 αναλογία) ασθενείς μέσης ηλικίας 60-70 ετών [εξαιρετικά σπάνια εμφανίζεται σε παιδιά και εφήβους (45, 50)] και μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε κατά μήκος της επενδύμενης από ουροθήλιο οδού, που συμπεριφέρεται ως ενιαία παθοφυσιολογική μονάδα. Ειδικότερα, με σειρά μειούμενης συχνότητας, έχει περιγραφεί στην ουροδόχο κύστη (κυρίως στην περιοχή τριγώνου-αυχένα και στα πλάγια τοιχώματα), στην ουρήθρα (συνήθως στην προστατική μοίρα), στον ουρητήρα και την νεφρική πύελο. Η συχνότητα εντόπισης στον ουρητήρα θεωρείται διπλάσια αυτής στην νεφρική πύελο, κατά μερικούς

συγγραφείς (24, 56). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση (50) ότι η μεγαλύτερη συχνότητα εντόπισης στο τρίγωνο, τον αυχένα της ουροδόχου, την πύελο και τον ουρητήρα ενδεχομένως εξηγείται από την μεσοδερμική πρέλευση του ουροθηλίου σε αυτές τις περιοχές, ενώ το λοιπό επιθήλιο της ουροδόχου προέρχεται από το ενδόδερμα.

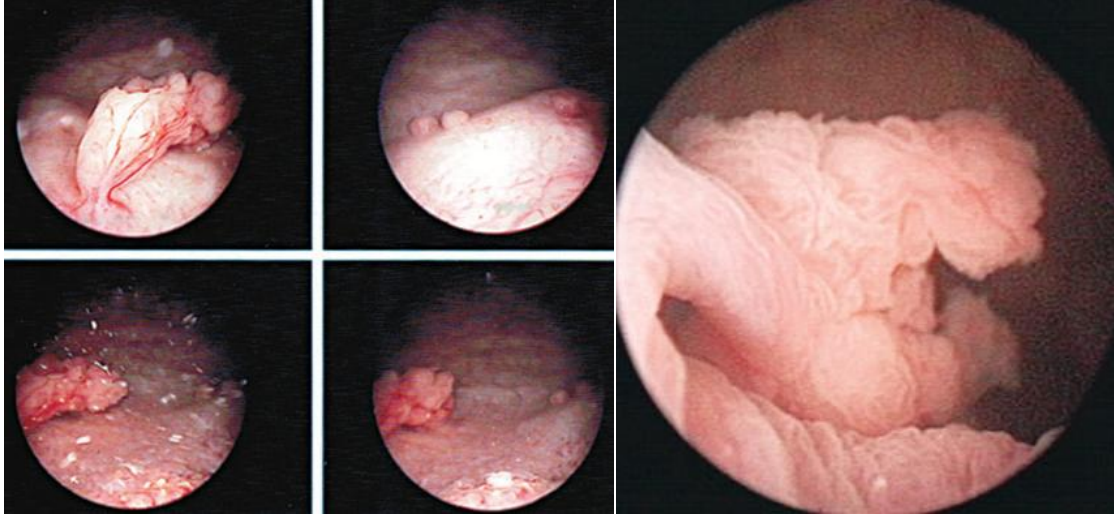
Σπανίως εμφανίζονται σε πολλαπλές ταυτόχρονα θέσεις [έως ~8% κατά ορισμένους συγγραφείς (53, 81)] και σπανίως υποτροπιάζουν (1-7%) κατόπιν πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης. Οι λίγες περιπτώσεις υποτροπής που έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά σχετίζονται πιθανότατα με ατελή αρχική εξαίρεση, ιδίως σε περιπτώσεις μικρού μεγέθους θηλωμάτων. Επίσης, ορισμένοι συγγραφείς συσχετίζουν τα αναφερόμενα αυξημένα ποσοστά υποτροπής με εφαρμογή ανακριβών διαγνωστικών κριτηρίων, καθώς με τα αυστηρά κριτήρια που πρότεινε ο Amin με συνεργάτες, το ποσοστό ανέρχεται στο 1% (κριτήρια στον πίνακα/εικόνα 30 παρακάτω).

Αν και είχε υποτεθεί σε παλαιότερες μελέτες, το ανεστραμμένο θήλωμα δεν θεωρείται πρόδρομη του καρκινώματος αλλοίωση και η ταυτόχρονη ή μετάχρονη παρουσία ουροθηλιακού καρκινώματος θεωρείται μάλλον συμπτωματική, κατ' αναλογία με τις αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεις που αναλύθηκαν προηγουμένως. Ορισμένες μελέτες περί μετάχρονης ανάπτυξης καρκινώματος, δεν αναφέρουν σαφώς την αρχική εντόπιση του ανεστραμμένου θηλώματος και την εντόπιση του μεταγενέστερου καρκινώματος, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (13). Από τις εργασίες άλλων συγγραφέων, το ποσοστό ~1,5% μεταγενέστερου καρκινώματος, αν και μηδαμινό, εξακολουθεί να είναι αρκετά υψηλότερο από την επίπτωση του ουροθηλιακού καρκινώματος στον γενικό πληθυσμό (12). Αξιοσημείωτο είναι επίσης, σύμφωνα με συγγραφείς, ότι η συνύπαρξη με ουροθηλιακό καρκίνωμα τείνει να εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ανεστραμμένα θηλώματα του ανωτέρου ουροποιητικού, συγκριτικά με του κατωτέρου (24, 50, 56). Το ενδεχόμενο αυτό θεωρείται μάλιστα πιθανότερο σε βλάβες >2εκ.

Από τα ανωτέρω γίνεται κατανοητή η εξής σύσταση: η ανεύρεση ανεστραμμένου θηλώματος με οποιαδήποτε εντόπιση, θα πρέπει να κινητοποιεί τον θεράποντα για ενδοσκοπικό έλεγχο του συνόλου του ουροποιητικού, προς διάγνωση τυχόν συνυπάρχουσας καλοήθους ή κακοήθους αλλοίωσης.

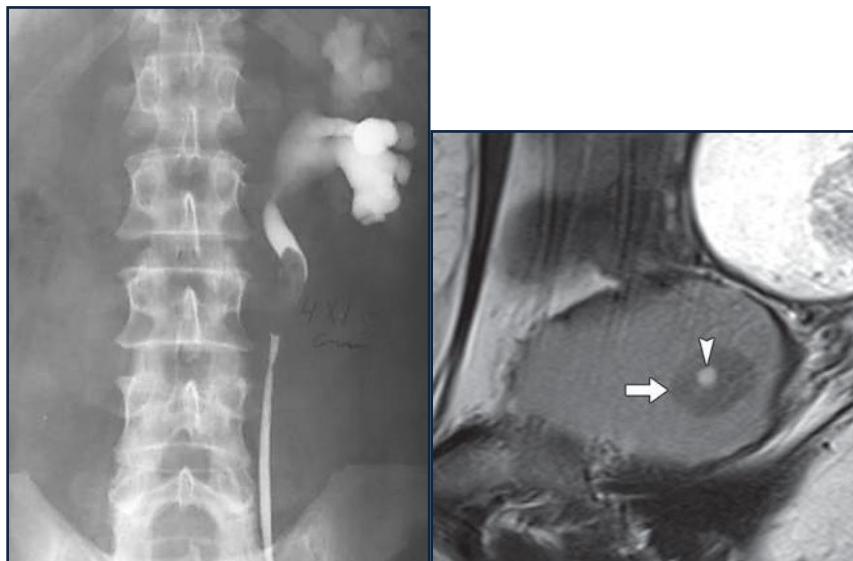
Κλινικώς, συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η μακροσκοπική αιματουρία. Επίσης έχουν αναφερθεί ερεθιστικού και αποφρακτικού τύπου συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού (δυσουρικά ενοχλήματα, επίσχεση ούρων κτλ) κολικοειδές άλγος της περιοχής των νεφρών, αίσθημα δυσφορίας υπογαστρίου κά (12). Επί εντοπίσεως στο ανώτερο ουροποιητικό έχει αναφερθεί υδροουρητηρονέφρωση (28). Υπάρχουν και περιπτώσεις ασυμπτωματικές, στις οποίες το θήλωμα ανευρέθηκε τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο για άλλη αιτία, όπως σε περιπτώσεις καλοήθους υπερπλασίας ή αδenoκαρκινώματος προστάτη αδένου. Αυτές αφορούν συνήθως εντόπιση στην ουρήθρα και όχι στην ουροδόχο κύστη, όπου ένα ανεστραμμένο θήλωμα είναι σχεδόν πάντα συμπτωματικό (11). Ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν εντονότερα αποφρακτικά συμπτώματα κατώτερου ουροποιητικού και μεγαλύτερο μέγεθος προστάτη επί εντόπισης του θηλώματος στον αυχένα της κύστης (51). Η υψηλή αναλογία αρρένων/θηλέων ασθενών εικάζεται ότι δεν συνιστά αληθές βιολογικό γνώρισμα του ανεστραμμένου θηλώματος, αντιθέτως οφείλεται στο γεγονός ότι οι άρρενες ασθενείς απευθύνονται συχνότερα από ό,τι οι γυναίκες σε ουρολόγο για εκτίμηση και συνεπώς ένα ποσοστό των γυναικών ασθενών παραμένουν αδιάγνωστες (36).

Στην **κυστεοσκόπηση** έχουν πολυποειδή εμφάνιση, είτε επίπεδη είτε μισχωτή, με οζώδη ή λεία βλεννογονική επιφάνεια, χωρίς λάχνες ή θηλώδεις προσεκβολές (το τελευταίο με ελάχιστες αναφερόμενες εξαιρέσεις). Κατά την απεικόνιση υπό αξονικό τομογράφο και ενδοφλέβια/ανιούσα ουρογραφία, εμφανίζονται ως ελλείμματα πλήρωσης. Τα συμπτώματα προσέλευσης και η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί, συνεπώς, να παραπλανήσουν προς την κατεύθυνση του καρκινώματος.



Εικόνες 26-27: Κυστεοσκοπική εικόνα ανεστραμμένων θηλωμάτων με μισχωτή, πολυποειδή όψη (10, 12).

Η τυπική MRI απεικόνιση του ανεστραμμένου θηλώματος της ουροδόχου είναι ως μίας πολυποειδούς αλλοίωσης με ομαλή, μη θηλώδη επιφάνεια και λεπτό βραχύ μίσχο περιβαλλόμενο από ούρα (54). Περιστασιακά αναγνωρίζονται κυστικές περιοχές με αυξημένη ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες.



Εικόνες 28-29: **Αρ:** ανεστραμμένο θήλωμα ουρητήρα: ενδοφλέβια ουρογραφία με έλλειμμα πλήρωσης στο εγγύς τμήμα του (αρ) ουρητήρα και μετρίου βαθμού υδροουρητηρονέφρωση στο ύψος του ελλείμματος (57). **Δε:** ανεστραμμένο θήλωμα ουροδόχου κύστης: MRI εικόνα οβελιαίας τομής με T2 ακολουθία. Το θήλωμα (βέλος) εμφανίζει μικρή υποστρόγγυλη κυστική περιοχή (κορυφή βέλους) με υψηλή ένταση σήματος (54).

Ιστολογικός, σαφώς περιγεγραμμένες, διαφόρου μεγέθους φωλεές και συνηθέστερα λεπτές, ομοιογενούς πάχους αναστομούμενες χορδές πάχους 5-10 ουροθηλιακών κυττάρων, χωρίς διθητική παρυφή και αρχιτεκτονική ή κυτταρολογική ατυπία, αναπτύσσονται ενδοφυτικά εντός του χορίου εν μέσω χαλαρού ινώδους στρώματος, με φυσιολογικό, υπερπλαστικό ή επιπεδωμένο επιφανειακό ουροθήλιο και σε ελάχιστες αναφερόμενες περιπτώσεις συνοδό **εξωφυτική συνιστώσα**. Το εστιακό εξωφυτικό θηλώδες στοιχείο θεωρείται εξαιρετικά σπάνιο (11), οπότε και η βιολογική του συμπεριφορά δεν έχει εκτιμηθεί σε βάθος. Πρέπει παρά ταύτα να λαμβάνεται υπ' όψιν, προς αποφυγήν εσφαλμένης διάγνωσης χαμηλόβαθμου ανεστραμμένου ουροθηλιακού καρκινώματος. Αναλυτικότερα περιγράφονται, εξορμώμενες από την ενδοφυτική συνιστώσα, επιμήκεις και βραχύτερες θηλώδεις προσεκβολές επενδύμενες από ουροθήλιο πάχους 3-8 κυττάρων, καλυπτόμενες από μια συνεχή ή ασυνεχή στιβάδα ομπρελοειδών κυττάρων. Δεν παρατηρείται κυτταρολογική ατυπία ούτε μιτώσεις στις θηλές, ομοίως δηλαδή με τις θηλές ενός εξωφυτικού θηλώματος. Βιβλιογραφικά το εξωφυτικό στοιχείο αντιστοιχούσε στο 15-20% του όγκου.

Προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια ανεστραμμένου ουροθηλιακού θηλώματος:	
1.	Ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης.
2.	Λεία επιφάνεια καλυπτόμενη από ώριμο ουροθήλιο.
3.	Ομοιογενής μορφολογία επιθηλιακών κυττάρων.
4.	Τυπική αρχιτεκτονική διάταξη αποτελούμενη από δίκτυο δοκίδων και ομαλού περιγράμματος φωλεές.
5.	Απουσία μιτώσεων ή ελάχιστες μιτώσεις.
6.	Πιθανοί μικροκυστικοί σχηματισμοί.
7.	Πιθανή μη κερατινοποιούμενη πλακώδης μετάπλαση.
8.	Απουσία εξωφυτικής συνιστώσας.
9.	Απουσία διήθησης.

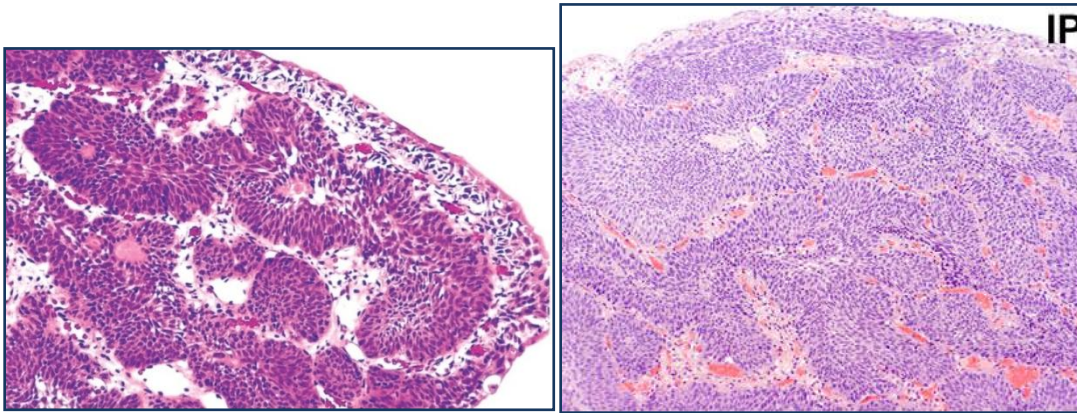
Εικόνα 30: Αυστηρά ιστολογικά κριτήρια ανεστραμμένου θηλώματος, όπως προτάθηκαν από τον Amin και συνεργάτες το 1997 (14).

Η τυχόν υπάρχουσα κυτταρολογική **ατυπία** θεωρείται αποδεκτή στο ανεστραμμένο θηλώμα μόνο όταν είναι ήπια και εστιακό εύρημα (<5%), με σπάνιες μιτώσεις και εξαιρετικά χαμηλό δείκτη πολλαπλασιασμού ki67 (7, 24, 83). Βιβλιογραφικά αναφέρονται λίγες περιπτώσεις με αυξημένο ki67 και έκφραση p53, η αυξημένη αυτή έκφραση ωστόσο δεν εντοπιζόταν απαραίτητα στις άτυπες περιοχές (42). Σε ανεστραμμένα θηλώματα με ατυπία επίσης αναγνωρίζονται ενίοτε εκφυλιστικά (συμπλαστικά) πολυλοβωτά/πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, προβάλλοντα πυρήνια, αδρή χρωματίνη με ακανόνιστο περίγραμμα πυρήνα, αυξημένη πυρηνοπλάσματική αναλογία, άτυπα πλακώδη μορφολογικά χαρακτηριστικά με εστιακή δυσπλασία και εστιακή ουροθηλιακή δυσπλασία που προσεγγίζει το in situ καρκίνωμα (7, 10, 22, 42, 85). Άλλες αναφερόμενες περιπτώσεις ανεστραμμένου θηλώματος με ατυπία πιθανότατα αφορούν σε εσφαλμένη κατηγοριοποίηση IUNLMP ή καρκινώματος, που αναλύονται στη συνέχεια (29).

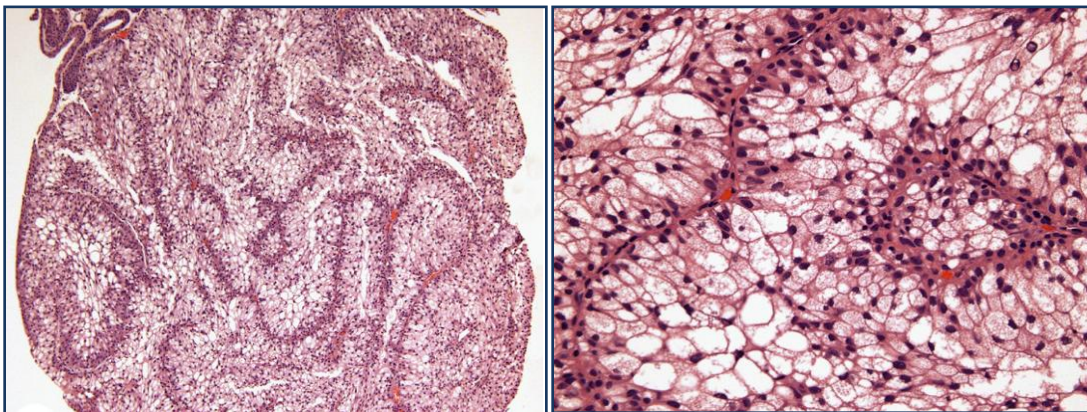
Πρόσθετο τυπικό, επίσης, εύρημα είναι η κεντρική στροβιλώδης - ατρακτοκυτταρική μορφολογία και περιφερική πασαλοειδής διάταξη των ουροθηλιακών κυττάρων στις φωλεές. Οι μιτώσεις είναι σπάνιες και περιορίζονται στην βασική στιβάδα ή, πιο επιεικώς, στο κατώτερο ήμισυ του πάχους του ουροθηλίου. Δεν παρατηρείται (συνήθως) ινώδης αντίδραση στρώματος ή αξιοσημείωτη φλεγμονή, δεδομένου ότι πρόκειται για εγκολπώσεις του ουροθηλίου και όχι διήθηση. Το στρώμα μπορεί να εμφανίζει υαλοειδοποίηση.

Βιβλιογραφικά αναφέρονται και ανεστραμμένα θηλώματα με φυσαλιδώδες/**αφρώδες κυτταρόπλασμα**, εστιακά ή διάχυτα, με τα αφρώδη κύτταρα αναμεμιγμένα με τα συνήθη ουροθηλιακά κύτταρα του θηλώματος (21). Δεδομένου ότι ο έλεγχος με τις ιστοχημικές χρώσεις PAS, PAS-D και βλεννοκαρμίνη στα κύτταρα αυτά απέβη αρνητικός, θεωρείται ότι πρόκειται για υδρωπική εκφύλιση τους, συσσώρευση λιπιδίων ή, πιο απλά, κενά κυτταροπλασματικά κυστίδια. Επειδή αυτό το εύρημα είναι ασύνηθες, μπορεί να αποτελέσει διαγνωστική παγίδα προς εσφαλμένη διάγνωση ουροθηλιακού καρκινώματος (29), διαυγοκυτταρικού υποτύπου ή μη. Πιο συγκεκριμένα, η πιο διατεταμένη εμφάνιση των κυττάρων λόγω του φυσαλιδώδους κυτταροπλάσματος, αλλοιώνει την τυπική αρχιτεκτονική του ανεστραμμένου θηλώματος δίνοντας μια πιο 'συγχωνευμένη'

εντύπωση σε χαμηλή μεγέθυνση και μιμούμενη το συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης του ουροθηλιακού καρκινώματος. Επιπρόσθετα, τα αναμειγμένα εντός των τυπικών ουροθηλιακών κυττάρων αφρώδη κύτταρα μπορεί να δώσουν μια ψευδή αίσθηση απώλειας κυτταρικού προσανατολισμού, που παρατηρείται στις κακοήθεις αλλοιώσεις.



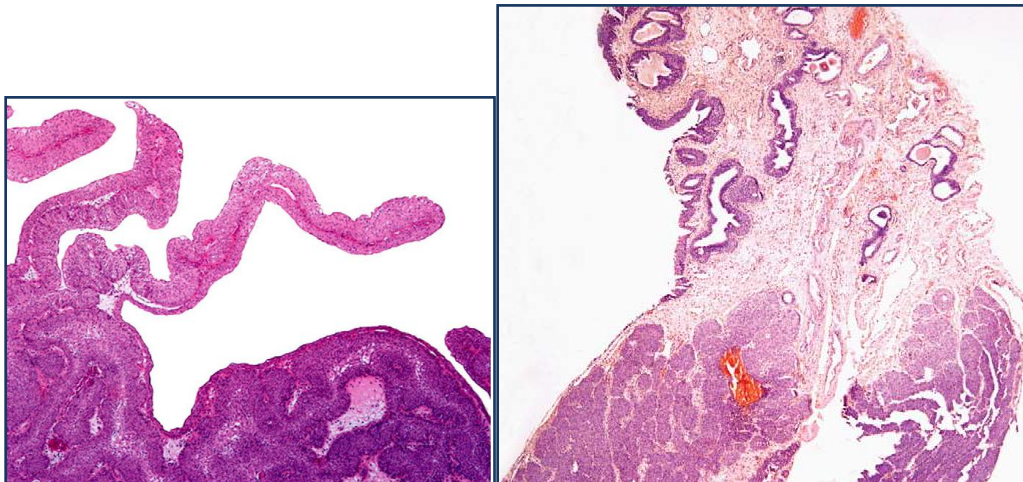
Εικόνες 31-32: Ανεστραμμένο θήλωμα: εγκολπωμένες φολεές κι χορδές ουροθηλίου εντός του χορίου (1, 37).



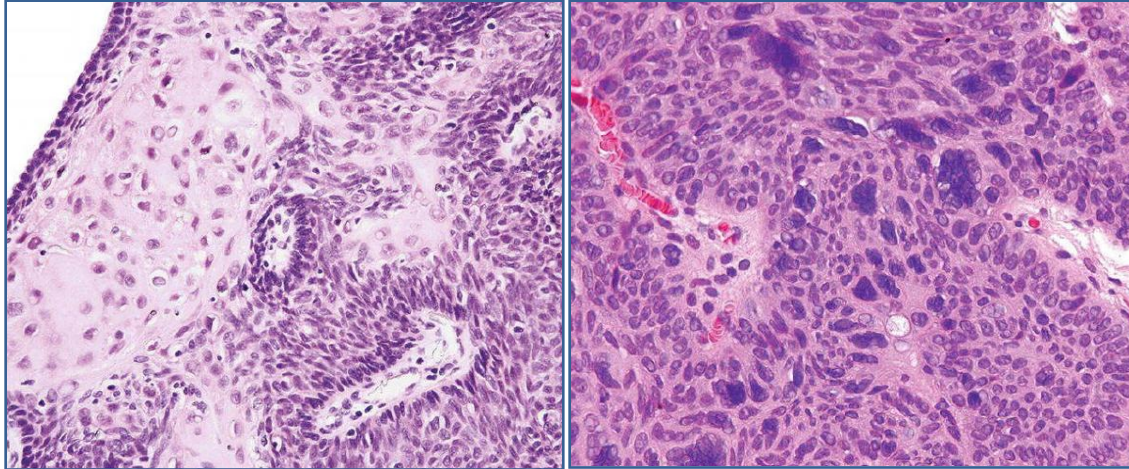
Εικόνες 33-34: Ανεστραμμένο θήλωμα με παχυσμένες, ευρείες αναστομούμενες χορδές αποτελούμενες από κύτταρα με αφρώδες/φουσαλιδώδες κυτταρόπλασμα (21).

Ενίοτε μερικές φολεές κυστικοποιούνται κεντρικά και διατείνονται ή σχηματίζουν αληθείς αδενικούς αυλούς με βλεννοπαραγωγό, κυβοειδές ή και πλακωδώς μεταπλασθέν επιθήλιο (22) και ηωσινόφιλο περιεχόμενο, θετικό σε βλεννοκαρμίνη. Επιπλέον αναφέρονται σπάνιες περιπτώσεις με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση (7). Ο

σχηματισμός μικροκύστεων πιθανότατα αποτελεί αποτέλεσμα κυτταρικής νέκρωσης εντός του 'πυρήνα' των δοκίδων (7). Έχει αναφερθεί ότι η κυστική αλλαγή μπορεί να είναι τόσο εκτεταμένη ώστε να προκύπτει ένα ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης, που μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική δυσκολία (9). Στο ανωτέρω εύρημα στηρίχτηκε η παλαιότερη διάκριση (Kunze, 1983) των ανεστραμμένων ουροθηλιακών θηλωμάτων σε αδενικού (όμοιου με ανθηρά αδενική κυστίτιδα) και δοκιδώδους υποτύπου, που ωστόσο δεν έτυχε ευρείας αποδοχής. Ειδικότερα, είχε θεωρηθεί ότι επρόκειτο για δύο διαφορετικά ιστογενετικά πρότυπα, με τον δοκιδώδη τύπο να αναπτύσσεται σε έδαφος πολυεστιακής υπερπλασίας της βασικής στιβάδας ουροθηλιακών κυττάρων και τον αδενικό τύπο να προκύπτει από νεοπλασματική μετατροπή φωλεών von Brunn αναπτυσσόμενων στην ενδιάμεση στιβάδα των ουροθηλιακών κυττάρων (7, 27, 56), μέσω μιας πολυσταδιακής διαδικασίας κυστικής εκφύλισης, ψεδοαδενικής μετάπλασης και κυστικής/αδενικής κυστίτιδας. Από τα παραπάνω μορφολογικά χαρακτηριστικά γίνεται κατανοητό γιατί το ανεστραμμένο θήλωμα μπορεί να ομοιάζει με ανθηρές φωλεές Von Brunn ή κυστική/αδενική/θηλώδη κυστίτιδα. Επίσης, ιστολογικό μίμο συνιστά η φωλεώδης (εμφωλεασμένη) ποικιλία του ουροθηλιακού καρκινώματος. Στην περιοχή της προστατικής ουρήθρας, τυχόν ουροθηλιακή μετάπλαση των προστατικών αδενίων μπορεί, εφ'όσον είναι εκτεταμένη, επίσης να μιμηθεί ανεστραμμένη ουροθηλιακή αλλοίωση (22).



Εικόνες 35-36: **Αρ:** επιμήκεις θηλώδεις προσεκβολές εξορμώμενες από την ενδοφυτική συνιστώσα ενός ανεστραμμένου θηλώματος. **Δε:** ανεστραμμένο θήλωμα προστατικής ουρήθρας σε παρασκευάσμα διουρηθρικής προστατεκτομής (11, 22).



Εικόνες 37-38: Ανεστραμμένα ουροθηλιακά θηλώματα με εστιακή άτυπη πλακώδη μετάπλαση (**αρ**) και με παρουσία εκφυλιστικού τύπου πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων (**δε**) (40).

Ανοσοφαινοτυπικά, βάσει παλαιότερης μελέτης (19), τα ανευπλοϊδικά και διπλοϊδικά ανεστραμμένα ουροθηλιακά θηλώματα δεν διαφέρουν μεταξύ τους ούτε ιστολογικώς, ούτε ανοσοϊστοχημικώς στην έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού ki67 (συνήθως <1%) ή της πρωτεΐνης p53, ούτε ως προς την βιολογική τους συμπεριφορά. Το ανεστραμμένο θήλωμα επίσης είναι τυπικά αρνητικό στην κυττοκερατίνη CK20. Ορισμένα ανεστραμμένα θηλώματα με εστιακή ατυπία εκφράζουν p53, που τον καθιστά μη αξιόπιστο δείκτη στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ ανεστραμμένου θηλώματος και καρκινώματος. Ορισμένα θηλώματα εκφράζουν επιπλέον κυττοκερατίνη CK7, ιδίως όταν περιέχουν αφρώδη κύτταρα. Η έκφραση CK7 σε συνδυασμό με την απουσία έκφρασης των ιστοχημικών χρώσεων PAS, PAS-D και βλεννοκαρμίνης, ευνοούν τη διάγνωση ανεστραμμένου θηλώματος με αφρώδη κύτταρα έναντι του ουροθηλιακού καρκινώματος διαυγοκυτταρικού υποτύπου (29).

Θεραπευτικώς και ανάλογα με το μέγεθος και την εντόπιση της αλλοίωσης, μπορεί να γίνει διουρηθρική εκτομή κατά την κυστεο-/ουρητηροσκόπηση με καυτηριασμό της κοίτης του θηλώματος (3), ή, πιο παραδοσιακά και επιθετικά, νεφροουρητηρεκτομή, μερική ουρητηρεκτομή ή μερική κυστεκτομή (26). Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στον ενδοσκοπικό εξοπλισμό (εύκαμπτα ουρητηροπυελοσκόπια) και τεχνικές επιτρέπει πλέον

την ευρεία χρήση τους τόσο στη διάγνωση, όσο και στη θεραπεία και παρακολούθηση των ανεστραμμένων θηλωμάτων.

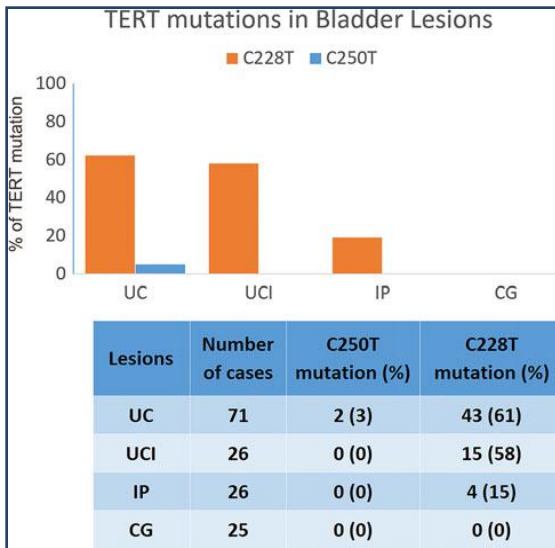
Υπάρχει μια μικρή ασυμφωνία απόψεων μεταξύ συγγραφέων σχετικά με το **πρωτόκολλο** μετεγχειρητικής **παρακολούθησης** των ασθενών με ανεστραμμένα θηλώματα. Δεδομένου ότι η πιθανότητα εμφάνισης μεταγενέστερου καρκινώματος είναι, όπως προαναφέρθηκε, μεγαλύτερη από του γενικού πληθυσμού, αλλά της τάξης του 1,5%, είναι γενικώς αποδεκτός ένας απεικονιστικός και ενδοσκοπικός έλεγχος λιγότερο επιθετικός από αυτόν για το χαμηλόβαθμο ουροθηλιακό καρκίνωμα. Συγκεκριμένα, μερικοί συγγραφείς προτείνουν κυστεοσκόπηση και U/S έλεγχο ανά εξάμηνο για τα πρώτα 2-4 έτη και εν συνεχεία ανά έτος (24, 10). Κατά άλλους, η συνεχής παρακολούθηση κρίνεται μη αναγκαία, υπό τις προϋποθέσεις ότι: α) έχουν προηγουμένως εφαρμοσθεί αυστηρά διαγνωστικά κριτήρια του ανεστραμμένου θηλώματος, β) η αλλοίωση έχει εκταμεί ολικώς και γ) δεν καταγράφονται προηγούμενες ή σύγχρονες ουροθηλιακές κακοήθειες στον ασθενή (13). Στην περίπτωση αυτή, προτείνεται κυστεοσκόπηση το πρώτο έτος, για να επιβεβαιωθεί το πλήρες της εξαίρεσης, και εν συνεχεία μόνο επί υποτροπής συμπτωμάτων, συνήθως αιματουρίας. Ο τακτικός ενδοσκοπικός έλεγχος του ανωτέρου ουροποιητικού, κατόπιν εκτομής ανεστραμμένου θηλώματος της ουροδόχου κύστης, δεν θεωρείται απαραίτητος (3). Η κυτταρολογική ούρων δεν έχει ιδιαίτερη θέση στην παρακολούθηση των ασθενών (όπως ούτε και στην διάγνωση), δεδομένου ότι το καλυπτικό του ανεστραμμένου θηλώματος ουροθήλιο είναι φυσιολογικό.

Όσον αφορά το **μοριακό προφίλ** του ανεστραμμένου θηλώματος, από μελέτες φαίνεται να αποτελεί μονοκλωνικό, συνήθως διπλοϊδικό νεόπλασμα προερχόμενο από ένα προγονικό κύτταρο (7). Απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) ανευρίσκεται σε μικρό ποσοστό, ομοίως με το φυσιολογικό ουροθήλιο (43). Το ανεστραμμένο θήλωμα περιλαμβάνει διαφορετικά μοριακά συμβάντα από τα ουροθηλιακά καρκινώματα, ενδοφυτικού προτύπου ή μη, που συχνά φέρουν μεταλλάξεις του μεταγραφικού εκκινητή TERT (telomerase reverse transcriptase) ή των FGFR3 (υποδοχέα αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών), TP53, RB1 ή άλλων γονιδίων εμπλεκόμενων στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης (30). Από μελέτη του Lott και συνεργατών (7, 80), ποσοστό 45% των

ανεστραμμένων θηλωμάτων εμφάνισαν σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου του FGFR3, αν και ένα υποσύνολο αυτών των μεταλλάξεων ήταν σιωπηλές, ενώ σε κανένα δεν παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις του TP53. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με την υπόθεση του διαφορετικού μοριακού υποβάθρου μεταξύ χαμηλόβαθμων και υψηλόβαθμων, διηθητικών ουροθηλιακών καρκινωμάτων, όπως προαναφέρθηκε στα μονοπάτια καρκινογένεσης στην ενότητα 1.3.

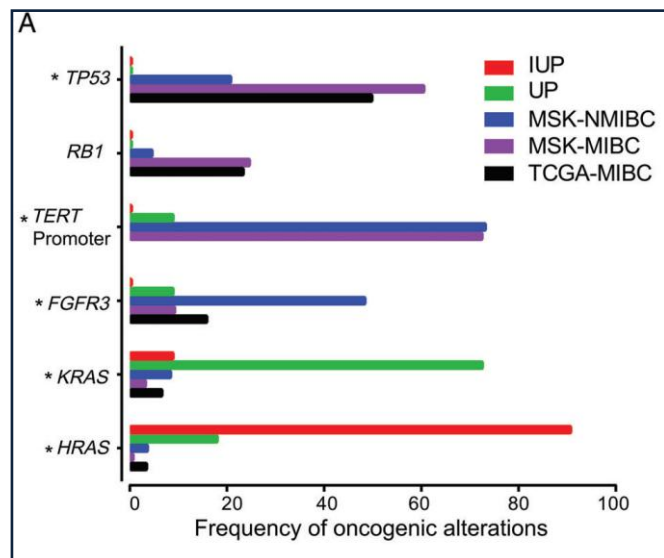
Είναι ενδιαφέρον ότι μεταλλάξεις του TERT ανευρίσκονται περίπου στο 70% των ουροθηλιακών καρκινωμάτων, ανεξαρτήτως εντόπισης (1), εύρημα συμβατό με την υπόθεση ότι αποτελεί πρώιμο γενετικό συμβάν της ανάπτυξης ποικιλίας νεοπλασμάτων. Βάσει ευρημάτων ορισμένων συγγραφέων, TERT μεταλλάξεις ανευρίσκονται επίσης σε ποσοστό 15% των ανεστραμμένων θηλωμάτων, συχνότερα σε γυναίκες (1), εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με νεότερη μελέτη (30). Στην συγκεκριμένη έχουν παρατηρηθεί, μέσω αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS-next generation sequencing) συχνές μεταλλάξεις που ενεργοποιούν την **σηματοδοτική οδό RAS**, και ειδικότερα μεταλλάξεις του ογκογονιδίου **HRAS**, απ'όπου συμπεραίνεται ότι αυτό το ενδοκυττάριο μονοπάτι πιθανότατα εμπλέκεται στην παθογένεση των ανεστραμμένων ουροθηλιακών θηλωμάτων (2). KRAS και HRAS μεταλλάξεις εμφανίζονται ομοίως συχνά στα εξωφυτικά θηλώματα.

Η ανάλυση των μοριακών αυτών αλλαγών μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις διαγνωστικής ασυμφωνίας λόγω αλληλοεπικαλυπτόμενης μορφολογίας, για την ορθή διάκριση του ανεστραμμένου θηλώματος από τις λοιπές ανεστραμμένες αλλοιώσεις - νεοπλασίες (καρκίνωμα, κυστίτιδα ή φωλεές von Brunn), ιδίως σε περιπτώσεις με προηγούμενο ιστορικό ουροθηλιακού καρκινώματος.



Εικόνα 39: Ποσοστά TERT μεταλλάξεων σε ουροθηλιακές αλλοιώσεις της ουροδόχου κύστης. (UC: ουροθηλιακό καρκίνωμα, UCI: ουροθηλιακό καρκίνωμα με ανεστραμμένο πρότυπο, IP: ανεστραμμένο θήλωμα CG: αδενική κυστίτις) (1)

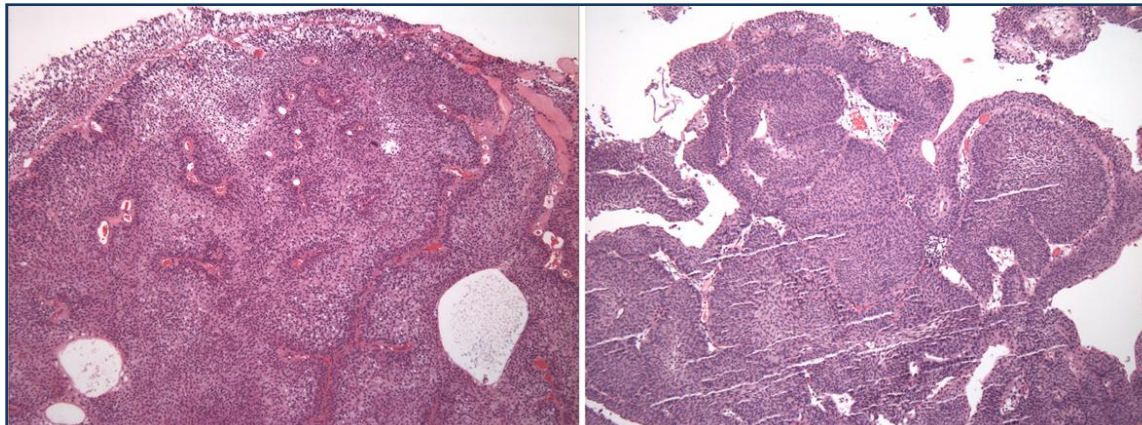
Εικόνα 40: Γενωμική σύγκριση ογκογόνων αλλοιώσεων μεταξύ του ανεστραμμένου ουροθηλιακού θηλώματος (IUP), του ουροθηλιακού θηλώματος (UP), του μη μυοδιηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος (NMIBC) και του μυοδιηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος (MIBC). (30)



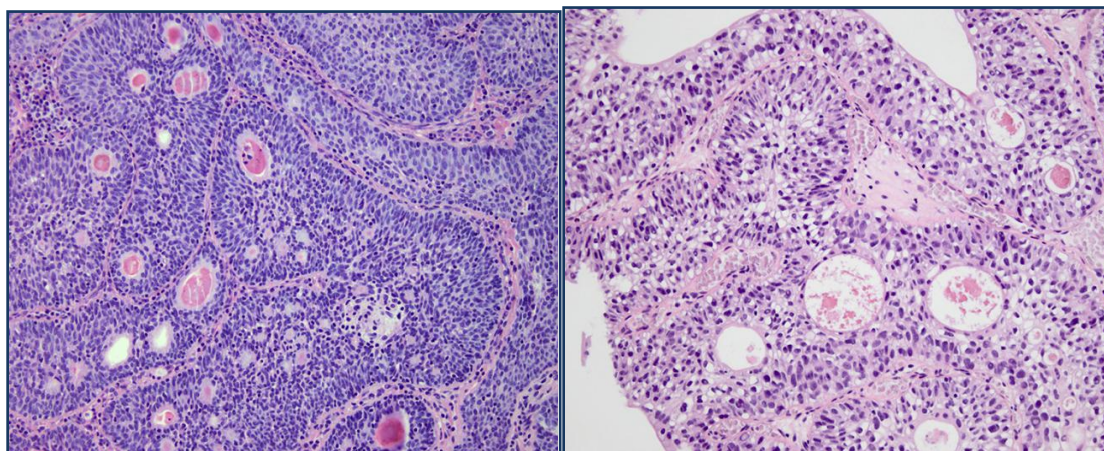
4.2 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού (inverted papillary urothelial neoplasm of low malignant potential-IPUNLMP).

Όπως σημειώθηκε και σε προηγούμενη ενότητα (2.1), δεν γίνεται διακριτή αναφορά του IPUNLMP στο βιβλίο της WHO. Μελετητές θεωρούν τον όρο ‘ανεστραμμένο PUNLMP’ κατάλληλο, όταν πρόκειται για ενδοφυτική ουροθηλιακή αλλοίωση, με σαφή πάχυνση του ουροθηλίου και χωρίς αρχιτεκτονική ή κυτταρολογική ατυπία. Έχει προταθεί από συγγραφείς η ονοματολογία IUNLMP (inverted urothelial neoplasm of low malignant potential) για τις (σπάνιες) περιπτώσεις που το πρότυπο ανάπτυξης είναι αμιγώς ανεστραμμένο και η θηλώδης συνιστώσα απουσιάζει.

Αναλυτικότερα, σε αντιδιαστολή με το ανεστραμμένο θήλωμα, το ανεστραμμένο PUNLMP εμφανίζει **ιστολογικώς** ευρείες (πάχους >10 κυτάρων) και αποστρογγυλεμένες χορδές και φωλεές ουροθηλιακών κυττάρων με διατήρηση (συνήθως) πολικότητας, χωρίς αρχιτεκτονική ή κυτταρολογική ατυπία (ή έστω ελάχιστη) και με σπάνιες μιτώσεις, που ενίοτε σχηματίζουν οζώδεις/βολβώδεις συμπαγείς προσεκβολές με απωστική παρυφή. Συχνά παρατηρούνται σύνθετες, ακανόνιστες αναστομούμενες δοκίδες και ενίοτε κυτταροβρίθεια και χαμηλή συνεκτικότητα των ουροθηλιακών κυττάρων. Επίσης απουσιάζουν η κεντρική στροβιλώδης μορφολογία και περιφερική πασαλοειδής διάταξη των ουροθηλιακών κυττάρων, που παρατηρούνται τυπικά στο ανεστραμμένο θήλωμα (15), ή κατά άλλους ερευνητές, απαντώνται σε μικρότερο ποσοστό (25). Ενίοτε αναγνωρίζονται κύτταρα με διαυγές φυσαλιδώδες κυτταρόπλασμα, ομοίως με το ανεστραμμένο θήλωμα, ή πυρηνικές εντομές. Το συνοδό εξωφυτικό στοιχείο είναι συνήθως ο κανόνας, ενώ στο ανεστραμμένο θήλωμα αποτελεί την εξαίρεση (21). Ευρήματα όπως η απόπτωση ή η ενδοαυλική νέκρωση ανευρίσκονται πολύ λιγότερο συχνά (25).



Εικόνες 41-42: Ανεστραμμένο PUNLMP: ευρείες και αποστρογγυλεμένες χορδές και φολιές ομοιόμορφων κυττάρων, χωρίς κεντρική στροβιλώδη μορφολογία ή περιφερική πασαλοειδή διάταξη. (15)



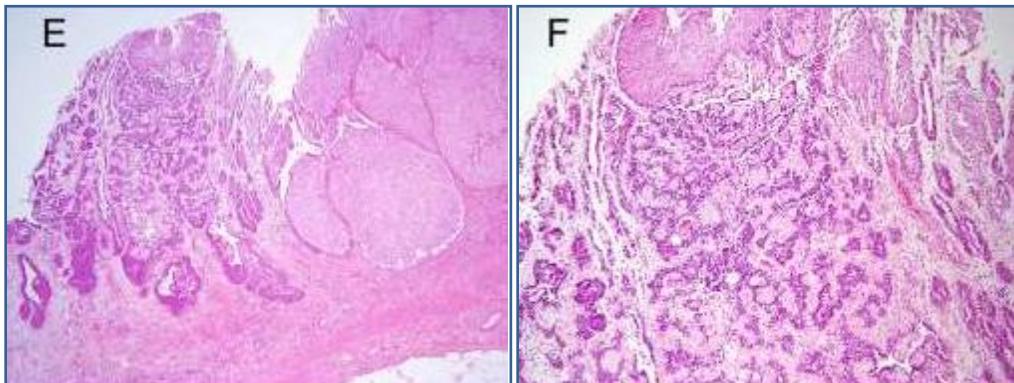
Εικόνες 43-44: Ανεστραμμένο PUNLMP: παχυσμένες ουροθηλιακές δοκίδες με διατήρηση πολικότητας, ήπια ατυπία και κατά θέσεις διαυγές κυτταρόπλασμα (δεξιά) (25).

Σε μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών, ασθενών με ανεστραμμένο PUNLMP, βάσει μελέτης δεν σημειώθηκε υποτροπή ή πρόοδος νόσου. Είναι αναγκαία περισσότερα δεδομένα για τον καθορισμό της βιολογικής συμπεριφοράς και τον κατάλληλο χειρισμό αυτών των αλλοιώσεων.

Ο Wobker και συνεργάτες (62) περιέγραψαν μια ενδοσκοπικώς πολυποειδή/δίκην επηρμένων πλακών οντότητα με αποκλειστική εντόπιση στην νεφρική πύελο και τον εγγύς ουρητήρα, την οποία ονόμασαν ‘πολυποειδή ουροθηλιακή εξεργασία με

ανεστραμμένο πρότυπο' (polyroid urothelial proliferation with inverted growth pattern - PUTIP) (34), με μορφολογικά χαρακτηριστικά υβριδικά μεταξύ ενός πλήρως ανεστραμμένου PUNLMP, του ανεστραμμένου θηλώματος και των ανθρών φωλεών von Brunn. Το PUTIP μπορεί να εμφανίζει μια διακριτή συνιστώσα ανεστραμμένου θηλώματος με πυκνά υαλοειδοποιούμενο κολλαγονώδες στρώμα, χωρίς όμως τις τυπικές λεπτές αναστομούμενες δοκίδες του ανεστραμμένου θηλώματος. Δεν παρατηρήθηκε κυτταρολογική ατυπία.

Τα PUTIP της μελέτης δεν εμφάνιζαν μικροδορυφορική αστάθεια (MSI), έφεραν όμως μεταλλάξεις του TERT, οπότε, δεδομένου ότι οι μεταλλάξεις αυτές δεν ανευρίσκονται με μεγάλη συχνότητα σε καλοήθεις ουροθηλιακές αλλοιώσεις, θεωρήθηκε από τους συγγραφείς ότι η οντότητα αυτή πιθανώς να εντάσσεται στο φάσμα των χαμηλόβαθμων ουροθηλιακών καρκινωμάτων.



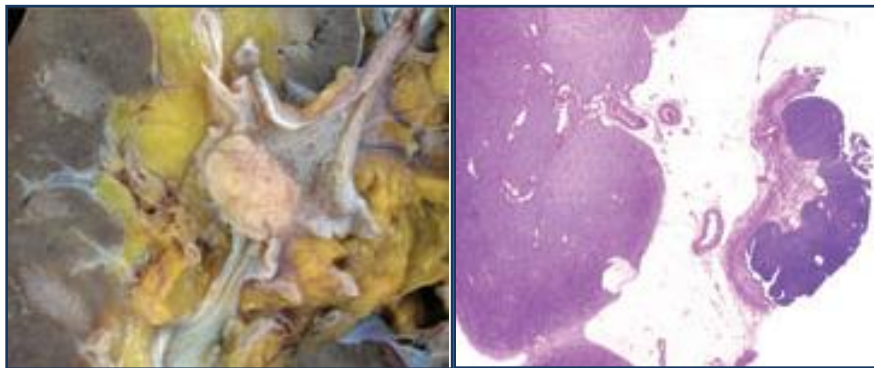
Εικόνες 45-46: **Αρ:** PUTIP με περιοχές όμοιες με ανεστραμμένο θήλωμα (αριστερό τμήμα) και περιοχές όμοιες με ανεστραμμένο PUNLMP (δεξιό τμήμα). **Δε:** Κολλαγονώδες στρώμα εντός της περιοχής που ομοιάζει με ανεστραμμένο θήλωμα (62).

Κεφάλαιο 5^ο Ανασκόπηση κακοήθων νεοπλασματικών αλλοιώσεων.

5.1 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα χαμηλόβαθμης κακοήθειας, μη διηθητικό (inverted papillary urothelial carcinoma, low grade, non-invasive).

Πρωτοπεριγράφηκε από τον Amin και συνεργάτες το 1997 και είναι σπάνιος υπότυπος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το βιβλίο της WHO δεν περιλαμβάνει στους υποτύπους του ουροθηλιακού καρκινώματος το ανεστραμμένο πρότυπο, πλην της αναφοράς στον εμφωλεασμένο υπότυπο. Προτεινόμενος όρος από συγγραφείς είναι αυτός της ‘ανεστραμμένης υποποικιλίας’ (inverted variant). Προϋπόθεση για να δοθεί αυτός ο χαρακτηρισμός είναι το ανεστραμμένο πρότυπο να αποτελεί τουλάχιστον το 25% του συνολικού όγκου του ουροθηλιακού καρκινώματος (36).

Η κλινική και **ενδοσκοπική** εικόνα είναι, όπως προειπώθηκε, παρόμοια με του ανεστραμμένου θηλώματος. Κατά άλλους μελετητές, υπάρχουν ορισμένες διαφορές στην ενδοσκοπική εμφάνιση. Κατά την κυστεοσκόπηση, το ανεστραμμένο μη διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα τυπικά αποτελείται από πολλαπλές αλλοιώσεις με ευρεία βάση, ανθοκραμβοειδή εμφάνιση και σχετικώς οδοντωτή επιφάνεια (16).



Εικόνες 47-48: Μακροσκοπική (αρ) και μικροσκοπική (δε) εικόνα ανεστραμμένου ουροθηλιακού καρκινώματος περιοχής νεφρικής πυέλου (7).

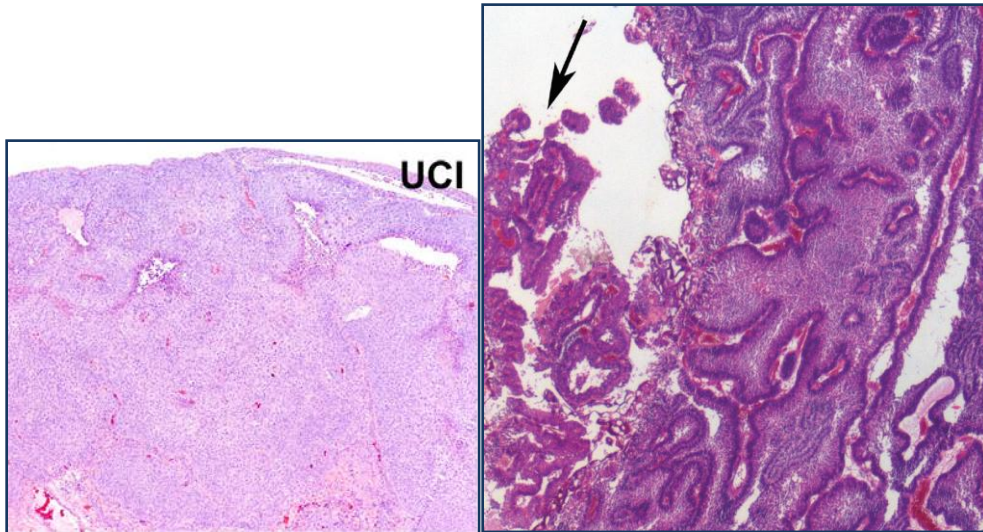
Ιστολογικός, η διάκριση μεταξύ ανεστραμμένου θηλώματος (με ή χωρίς ατυπία), PUNLMP και ουροθηλιακού καρκινώματος μπορεί να αποδειχθεί έως και εξαιρετικής δυσκολίας, λόγω αλληλοεπικαλυπτόμενης μορφολογίας, δεδομένου ότι έως και 25% των ουροθηλιακών καρκινωμάτων εμφανίζουν ενδοφυτικό πρότυπο. Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι έως και 27% των ανεστραμμένων θηλωμάτων διαγιγνώσκονται εσφαλμένα ως καρκινώματα (29). Επιπρόσθετη δυσκολία αποτελεί το γεγονός ότι ορισμένα καρκινώματα περιέχουν ‘UIP-like’ περιοχές με λεπτές δοκίδες και φωλεές ομαλού περιγράμματος, στενά αναμεμιγμένες με τις πιο τυπικές περιοχές καρκινώματος (83).

Characteristic	Inverted urothelial papilloma	Urothelial carcinoma with inverted growth
Surface	Smooth, domed shaped, usually intact cytologically normal	Usually exophytic papillary lesions present
Growth pattern	Endophytic, expansive, sharply delineated, anastomosing cords and trabeculae	Endophytic, lesional circumscription variable
Cytologic features	Orderly polarized cells, some with spindling and palisading at the periphery; no significant atypia, mitoses rare	Variable, nuclear pleomorphism and atypia present Maturation, spindling or palisading minimal to absent
Immunohistochemistry	Low p53 expression and Ki-67 proliferation index	Variable, usually high p53 and Ki-67 proliferation index
Molecular analysis	Rare deletions at chromosome 9 or 17, rare FGFR3 mutations, low rate of LOH	Frequent FGFR3 mutation, chromosome 9 and 17 deletions
Biological potential	Benign, rare recurrences*	Recurrences and progression may occur
LOH = loss of heterozygosity. * Rare recurrences related to incomplete excision		

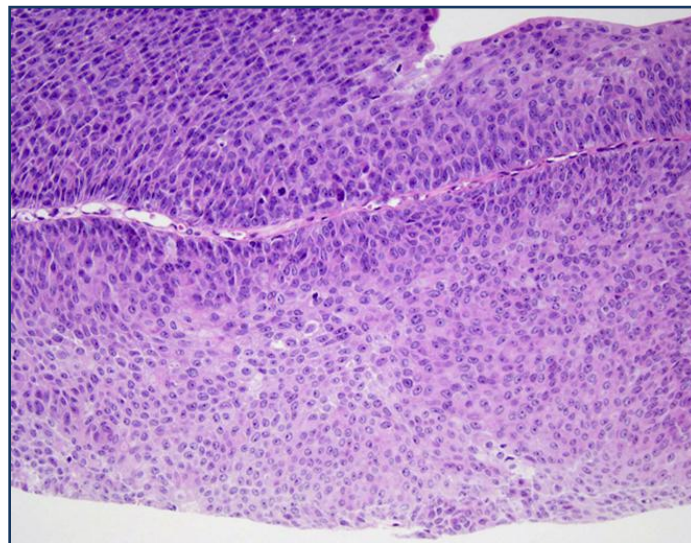
Εικόνα 49: Σύγκριση ιστολογικών, ανοσοφαινοτυπικών και μοριακών ευρημάτων ανεστραμμένου ουροθηλιακού θηλώματος και καρκινώματος (41).

Αναλυτικότερα, το επιφανειακό ουροθήλιο δεν είναι τόσο ομαλό και λείο όπως του ανεστραμμένου θηλώματος, και μπορεί να εμφανίζει πολύ συχνά εξωφυτική συνιστώσα συμβατικού ουροθηλιακού καρκινώματος. Οι διακλαδιζόμενες χορδές και δοκίδες του ενδοφυτικού στοιχείου έχουν ακανόνιστο πάχος, ποικιλία μεγέθους, περιοχές με πιο συμπαγή εμφάνιση και ανώμαλο περίγραμμα. Αναγνωρίζονται γλωσσίδες ουροθηλίου με ομαλή-ακέραη βασική μεμβράνη και απωστική παρυφή εντός του χορίου. Ο βαθμός κυτταροβρίθειας και απώλειας πολικότητας είναι μεγαλύτερος του επιτρεπού ενός PUNLMP. Παρατηρούνται κυτταρική ατυπία και απουσία ωρίμανσης, χωρίς ατρακτοκυτταρική μορφολογία ή πασαλοειδή διάταξη, ή έστω σε πολύ μικρότερο

ποσοστό σε σχέση με τα θηλώματα, που αποτελεί τυπικό εύρημα (4). Η κυτταρική ατυπία, μιτωτική δραστηριότητα, η παρουσία απόπτωσης ή ενδοαυλικής νέκρωσης δεν αποδείχθηκαν ωστόσο στατιστικώς σημαντικές, σύμφωνα με ερευνητές, ώστε να βοηθήσουν στην διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμου καρκινώματος και νεοπλάσματος χαμηλού κακοήθους δυναμικού (25).



Εικόνες 50-51: **Αρ:** ουροθηλιακό καρκίνωμα ανεστραμμένου προτύπου (1). **Δε:** μη διηθητικό χαμηλόβαθμο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα ανεστραμμένου προτύπου (μικρή εξωφυτική συνιστώσα στο βέλος) (23).



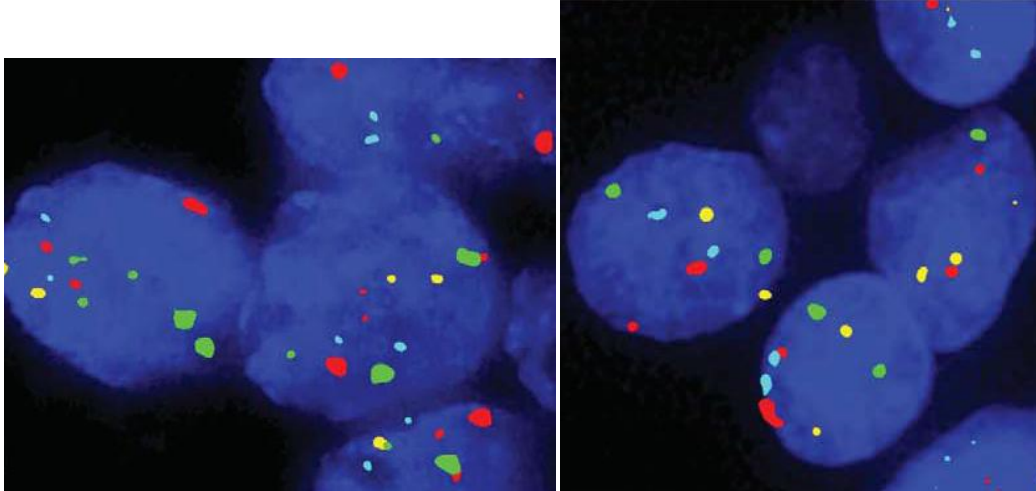
Εικόνα 52: Χαμηλόβαθμο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα ανεστραμμένου προτύπου: πυρηνική ατυπία μεγαλύτερη του IPUNLMP, απώλεια προσανατολισμού των κυττάρων και μιτωτική δραστηριότητα (25).

Δομές όμοιες με φωλεών Von Brunn και αδενικής κυστίτιδας, που μπορεί να εμφανίζονται μαζί με ένα ανεστραμμένο θήλωμα, απουσιάζουν στο χαμηλόβαθμο ανεστραμμένο καρκίνωμα και βοηθούν στην μεταξύ τους διάκριση.

Ως προς το **ανοσοϊστοχημικό προφίλ**, σε γενικές γραμμές η έκφραση του p53, του ki67 και HER2 είναι χαμηλή στο φυσιολογικό ουροθήλιο και τα χαμηλόβαθμα ουροθηλιακά καρκινώματα, και αυξάνεται σε σχέση με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας (16). Κατά ορισμένους ερευνητές, το ποσοστό έκφρασης του p53 δεν διαφέρει στατιστικώς σημαντικά μεταξύ θηλωμάτων και καρκινωμάτων, και ενδεχομένως η σχέση αυτή να χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Επίσης στα καρκινώματα αναφέρεται αυξημένη έκφραση κυτταροκερατίνης CK20 και κυτταροπλασματική έκφραση κυκλίνης D1. Η CK20 φυσιολογικά εκφράζεται μόνο στα επιφανειακά ομπρελοειδή κύτταρα, ενώ στο καρκίνωμα σε όλο το πάχος των ουροθηλιακών κυττάρων. Οι παραπάνω δείκτες γίνονται ιδιαίτερα χρήσιμοι σε δυσχερείς περιπτώσεις, για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (χαμηλόβαθμου) καρκινώματος. Συγγραφείς (4) αναφέρουν περιπτώσεις μη διηθητικού χαμηλόβαθμου ουροθηλιακού καρκινώματος, p53, ki67 και CK20 αρνητικού, στο οποίο η διάκριση από ανεστραμμένο θήλωμα επετεύχθη μέσω θετικού φθορίζοντος *in situ* υβριδισμού (FISH).

Ειδικότερα, με την τεχνική ανιχνεύθηκε ανευπλοΐδια στα χρωμοσώματα 3, 7, και 17 καθώς και απώλεια της περιοχής 9p21, που περιέχει τον αναστολέα κυκλινοεξαρτώμενης κίνησης CDKN2A. Τα συμβάντα αυτά παρατηρήθηκαν στο 72% των ουροθηλιακών καρκινωμάτων ανεστραμμένου προτύπου της μελέτης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σε κανένα από τα ανεστραμμένα ουροθηλιακά θηλώματα, ένα επιπλέον στοιχείο προς επιβεβαίωση της πεποίθησης ότι τα ανεστραμμένα ουροθηλιακά θηλώματα και καρκινώματα αναδύονται μέσω διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και μεταγενέστερη μελέτη (64). Δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων του υβριδισμού και του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας των νεοπλασματικών κυττάρων. Εκτός του FISH, προτείνεται η χρήση και άλλων τεχνολογιών μέτρησης του περιεχομένου σε DNA, όπως η κυτταρομετρία ροής και η ανάλυση εικόνας (*image analysis*), για την διάκριση διπλοϊδικών ανεστραμμένων

θηλωμάτων από υψηλότερου ιστολογικού βαθμού κακοήθειας ανευπλοϊδικά ουροθηλιακά καρκινώματα.



Εικόνες 53-54 : **Αρ:** FISH ουροθηλιακού καρκινώματος ανεστραμμένου προτύπου με ενίσχυση των χρωμοσωμάτων 3(ερυθρά σήμανση) και 7(πράσινη σήμανση). **Δε:** Τυπικό ανεστραμμένο θήλωμα με φυσιολογικό διπλοϊδικό αριθμό των χρωμοσωμάτων 3(ερυθρά σήμανση), 7(πράσινη σήμανση), 17(κυανή σήμανση) και 9(κίτρινη σήμανση) (4).

Τα ανεστραμμένα χαμηλόβαθμα θηλώδη ουροθηλιακά καρκινώματα, παρ'ότι μη διηθητικά, χαρακτηρίζονται από μεγάλο ποσοστό υποτροπών, που καθιστούν αναγκαία την παρακολούθηση των ασθενών με κυστεοσκόπηση εφ'όρου ζωής. Αν και δεν έχουν καθοριστεί με σαφήνεια παράμετροι που αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής, βιβλιογραφικά αναφέρονται το άρρεν φύλο, το μεγάλο μέγεθος όγκου και πολλαπλές εντοπίσεις αυτού καθώς και συχνότητα υποτροπών >1 ανά έτος.

Συγγραφείς που μελέτησαν χαμηλόβαθμα ουροθηλιακά καρκινώματα της ουροδόχου κύστεως με εξωφυτικό και ενδοφυτικό πρότυπο, συμπέραναν ότι οι περιπτώσεις με ανεστραμμένο πρότυπο εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό υποτροπών, μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη υποτροπή καθώς και λιγότερα επεισόδια υποτροπών συνολικά (23). Δεν παρατηρήθηκε υποτροπή στα καρκινώματα με ενδοφυτικό πρότυπο >80%. Συνεπώς, το μη διηθητικό χαμηλόβαθμο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου δείχνει να έχει ευμενέστερη κλινική πορεία όταν εμφανίζει οποιοδήποτε ποσοστό ανεστραμμένου προτύπου και μάλιστα ιδίως όταν είναι αμιγώς ενδοφυτικό.

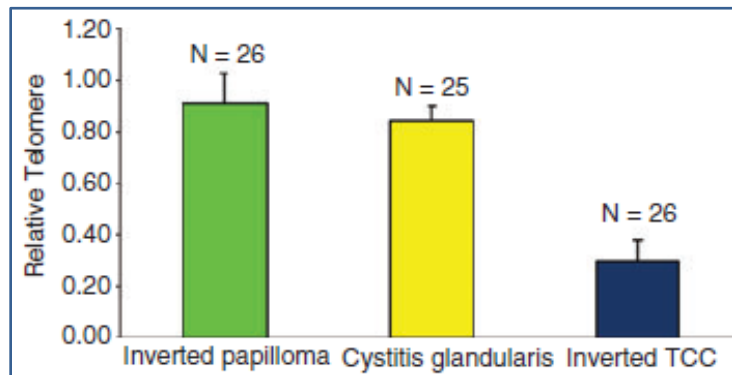
Ωστόσο, λόγω του μικρού μεγέθους της μελέτης, η διαφορά δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική. Η αναφορά του ποσοστού της ενδοφυτικής συνιστώσας στην ιστολογική έκθεση θα μπορούσε επομένως να ληφθεί υπ' όψιν στον μακροπρόθεσμο χειρισμό των ασθενών.

Ως προς την **μοριακά/γονιδιακά συμβάντα**, σε μελέτη ουροθηλιακών καρκινωμάτων της ουροδόχου με άλλοτε μεγαλύτερο ή μικρότερο ποσοστό ενδοφυτικού προτύπου, αναγνωρίστηκε με PCR ανάλυση η ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) στο 26,5% (34). MSI μάλιστα παρατηρήθηκε με αυξημένη συχνότητα (65,7% των μελετηθέντων Ca) σε ανεστραμμένα ουροθηλιακά καρκινώματα του ανωτέρου ουροποιητικού, σύμφωνα με άλλη μελέτη (61).

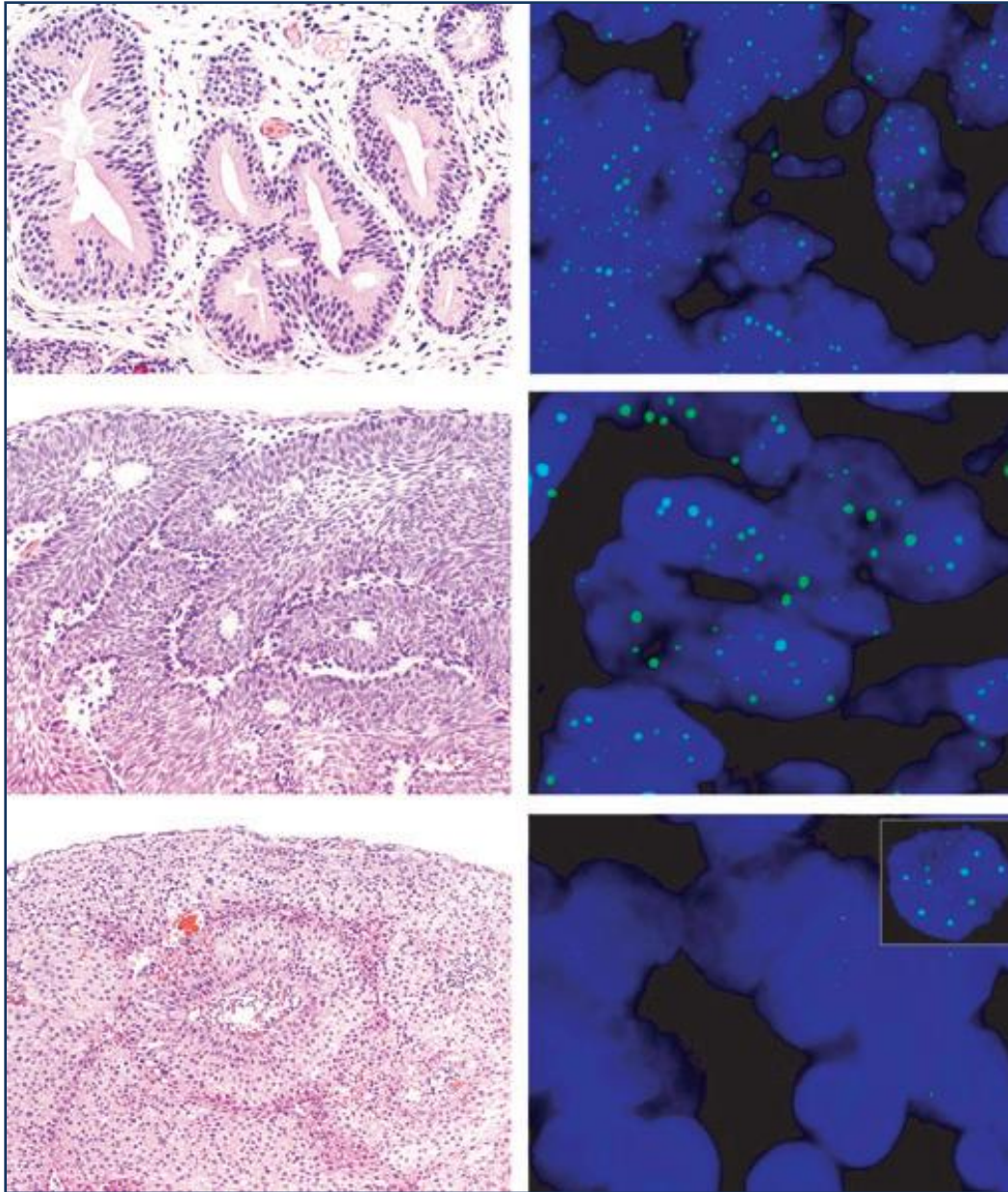
Δεδομένης της ισχυρής συσχέτισης μεταξύ **MSI** και ενδοφυτικού προτύπου, σε ασθενείς με ανεστραμμένα ουροθηλιακά καρκινώματα του ανωτέρου ουροποιητικού, κρίνεται ίσως σκόπιμος ο έλεγχος μικροδορυφορικής αστάθειας, με ανοσοϊστοχημεία ή PCR ανάλυση προς ανίχνευση συνδρόμου Lynch, κατ'αντιστοιχία με την τρέχουσα πρακτική σε καρκινώματα ενδομητρίου και παχέος εντέρου με συμβατά ιστολογικά ευρήματα.

Επίσης, έχουν αναφερθεί μεταλλάξεις του μεταγραφικού εκκινητή TERT σε ποσοστό ~60% (οι συχνότερες γενετικές μεταλλάξεις στο ουροθηλιακό Ca). Για τον λόγο αυτό, είχε προταθεί από ορισμένους συγγραφείς ο έλεγχος για ανίχνευση της μετάλλαξης στα ούρα ασθενών ως πληθυσμιακός έλεγχος ρουτίνας (1). Άλλα μοριακά συμβάντα που παρατηρούνται συχνά στο ουροθηλιακό καρκίνωμα, αλλά σπανίως στο ανεστραμμένο θήλωμα, είναι η ομόζυγη απώλεια της περιοχής 9p21, η απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) σε άλλες θέσεις, οι μεταλλάξεις του FGFR3 που αναφέρθηκαν νωρίτερα (που παρατηρούνται συχνότερα στα χαμηλής κακοηθείας μη διηθητικά καρκινώματα), καθώς και προσθήκες/ενισχύσεις (ή απώλειες/διαγραφές) στα χρωμοσώματα 3, 7 και 17, που αναφέρθηκαν και ανωτέρω στον έλεγχο με FISH (29). Βιβλιογραφικά αναφέρεται ότι ποσοστό έως και 79% των ουροθηλιακών καρκινωμάτων ανεστραμμένου προτύπου φέρουν αυτές τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες (14). Ο McDaniel σημειώνει την παρουσία μεταλλάξεων της σηματοδοτικής οδού Ras (HRAS, KRAS, BRAF) σε ποσοστό 30% των μη διηθητικών ανεστραμμένων ουροθηλιακών καρκινωμάτων που μελετήθηκαν (2).

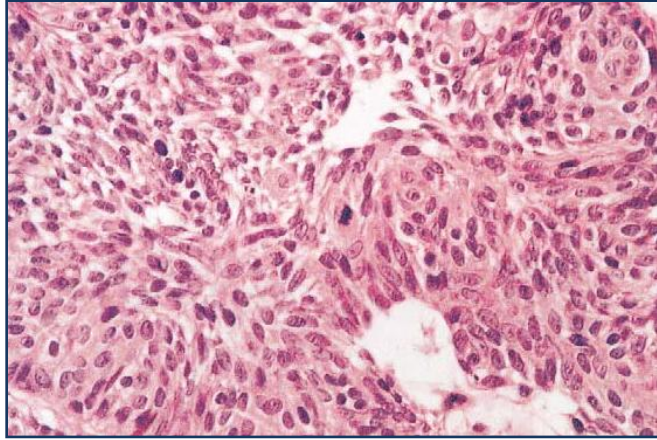
Επιπλέον, ο Williamson και συνεργάτες αναφέρουν στατιστικά σημαντική μείωση του σχετικού μήκους των τελομερών σε ουροθηλιακά καρκινώματα ανεστραμμένου προτύπου συγκριτικά με των ανεστραμμένων θηλωμάτων (29, 33), ένα ακόμη στοιχείο υπέρ των διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών ανάπτυξης των δύο οντοτήτων, και προτείνει την χρήση της FISH ανάλυσης του μήκους των τελομερών ως χρήσιμου βιοδείκτη για την διάκριση ανεστραμμένων ουροθηλιακών θηλωμάτων και καρκινωμάτων. Ειδικότερα, η σχετιζόμενη με το μήκος των τελομερών ένταση σήματος στον έλεγχο με FISH, σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, αφορούσε στο 91% των ανεστραμμένων θηλωμάτων, στο 84% των περιστατικών με αδενική κυστίτιδα και μόλις στο 29% των ανεστραμμένων ουροθηλιακών καρκινωμάτων (33). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο μήκος των τελομερών μεταξύ φυσιολογικού ουροθηλίου, αδενικής κυστίτιδας και ανεστραμμένου θηλώματος.



Εικόνα 55: Σχετικά μήκη τελομερών ανεστραμμένου θηλώματος, αδενικής κυστίτιδας και ουροθηλιακού καρκινώματος ανεστραμμένου προτύπου, μέσω FISH ανάλυσης της έντασης του σήματος των τελομερών (33).



Εικόνα 56: Αδενική κυστίτιδα (**άνω**) και ανεστραμμένο θήλωμα ουροδόχου κύστης (**μέση**), με διατήρηση της έντασης του σήματος των τελομερών στα κύτταρα της εκάστοτε εξεργασίας. Ουροθηλιακό καρκίνωμα ανεστραμμένου προτύπου (**κάτω**) με σημαντική μείωση της έντασης του σήματος των τελομερών στα νεοπλασματικά κύτταρα, συγκριτικά με τον φυσιολογικό μάρτυρα (ένθετο πάνω αριστερά) (33).

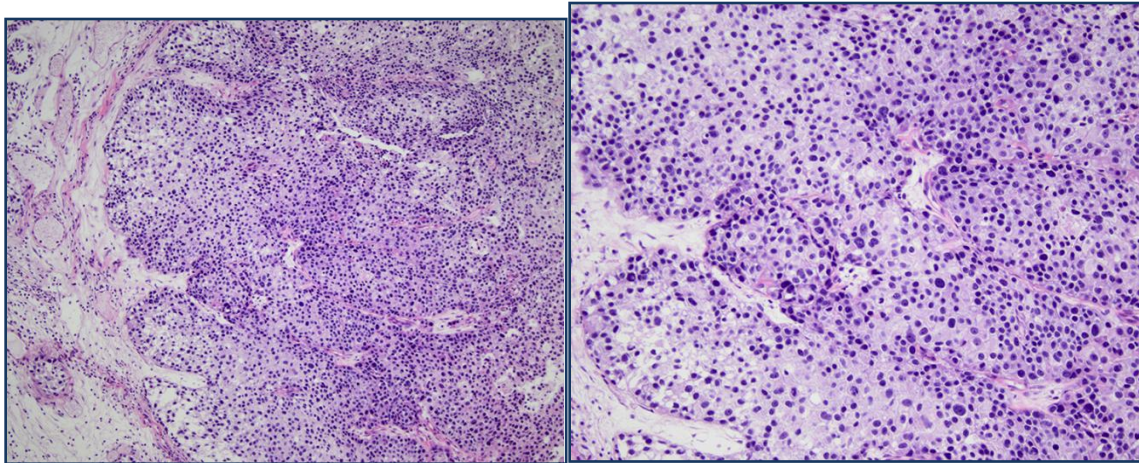


Εικόνα 57: Ανεστραμμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα με κυτταρολογική ατυπία και αξιοσημείωτη μιτωτική δραστηριότητα (16).

Στην παρακολούθηση ασθενών με ιστορικό ουροθηλιακού καρκινώματος για τυχόν υποτροπή, καθώς και για την ανίχνευση πιθανής κακοήθειας σε ασθενείς με αιματουρία, φαίνεται να χρησιμοποιείται όλο και ευρύτερα ο φθορίζων *in situ* υβριδισμός (FISH) σε κυτταρολογικά δείγματα ούρων (4, 64), προς ανίχνευση τυχόν ανευπλοϊδίας στα χρωμοσώματα 3, 7 και 17 καθώς και απώλειας του 9p21.

5.2 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα υψηλόβαθμης κακοήθειας, μη διηθητικό (inverted papillary urothelial carcinoma, high grade, non-invasive).

Ιστολογικώς, ο νεοπλασματικός πληθυσμός εμφανίζει, ομοίως με την προηγούμενη κατηγορία, σύνθετες αναστομούμενες χορδές και υψηλή κυτταροβρίθεια. Παρατηρείται ακόμα μεγαλύτερη απώλεια πολικότητας, κυτταρολογική ατυπία μετρίου-ικανού βαθμού, με πυρηνική πλειομορφία, υπερχρωμασία και πυρήνια, ανομοιογενή κατανομή της χρωματίνης και μιτώσεις, ενίοτε άτυπες, στο ανώτερο ήμισυ του πάχους του ουροθηλίου. Μπορεί να παρατηρούνται επιπλέον ενδοαυλική νέκρωση και απώλεια συνεκτικότητας των νεοπλασματικών κυττάρων. Συχνά υπάρχει θηλώδης εξωφυτική συνιστώσα. Η πασσαλοειδής περιφερική διάταξη και η κεντρική στροβιλώδης μορφολογία απουσιάζουν.

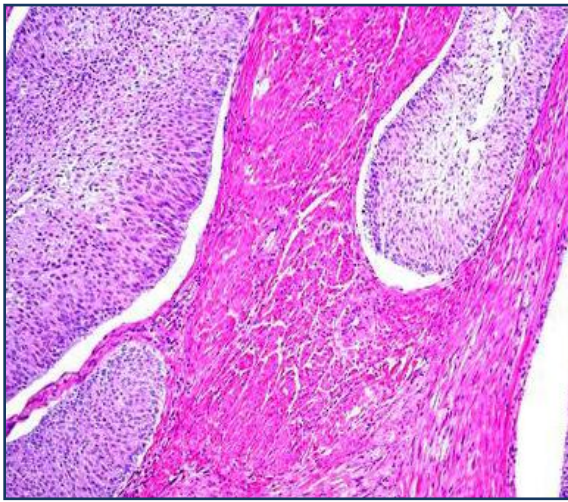
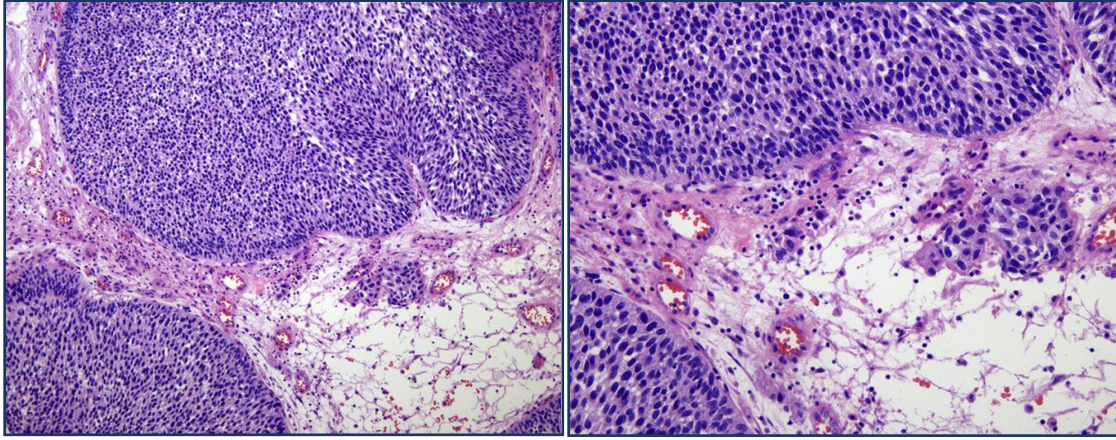


Εικόνες 58-59: Υψηλόβαθμο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα ανεστραμμένου προτύπου: εκσεσημασμένη πυρηνική πολυμορφία με απόπτωση, ενδοαυλική νέκρωση και αρκετές μιτώσεις (25).

5.3 Ανεστραμμένο θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα υψηλόβαθμης κακοήθειας, διηθητικό (inverted papillary urothelial carcinoma, high grade, invasive).

Ομοίως με την προηγούμενη κατηγορία, τα ιστολογικά ευρήματα είναι υψηλού βαθμού κακοήθειας και το πρότυπο ανάπτυξης κυρίως ενδοφυτικό. Αναλυτικότερα, παρατηρούνται εκσεσημασμένη πυρηνική ατυπία, μτώσεις στο ανώτερο ήμισυ του ουροθηλίου, απόπτωση, ενδοαυλική νέκρωση και μετρίου-ικανού βαθμού νεοαγγείωση (υποεπιθηλιακή τριχοειδική υπερπλασία). Συχνά η απόδειξη διήθησης σε αυτήν την κατηγορία είναι ιδιαίτερα δυσχερής ιστολογικά, ιδιαίτερα σε μικρού μεγέθους βιοψίες, κατ' εφαπτομένη ιστολογικές τομές, τεχνητές μορφολογικές αλλοιώσεις (artifacts) θερμικού ή συνθλιπτικού τύπου, ή όταν ο όγκος αναμιγνύεται με λεπτές μυικές δεσμίδες του χορίου (7). Η λύση της συνέχειας ή η απουσία της βασικής μεμβράνης δεν είναι εύκολα διακριτή. Μικρού-ακανονίστου μεγέθους φωλεές με ανώμαλο-οδοντωτό περίγραμμα, αθροίσεις, χορδές ή μεμονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα είναι ενδεικτικά πρώιμου σταδίου διήθησης.

Άλλα ευρήματα είναι η δεσμοπλαστική και ικανού βαθμού φλεγμονώδης αντίδραση του χορίου, που μπορεί να αποκρύπτει ή να καθιστά δυσδιάκριτη την διηθητική παρυφή του όγκου (7), η παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων εντός των κενών της τεχνητής συρρίκνωσης (retraction artifact) και η ανώμαλη/παράδοξη διαφοροποίησή τους (14). Η δεσμοπλαστική αντίδραση απουσιάζει στις μικροδιηθητικές αλλοιώσεις, περίπτωση στην οποία βοηθά ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με κυτταροκερατίνη.



Εικόνες 60-62: Αρ και δε: Ανεστραμμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα διηθητικό: εστίες διήθησης με ακανονίστου σχήματος φωλεές και διάσπαση της βασικής μεμβράνης (25).

Κάτω: Ανεστραμμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα διηθητικό: ευμεγέθεις φωλεές διηθούν εντός του μυϊκού χιτώνα με προέχουσα τεχνητή συρρίκνωση (18).

Η κατηγορία αυτή καρκινώματος εμφανίζει πολύ επιθετική βιολογική συμπεριφορά, με υποτροπές, πρόοδο νόσου και μεταστάσεις. Εδώ εντάσσονται η μικρο-εμφωλεασμένη και μεγαλο-εμφωλεασμένη ποικιλία.

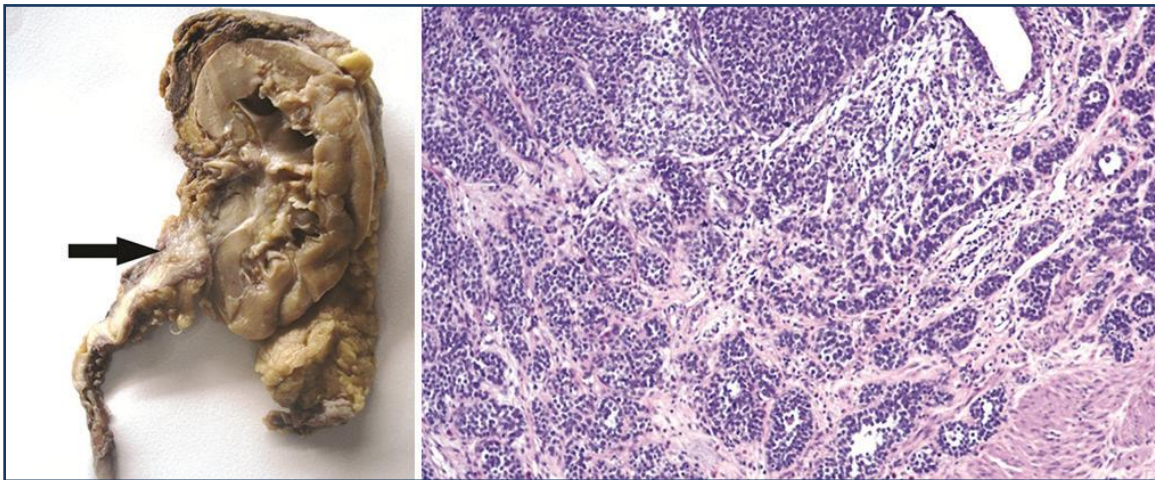
Η σπάνια **(μικρο)εμφωλεασμένη ποικιλία** του διηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος αποτελεί το 0,3-0,8% των διηθητικών ουροθηλιακών καρκινωμάτων, περιγράφηκε αρχικά από τον Stern το 1979 και χαρακτηρίστηκε ως κακόηθες νεόπλασμα το 1989 από τους Talbert και Young. Πρόκειται για πολύ επιθετική ποικιλία με κακή πρόγνωση, που ανευρίσκεται σε άρρενες κυρίως ασθενείς (αναλογία ανδρών-γυναικών ~2,5:1) κατά την 7^η δεκαετία (κατανομή φύλου και ηλικίας όμοια με αυτή του συμβατικού ουροθηλιακού καρκινώματος). **Κλινικώς** εκδηλώνεται με μακροσκοπική αιματουρία, ερεθιστικού ή αποφρακτικού τύπου συμπτώματα ή αίσθημα δυσφορίας υπογαστρίου.

Ενδοσκοπικά μπορεί να εμφανίζει μισχωτή, θηλώδη ή επίπεδη μορφολογία με συμπαγή σύσταση, εικόνα αιμορραγικής/ερυθηματώδους ή και εξελκωμένης εστίας ή ελαφρώς ακανόνιστη επιφάνεια βλεννογόνου, με μέγεθος που κυμαίνεται μεταξύ ~1-10εκ και εντόπιση κυρίως στην ουροδόχο, στην περιοχή του τριγώνου-ουρητηρικών στομιών και αυχένα. Έχουν καταγραφεί και ελάχιστες περιπτώσεις εντόπισης-επέκτασης στον ουρητήρα και την νεφρική πύελο (65, 73, 79). Επί εντόπισης πλησίον των ουρητηρικών στομιών και εντός ουρητήρων έχει αναφερθεί υδρο(ουρητηρο)νέφρωση, ακόμη και αμφοτερόπλευρη (68). Είναι επίσης δυνατόν να μην αναγνωρίζεται καμία αλλοίωση στην κυστεοσκόπηση. Αυτό ενδεχομένως να αντιστοιχεί στις περιπτώσεις παρασκευασμάτων κυστεκτομής με ακανόνιστο, οίδηματώδη βλεννογόνο και διάχυτη, εκσεσημασμένη πάχυνση του τοιχώματος της ουροδόχου, χωρίς εντοπισμένο όγκο (68). Συγγραφείς (83) αναφέρουν ως πιθανή εξήγηση της συχνής εντόπισης του εμφωλεασμένου καρκινώματος στο τρίγωνο, την κυρίαρχη παρουσία των φωλεών von Brunn σε αυτήν την θέση της ουροδόχου και την συχνή ανάπτυξη του καρκινώματος στο έδαφος αυτών. Επιπλέον, αναφέρονται περιπτώσεις πολυεστιακής εντόπισης (46, 69).

Ιστολογικώς, ο όρος ‘φωλεώδης ποικιλία ουροθηλιακού καρκινώματος’ πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1992 από τους Murphy και Deana, για να περιγράψουν συρρέουσες, μικρού-ανωμάλου μεγέθους και ποικίλου σχήματος φωλεές (ή μικροαδενικούς σχηματισμούς) ουροθηλιακών κυττάρων χωρίς ιδιαίτερη αύξηση του πάχους των δοκίδων, χωρίς παρεμβαλλόμενο χόριο, με ακανόνιστη κατανομή ή συνωστισμό/συγχώνευση και εντόπιση σε βαθύτερες μοίρες του χορίου (8, 18). Χαρακτηριστικό αυτού του υποτύπου είναι η ασυνήθης ήπια μορφολογία του που μιμείται καλοήθεις ουροθηλιακές αλλοιώσεις, ακόμη και φωλεές von Brunn, ώστε έχει περιγραφεί ως ‘ψευδοκαλόηθες νεόπλασμα’, αφού στην πραγματικότητα έχει επιθετική βιολογική συμπεριφορά, παρόμοια με του υψηλόβαθμου συμβατικού ουροθηλιακού καρκινώματος. Για τον λόγο αυτό γίνεται ορισμένες φορές εσφαλμένη αρχική διάγνωση καλοήθους αλλοίωσης, πχ ανεστραμμένου ουροθηλιακού θηλώματος (69), ιδίως σε πρώιμο στάδιο ή περιορισμένο βιοπτικό υλικό. Εσφαλμένη διάγνωση μπορεί επίσης να γίνει επί συνύπαρξης με συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα. Ο Wasco (46) αναφέρει

στην μελέτη του ότι 33% των περιπτώσεων εμφωλεσμένου καρκινώματος είχαν αρχικώς ταξινομηθεί ως συμβατικά.

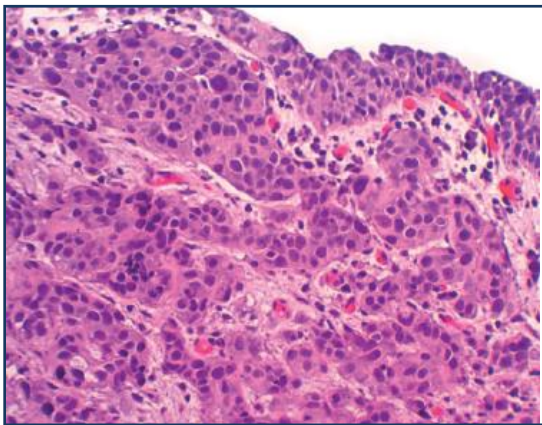
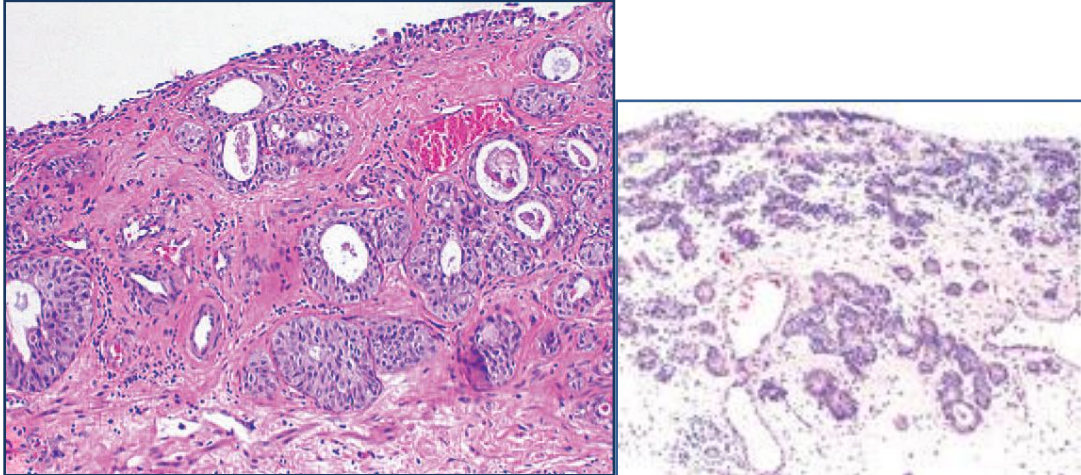
Οι Murphy και Deana διατύπωσαν την υπόθεση ότι η ασυμφωνία μεταξύ ιστολογικών ευρημάτων και βιολογικής συμπεριφοράς του εμφωλεασμένου υποτύπου πιθανώς να οφείλεται σε ιδιαιτερότητες των μηχανισμών απάντησης του ξενιστή στο ογκογόνο ερέθισμα, τέτοιες ώστε να έχει μεν τη δυνατότητα να επιφέρει διαφοροποίηση στον νεοπλασματικό πληθυσμό, χωρίς ωστόσο να μπορεί να ελέγξει την διηθητική του επέκταση.



Εικόνες 63-64: Αρ: Παρασκεύασμα νεφροουρητηρεκτομής (αρ) με παρουσία λευκόφαιου όγκου εντός της πύελου και ουρητήρα. **Δε:** Η μικροσκοπική εξέταση του όγκου ανέδειξε εμφωλεασμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα, ορμώμενο από το επιφανειακό ουροθήλιο της νεφρικής πύελου με εκτεταμένη διήθηση χορίου και μυϊκού χιτώνα (65).

Σε **εν τω βάθει θέσεις** του νεοπλάσματος, παρατηρούνται (εκτρωτικοί) σωληνώδεις αυλοί, συνήθως άνευ περιεχομένου ή σπανιότερα με νεκρωτικά ράκη ή PAS-D(+) υλικό (68), μικρού μεγέθους πυρήνες χωρίς ατυπία, και ταυτόχρονα σταθερό εύρημα αποτελεί η παρουσία εστιακά σαφώς αναπλαστικών κυττάρων με ευμεγέθεις πυρήνες, παχυσμένη χρωματίνη ή και πυρήνιο, που διηθούν εντός του μυϊκού χιτώνα [βαθμός κυτταρικής ατυπίας και αναπλασίας ανάλογος του βάθους διήθησης (68)]. Οι μικροκυστικοί σχηματισμοί και σωλήνια είναι μορφολογικώς παρόμοιοι με τους παρατηρούμενους στο

μικροκυστικό ουροθηλιακό καρκίνωμα και το καρκίνωμα με μικρούς σωληνώδεις σχηματισμούς (90). Μπορεί να παρατηρηθεί εστιακά τεχνητή συρρίκνωση (retraction artifact), ενώ η μιτωτική δραστηριότητα είναι ήπια. Το περιβάλλον στρώμα σύμφωνα με συγγραφείς (47, 85) ποικίλλει από πυκνό και κολλαγονώδες-δεσμοπλαστικό έως χαλαρό, μυξοειδές και οιδηματώδες.

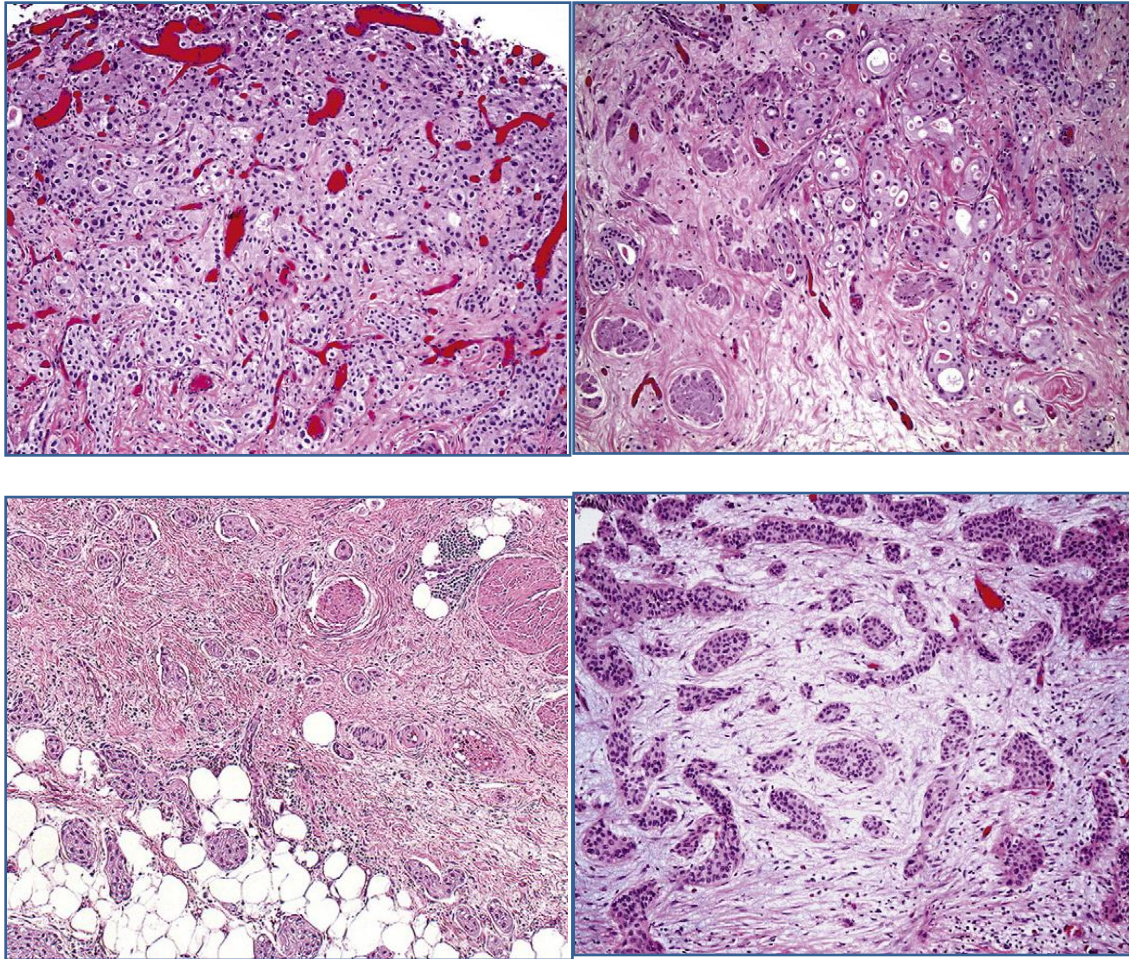


Εικόνες 65-67: Εμφωλεασμένος υπότυπος ουροθηλιακού καρκινώματος:

Αρ: συνωστισμένες, ανομοιογενούς κατανομής φωλεές με αδενικούς και κυστικούς σχηματισμούς, όμοιες με φωλεές von Brunn, με φυσιολογικό επιφανειακό ουροθήλιο (69).

Δε: σχετικώς ομοιόμορφες υποστρόγγυλες φωλεές νεοπλασματικών κυττάρων (7).

Κάτω: φωλεές από κύτταρα με ήπια πυρηνική ατυπία (49).



Εικόνες 68-71: Πάνω αρ: εμφωλεασμένο ουροθηλιακό Ca με εστιακά συρρέον πρότυπο στο κέντρο. Στην περιφέρεια οι φωλεές αναπτύσσονται σε μεγαλύτερες μεταξύ τους αποστάσεις με διηθητικό πρότυπο.

Πάνω δε: σωληνώδες πρότυπο στο κέντρο άλλου όγκου (εκτρωτικοί σωληνώδεις σχηματισμοί εντός μικρών φωλεών). Δεν πρόκειται για αληθείς αυλούς, καθώς διατηρούν τους χαρακτήρες των ουροθηλιακών κυττάρων. Εκατέρωθεν των αυλών αναγνωρίζονται πιο τυπικές συμπαγείς φωλεές. Σημειώνεται η απουσία στρωματικής αντίδρασης.

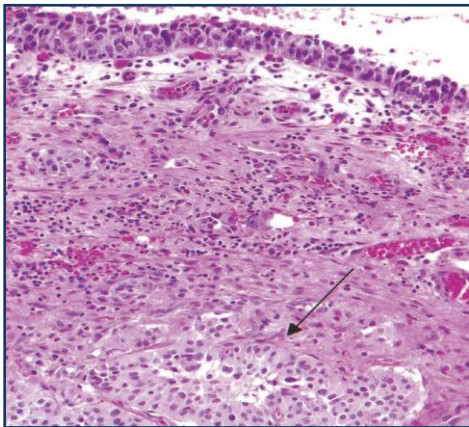
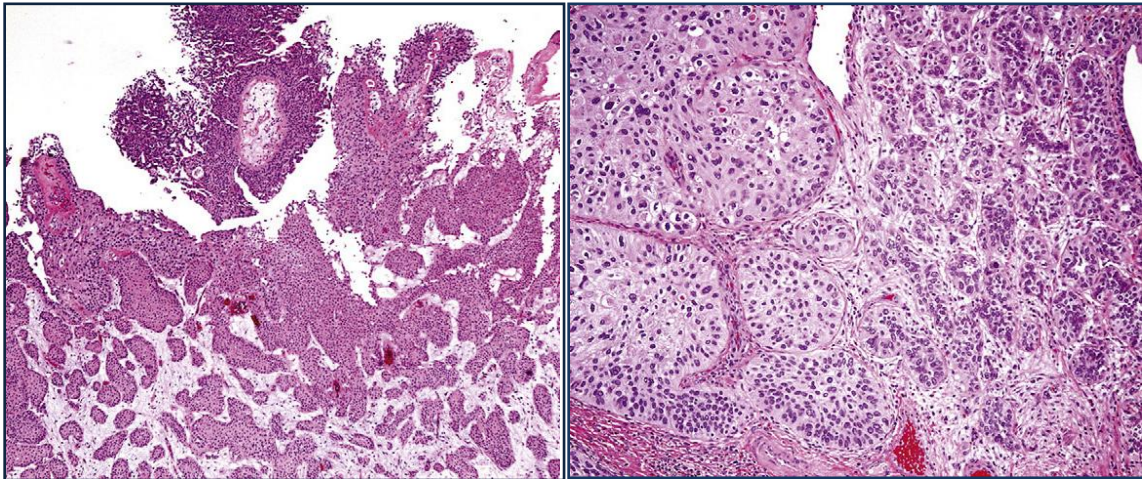
Κάτω αρ: ελάχιστη στρωματική αντίδραση σε εμφωλεασμένο Ca που διηθεί τον περικυστικό λιπώδη ιστό. Εστιακή τεχνητή συρρίκνωση σε μερικές φωλεές εντός του μυϊκού χιτώνα.

Κάτω δε: χαλαρό, μυξοειδές στρώμα περιβάλλει τις διηθητικές φωλεές άλλου όγκου (46).

Το επιφανειακό ουροθήλιο συνήθως είναι φυσιολογικό (γι'αυτό και η κυτταρολογική ούρων δεν συμβάλλει ιδιαίτερα στην διάγνωση), χωρίς να αποκλείεται όμως η παρουσία πρόδρομης αλλοίωσης (δυσπλασίας), μαζί με το διηθητικό εμφωλεασμένο καρκίνωμα. Όσον αφορά την κυτταρολογική ούρων, ακόμη κι επί συμμετοχής του επιφανειακού ουροθηλίου, το εμφωλεασμένο Ca έχει ούτως ή άλλως ήπιους κυτταρολογικούς

χαρακτήρες (79), καθιστώντας δυσχερή την διάκρισή του από άλλες καλοήθειες αλλοιώσεις (πχ πλακώδη μετάπλαση, νεφρογενές αδένωμα, αντιδραστική ατυπία) ή το χαμηλόβαθμο θηλώδες ουροθηλιακό Ca.

Επιπλέον, δεν αποκλείεται η συνύπαρξη (ή πρόδρομη ή μετάχρονη ανάπτυξη) με συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, *in situ* ή διηθητικό, ή άλλο τύπο καρκινώματος.



Εικόνες 72-74: Αρ: συμβατικό υψηλόβαθμο θηλώδες ουροθηλιακό Ca επιφανείας με συνιστώσα εμφωλεασμένου Ca που διηθεί εντός του χορίου (46).

Δε: μικρού μεγέθους, ομοιογενείς φωλεές, τυπικές εμφωλεασμένου Ca (δεξιό ήμισυ εικόνας) συμβάλλουν με πολύ πιο ευμεγέθεις φωλεές, μεγαλύτερης κυτταρικής ατυπίας (αριστερό ήμισυ εικόνας), τυπικές συνιστώσας συμβατικού ουροθηλιακού Ca (46).

Κάτω: συνύπαρξη εμφωλεασμένου ουροθηλιακού Ca σε εν τω βάθει θέση (βέλος) με συμβατικό *in situ* Ca στην επιφάνεια του ουροθηλίου (67).

Η **διαφοροδιάγνωση** εκτός των φωλεών von Brunn περιλαμβάνει την αδενική/κυστική κυστίτιδα και το ανεστραμμένο θήλωμα. Ερευνητές συμπεριλαμβάνουν και άλλες μη ουροθηλιακές αλλοιώσεις, όπως το καρκινοειδές, το παραγαγγλίωμα και το νεφρογενές αδένωμα (πίνακας/εικόνα 75 παρακάτω).

Στο νεφρογενές αδένωμα πολύ χαρακτηριστικά, εντός της ίδιας αλλοίωσης μπορεί να συνυπάρχουν φωλεώδες, σωληνώδες, θηλώδες, κυστικό, ομοιάζον με αγγειακό και ενίοτε συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης (85). Αναφέρονται επίσης χορδές κυττάρων ή και μονήρη κύτταρα. Χρήσιμη διαφοροδιαγνωστικά είναι επίσης η παρουσία οιδηματώδους φλεγμονώδους στρώματος, ενώ επιπλέον οι σωληνώδεις σχηματισμοί του νεφρογενούς αδενώματος επενδύονται από μονό στοίχο κυβοειδών, κιονοειδών ή κυττάρων δίκην πλατυκέφαλου ήλου (hobnail) και συχνά περιβάλλονται από μια υαλοειδοποιημένη άλω συνδετικού ιστού (91). Ανοσοφαινοτυπικώς, το νεφρογενές αδένωμα εκφράζει AMACR, PAX-2/PAX-8 και CK7, ενώ εμφανίζει διαβαθμιζόμενη έκφραση της CK903 και είναι αρνητικό στο p63 (85, 91).

Τονίζεται από συγγραφείς (87) η σημασία της στενής επικοινωνίας μεταξύ ουρολόγου και παθολογοανατόμου για πιθανή επανάληψη μιας διουρηθρικής βιοψίας, σε περιπτώσεις όπου αναγνωρίζεται ενδοσκοπικώς μάζα εντός της ουροδόχου και από την πρώτη επιφανειακή βιοψία αναγνωρίζεται ένα πρότυπο όμοιο με υπερπλαστικές φωλεές von Brunn ή κυστική κυστίτιδα.

	Lumen formation	Marked cytologic atypia in deeper portion	Infiltrative base	Muscle invasion	Immunohistochemistry
Nested variant	Yes, variable	Yes, frequent	Yes, frequent	Yes, frequent	Low p27 ^{kip1} , high proliferation
Florid Brunn's nests	Yes, variable	No	No	No	Variable
Nephrogenic metaplasia	Yes, frequent associated papillary component	No	Yes, frequent	Yes, rare	Variable
Cystitis cystica, cystitis glandularis	Yes	No	No	No	Variable
Paraganglionic tissue and paraganglioma	No, associated prominent vascular network	No	No	Yes	Neuroendocrine markers +

Εικόνα 75: Μορφολογικά και ανοσοφαινοτυπικά στοιχεία διαφορικής διάγνωσης εμφωλεασμένου υποτύπου ουροθηλιακού καρκινώματος (49).

Παρά την σχετικώς καλοήγη - απατηλά ήπια και ομοιόμορφη ιστολογική του εικόνα, ο εμφωλεασμένος υπότυπος θεωρείται δυσμενέστερης **πρόγνωσης** και συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, με εξωκυστική επέκταση και λεμφαδενικές μεταστάσεις (σε αυτό ενδεχομένως συμβάλλει και η ενίοτε εσφαλμένη αρχική διάγνωση

και απώλεια χρόνου). Κατά τον Wasco (46), η βιολογική συμπεριφορά δείχνει να είναι πανομοιότυπη, είτε αφορά σε αμιγώς εμφωλεασμένη ποικιλία είτε σε μικτό εμφωλεασμένο καρκίνωμα που περιέχει συνιστώσα συμβατικού Ca. Η παρουσία εμφωλεασμένης μορφολογίας, ακόμη κι αν δεν είναι το αποκλειστικό εύρημα, αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης τοπικά προχωρημένης νόσου και μεταστάσεων. Ο Mally και συνεργάτες (86) αναφέρουν ότι το εμφωλεασμένο Ca στατιστικώς δεν φάνηκε να έχει επιθετικότερη συμπεριφορά, σε σύγκριση με τα συμβατικά ουροθηλιακά καρκινώματα ίδιου σταδίου. Ωστόσο, σε ασθενείς που κατά την επανασταδιοποίηση με διουρηθρική εκτομή κατηγοριοποιήθηκαν ως T1 εμφωλεασμένου υποτύπου, λόγω της παρατηρούμενης μεγαλύτερης τάσης σε αυτούς για πρόιμη λεμφαδενική μεταστατική νόσο και πρόοδο σταδίου, πρότειναν πιο επιθετική αντιμετώπιση με 'πρόιμη' κυστεκτομή. Κυστεκτομή προτείνει και ο Dhall (69) και νεφροουρητηρεκτομή ο Pusztaszeri (79), επί εντόπισης στην πύελο. Ομοίως, ο Linder και συνεργάτες (87) που συνέκριναν ογκολογικά αποτελέσματα κατόπιν κυστεκτομής σε ασθενείς με αμιγές συμβατικό και με εμφωλεασμένο καρκίνωμα αντιστοίχου σταδίου, δεν αναγνώρισαν σημαντικές διαφορές ως προς την επιβίωση και την τοπική υποτροπή. Η επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία δεν έχουν δώσει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με ορισμένους ερευνητές να έχουν αντίθετη άποψη (69, 77).

Το **ανοσοϊστοχημικό προφίλ** με δείκτες όπως οι CK20, p27, p53 και ki67 εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια έκφρασης και δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην διαφοροδιάγνωση του εμφωλεασμένου υποτύπου από τις φωλεές von Brunn ή άλλες καλοήθειες υπερπλαστικές αλλοιώσεις κατά μελετητές (47) [διαφορά έκφρασης όχι στατιστικώς σημαντική (14)]. Επισημαίνεται (69) ότι ο δείκτης πολλαπλασιασμού ki67 μπορεί να χρησιμοποιηθεί μεν, με την επιφύλαξη δε ότι ορισμένες περιπτώσεις εμφωλεασμένου καρκινώματος εμφανίζουν πολύ χαμηλό ki67 (51). Άλλοι βιολογικοί δείκτες που σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση στο συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, όπως η πρωτεΐνη bcl-2 και ο υποδοχέας EGFR, δεν φαίνεται να μεταβάλλονται συχνά στον εμφωλεασμένο υπότυπο (67). Οι CK7, CK903 και p63, δείκτες που εκφράζονται στο συμβατικό Ca, επίσης εκφράζονται στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφωλεασμένου

Ca, ανοσοφαινότυπος που, κατά συγγραφείς (46), επίσης υποστηρίζει ότι πρόκειται περί αρχιτεκτονικού υποτύπου, παρά αληθούς διαφορετικής ιστολογικής ποικιλίας.

Marker	Intensity	Positive cases (%)
34βE12	1 to 3+	26 (93)
CAM5.2	1 to 3+	27 (96)
CK20	1 to 2+	18 (64)
p63	2 to 3+	25 (89)
CK7	2 to 3+	28 (100)
Ki67	2 to 3+	26 (93)
p53	1 to 3+	25 (89)
p27	1 to 3+	24 (86)
GATA3	2 to 3+	28 (100)

Εικόνα 76: Ανοσοφαινότυπος εμφωλεασμένου Ca, κατά τον Beltran και συνεργάτες (85).

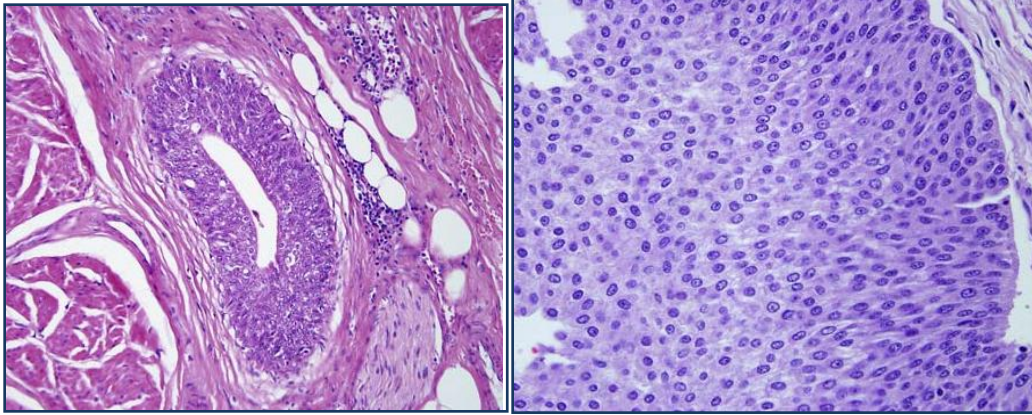
Το 2011 οι Cox και Epstein περιέγραψαν την **μεγαλοεμφωλεασμένη ποικιλία** ουροθηλιακού καρκινώματος. Ομοίως με τον προηγούμενο υπότυπο, έχει και αυτή ψευδώς καλοήθη εικόνα, ιδίως στις πιο επιφανειακές της θέσεις, ενώ στην πραγματικότητα διηθεί βαθιά εντός του μυϊκού χιτώνα της ουροδόχου κύστεως. Μπορεί να συνυπάρχει συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, θηλώδες εξωφυτικό ή μη. Μάλιστα το θηλώδες καρκίνωμα συνυπάρχει με την μεγαλοεμφωλεασμένη ποικιλία σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα από,τι με την μικροεμφωλεασμένη που, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έχει συνήθως φυσιολογικό ουροθήλιο επιφανείας. Κατά ορισμένους συγγραφείς (82), η παρουσία εξωφυτικής συνιστώσας θηλώδους ουροθηλιακού Ca αφορά την πλειονότητα των μεγαλοεμφωλεασμένων Ca (~80%).

Έχει υπάρξει ασυμφωνία μεταξύ ερευνητών όσον αφορά το ποσοστό του όγκου που πρέπει να εμφανίζει ενδοφυτικό πρότυπο διήθησης, προκειμένου να χαρακτηριστεί ως μεγαλοεμφωλεασμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα. Προτείνεται το 25% ως ελάχιστη ανεστραμμένη συνιστώσα στο σύνολο του όγκου από μερικούς συγγραφείς, ενώ από άλλους το 50% (18, 66).

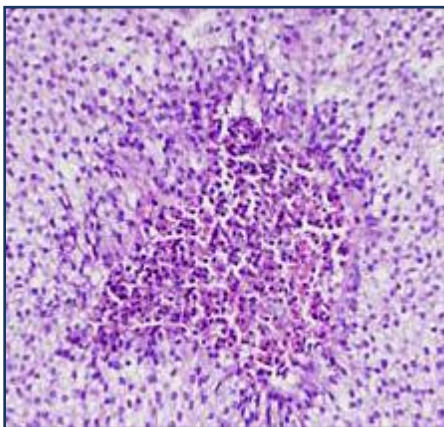
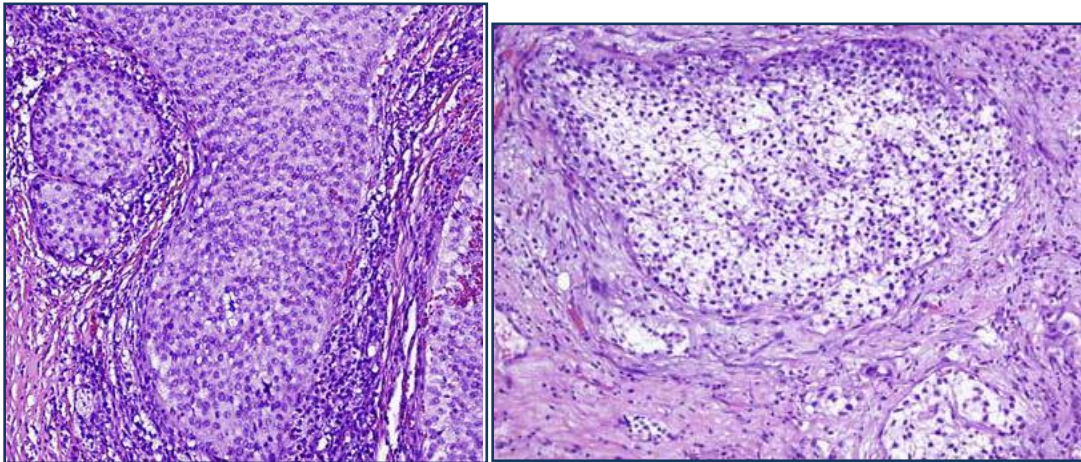
Ιστολογικός, νεοπλασματικά κύτταρα με μετρίου βαθμού ατυπία και με διατήρηση σχετικώς του προσανατολισμού τους διατάσσονται σε μεγάλες ή ποικίλου μεγέθους

φωλεές με ομαλό ή ακανόνιστο περίγραμμα, (μερικές φορές με κεντρικούς κυστικούς σχηματισμούς ή ακόμα και αδενοειδείς δομές) ενίοτε με ευρύ και επεκτατικό διηθητικό εντός του μυικού χιτώνα πρότυπο ανάπτυξης, όμοιο με του ακροχορδονώδους καρκινώματος. Στην περίπτωση αυτή μπορεί η εικόνα να μοιάζει με αυτήν ενός ανεστραμμένου μη διηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος, που ωστόσο εμφανίζει μεγαλύτερη ομοιογένεια στο μέγεθος, το σχήμα και την κατανομή των φωλεών. Οι φωλεώδεις δομές εμφανίζουν ακανόνιστη κατανομή εντός του μυικού τοιχώματος της ουροδόχου, με συνοδό δεσμοπλασία και φλεγμονώδη αντίδραση στρώματος. Σε αντίθεση με την μικροεμφωλεασμένη ποικιλία, οι φωλεές συχνά διαχωρίζονται από ευρείες περιοχές χορίου-ινώδους συνδετικού ιστού και/ή λείων μυικών ινών, χωρίς ή με ελάχιστο συνωστισμό αδενίων. Η κυτταρική ατυπία αυτού του υποτύπου βρίσκεται μεταξύ αυτής ενός συμβατικού χαμηλόβαθμου μη διηθητικού και ενός διηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος και είναι ηπιότερη από την ατυπία της μικροεμφωλεασμένης ποικιλίας. Έχουν περιγραφεί εστιακά διάσπαρτοι, ελαφρώς μεγεθυμένοι, υπερχρωματικοί πυρήνες με δυσδιάκριτο ή και προβάλλον πυρήνιο και ενίοτε πυρηνικές εντομές, εντός ηωσινόφιλου ή διαυγούς κυτταροπλάσματος. Έχει επίσης αναφερθεί αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα (18). Η νέκρωση μπορεί να είναι εστιακό ή πιο εκτεταμένο εύρημα (8).

Μελετητές αναφέρουν ότι εστίες αυτού του υποτύπου μπορεί να εκληφθούν εσφαλμένα ως εμβρυικά υπολείμματα ουραχού, υπολείμματα μεσονεφρικών/παραμεσονεφρικών πόρων ή εγκάρσιες/κατ'εφαπτομένη τομές ουρητήρων (31). Με αυτήν την εξαίρεση, φωλεές ουροθηλιακών κυττάρων εντός του μυικού χιτώνα, ανεξαρτήτως ήπιας-ομοιογενούς κυτταρικής μορφολογίας, είναι διαγνωστικές ουροθηλιακού καρκινώματος. Εντός του μυικού χιτώνα ή της βλεννογόνιας μυικής στιβάδας της ουροδόχου έχουν περιγραφεί και άλλες οντότητες, μη ουροθηλιακής φύσης από ερευνητές, όπως η εντερική μετάπλαση, το νεφρογενές αδένωμα ή η μυλλεριάνωση, ωστόσο δεν έχουν την μορφολογία του μεγαλοεμφωλεσμένου ουροθηλιακού καρκινώματος και δεν αποτελούν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.



Εικόνες 77-78: Αριστερά: φλεαά μεγαλοεμφωλεασμένου ουροθηλιακού καρκινώματος με ήπια κυτταρική ατυπία και σχηματισμό αυλού κεντρικά. Δεξιά: Ήπια κυτταρική ατυπία, με ομοιογενή, μονότονη κυτταρική μορφολογία (8).



Εικόνες 79-81: Μεγαλοεμφωλεασμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα με πυκνή χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση στρώματος **(αρ)**, διαυγές κυτταρόπλασμα **(δε)** και εστιακή νέκρωση **(κάτω)** (8).

Ανοσοφαινοτυπικώς, η μεγαλοεμφωλεασμένη ποικιλία είναι συγκρίσιμη με το συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα και τον εμφωλεασμένο υπότυπο (51). Η μικρο- και μεγαλο- εμφωλεασμένη ποικιλία φέρουν πολύ συχνά μεταλλάξεις του μεταγραφικού εκκινητή TERT (18, 82), ώστε να προτείνεται η χρήση του ως βιοδείκτη για την διάκριση του εμφωλεασμένου υποτύπου από καλοήθεις βλάβες σε προβληματικές περιπτώσεις. Πιο συγκεκριμένα, ο Zhong με συνεργάτες (82) ανέφεραν μεγάλη συχνότητα της μετάλλαξης στο εμφωλεασμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα (ομοίως με το συμβατικό Ca) και απουσία της σε παρακείμενες των νεοπλασμάτων θέσεις φυσιολογικού ιστού ή σε περιστατικά καλοήθων μίμων (πχ κυστική/αδενική κυστίτις) που μελετήθηκαν συγκριτικά, επιβεβαιώνοντας ότι πρόκειται περί σωματικού τύπου μετάλλαξης.

Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η ονοματολογία ‘μεγαλο-εμφωλεασμένη’ μπορεί να δώσει την εσφαλμένη εντύπωση ότι αυτή και η μικρο-εμφωλεασμένη ποικιλία είναι σχετιζόμενες οντότητες, ενώ στην πραγματικότητα διαφέρουν, ως προς την παρουσία εξωφυτικής επιφανειακής συνιστώσας και στρωματικής αντίδρασης (18). Αποδοκιμάζουν, επιπλέον, την χρήση της διακριτής ονομασίας ‘μεγαλο-εμφωλεασμένη’ και υποστηρίζουν ότι αποτελεί απλώς έναν μορφολογικό υπότυπο του ευρέως φάσματος των ουροθηλιακών καρκινωμάτων ανεστραμμένου προτύπου, όμοιας βιολογικής συμπεριφοράς, που θα πρέπει να διαχωρίζονται από την μικροεμφωλεασμένη ποικιλία ουροθηλιακού καρκινώματος.

Κεφάλαιο 6^ο Περίληψη

(Ελληνικά)

Εκ του συνόλου των ουροθηλιακών εξεργασιών, αυτές με ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης αποτελούν ένα πολύ μικρό ποσοστό. Κοινό μορφολογικό τους χαρακτηριστικό είναι η παρουσία, σε άλλοτε άλλο ποσοστό, ενδοφυτικού, εντός του χορίου αρχιτεκτονικού προτύπου. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τόσο αντιδραστικής φύσης αλλοιώσεις, που συναντώνται και με μεγαλύτερη συχνότητα στην καθημερινή πράξη, όσο και καλοήθεις και κακοήθεις νεοπλασματικές οντότητες, με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά, αλλά αλληλοεπικαλυπτόμενα ενίοτε μορφολογικά χαρακτηριστικά που μπορεί να αποτελέσουν διαγνωστική πρόκληση. Στην κατεύθυνση αυτή συνεπικουρούν ανοσοϊστοχημικές και νεότερες μοριακές τεχνικές, με στόχο την ορθότερη ταξινόμηση των ουροθηλιακών εξεργασιών ανεστραμμένου προτύπου, την πιο ακριβή διαγνωστική τους προσέγγιση και κατ'επέκταση την επιλογή των πιο κατάλληλων θεραπευτικών χειρισμών και πρωτοκόλλων παρακολούθησης των ασθενών.

(Αγγλικά)

Among the group of urothelial lesions, the ones with an inverted growth pattern constitute only a minor portion of the whole. Their common morphological characteristic is the presence of a minor or larger, case-by-case, endophytic growth pattern into the underlying lamina propria. This category encompasses lesions of reactive nature, which are the ones more commonly encountered in daily practice, as well as benign and malignant neoplastic entities, with different biological behaviors but with overlapping morphological features for some of them, that may pose a diagnostic challenge. Towards this direction, ancillary immunohistochemical and more recent molecular techniques are being used, as a means for proper classification of inverted urothelial lesions, more precise diagnostic approach and, by extension, choice of the most appropriate therapeutic manipulations and surveillance protocols for patients.

Κεφάλαιο 7^ο : Βιβλιογραφία

- 1.** Cheng L, Davidson DD, Wang M, et al. Telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutation analysis of benign, malignant and reactive urothelial lesions reveals a subpopulation of inverted papilloma with immortalizing genetic change. *Histopathology* 2016; 69: 107–113.
- 2.** McDaniel AS, Zhai Y, Cho KR, et al. HRAS mutations are frequent in inverted urothelial neoplasms. *Hum Pathol* 2014; 45: 1957–1965.
- 3.** Picozzi S, Casellato S, Bozzini G, et al. Inverted papilloma of the bladder: a review and an analysis of the recent literature of 365 patients. *Urol Oncol* 2013; 31: 1584–1590.
- 4.** Jones TD, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Urothelial carcinoma with an inverted growth pattern can be distinguished from inverted papilloma by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and morphologic analysis. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1861-7.
- 5.** Terada T. Inverted variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder: a report of three cases and a proposal for a new clinicopathologic entity. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6:766-70.
- 6.** Sung MT, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, et al. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* 2006; 107:2622-7.
- 7.** Hodges KB, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, et al. Urothelial lesions with inverted growth patterns: histogenesis, molecular genetic findings, differential diagnosis and clinical management. *BJU Int* 2011; 107:532-7.
- 8.** Cox R, Epstein JI. 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* 2011; 35:1337- 42.
- 9.** Talmon GA, Khan A, Koerber R, et al. A cribriform urothelial neoplasm of the renal pelvis: an adenoid cysticlike variant of inverted urothelial papilloma or florid ureteritis cystica? *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1557-9.
- 10.** Brown AL, Cohen RJ. Inverted papilloma of the urinary tract. *BJU Int* 2011; 107 Suppl 3:24-6.
- 11.** Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Hernández-Rodríguez OX, et al. Inverted urothelial papilloma of the urinary bladder with focal papillary pattern: a previously undescribed feature. *Ann Diagn Pathol* 2009; 13:158-61.

- 12.** Cheng CW, Chan LW, Chan CK, et al. Is surveillance necessary for inverted papilloma in the urinary bladder and urethra? *ANZ J Surg* 2005; 75:213-7.
- 13.** Patel P, Reikie BA, Maxwell JP, et al. Long-term clinical outcome of inverted urothelial papilloma including cases with focal papillary pattern: is continuous surveillance necessary? *Urology* 2013; 82:857-60.
- 14.** Guo A, Liu A, Teng X. The pathology of urinary bladder lesions with an inverted growth pattern. *Chin J Cancer Res* 2016; 28(1):107-121.
- 15.** Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, et al. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol* 2015; 10:3.
- 16.** Sudo T, Irie A, Ishii D, Satoh E, et al. Histopathologic and biologic characteristics of a transitional cell carcinoma with inverted papilloma-like endophytic growth pattern. *Urology* 2003; 61:837.
- 17.** David T. Tzou, Cathryn Caldwell, Jeffry P. Simko, Thomas Chi, Marshall L. Stoller, Management of Inverted Papilloma during Holmium Laser Enucleation of Prostate (HoLEP), *Urology* 2018.
- 18.** Brimo Fadi, Dauphin Saphine, Aprikian Armen, Kassouf Wassim, Tanguay Simon, Ajise Oluyomi, Dongo Claudia, B'egin Louis R., Inverted Urothelial Carcinoma: A Series of Twelve Cases with a Wide Morphological Spectrum Overlapping with the Large Nested Variant, *Human Pathology* 2015.
- 19.** Cheville JC, Wu K, Sebo TJ, et al., Inverted urothelial papilloma: Is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? *Cancer* 2000; 88:632-6.
- 20.** Kemal Behzatog̃lu, Pelin Yıldız, Meltem Öznur, Erol R. Bozkurt, A synchronous occurrence of urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma and inverted papilloma of the urinary bladder. *Rare Tumors* 2012; 4:e45
- 21.** Samson W. Fine, Jonathan I. Epstein, Inverted urothelial papillomas with foamy or vacuolated cytoplasm, *Human Pathology* 2006; 37: 1577– 1582.
- 22.** Samson W. Fine, Theresa Y. Chan, Jonathan I. Epstein, Inverted Papillomas of the Prostatic Urethra, *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 975–979.
- 23.** Sehbali Arslankoz, İbrahim Kulaç, Dilek Ertoy Baydar, The Influence of Inverted Growth Pattern on Recurrence for Patients with Non-Invasive Low Grade Papillary Urothelial Carcinoma of Bladder, *Balkan Med J* 2017; 34: 464-8.

- 24.** Jin Dan Luo, Ping Wang, Jun Chen, Ben Liu, Shuo Wang, Bo-Hua Shen and Li-Ping Xie, Upper urinary tract inverted papillomas: Report of 10 cases, *Oncology Letters* 4: 71-74, 2012.
- 25.** H. Bang, H. Park, S. Park, et al., Clinicopathologic study of 60 cases of Urothelial neoplasms with inverted growth patterns: Reclassification by international consultation on urologic disease (ICUD) recommendations, 2019.
- 26.** Louisa Ho, Edward Jones, Alexander Kavanagh, Benign inverted papilloma at bladder neck causing acute urinary retention, *Journal of Surgical Case Reports*, 2018;6, 1–3.
- 27.** Hiroshi Yagi, Mikio Igawa, Hiroaki Shiina et al. Inverted Papilloma of the Urinary Bladder in a Girl, *Urol Int* 1999; 63: 258–260.
- 28.** Cosgrove D., Monga M., Inverted papilloma as a cause of high grade ureteral obstruction, *Urology* 56: 856xiv–856xvi, 2000.
- 29.** Mary K. Sweeney, Soroush Rais-Bahrami, Jennifer Gordetsky, Inverted urothelial papilloma: A review of diagnostic pitfalls and clinical management, *Can Urol Assoc J* 2017; 11(1-2):66-9.
- 30.** Sumit Isharwal, Wenhao Hu, Judy Sarungbam et al., Genomic landscape of inverted urothelial papilloma and urothelial papilloma of the bladder, *J Pathol* 2019; 248: 260–265.
- 31.** Mahul B. Amin, Steven C. Smith, Victor E. Reuter, Jonathan I. Epstein et al., Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer, *Modern Pathology* 2014, 1–19.
- 32.** Lee SH, Mah SY, Chung BH. Incidentally discovered inverted papilloma of the urinary bladder in patients with lower urinary tract symptoms. *J Endourol.* 2010; 24: 271-275.
- 33.** Williamson S R, Zhang S, Lopez-Beltran A, Montironi R, Wang M & Cheng L, Telomere shortening distinguishes inverted urothelial neoplasms, *Histopathology* 2013; 62: 595–601.
- 34.** R. Santi, I. C. Galli, V. Canzonieri, J. I. Lopez, G. Nesi, Inverted urothelial papilloma of the upper urinary tract: description of two cases with systematic literature review, *Diagnostic Pathology* 2020;15:40.
- 35.** Lopez-Beltran A., Bladder cancer: Clinical and pathological profile, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2008; 42(Suppl 218): 95-109.

- 36.** Peter Hjorth Jorgensen, Ben Vainer, Gregers Gautier Hermann, A clinical and molecular review of inverted papilloma of the urinary tract: how to handle?, *APMIS* 2015;123:920–929.
- 37.** Mills S.E., *Histology for Pathologists*, 4th edition, 2012; 35:971-979.
- 38.** Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE (Eds), *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, 4th edition, 2016.
- 39.** Amin MB, Tickoo SK, McKenney JK, Al-Ahmadie H. *Diagnostic Pathology: Genitourinary*, 2nd edition, 2016; Section 2:288-407.
- 40.** Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. *Biopsy Interpretation of the Bladder*, 3rd edition, 2017.
- 41.** Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, et al. Inverted (endophytic) noninvasive lesions and neoplasms of the urothelium: the cinderella group has yet to be fully exploited. *Eur Urol.* 2011; 59: 225–30.
- 42.** Broussard JN, Tan PH, Epstein JI. Atypia in inverted urothelial papillomas: pathology and prognostic significance. *Hum. Pathol.* 2004; 35: 1499–1504.
- 43.** Sung MT, Eble JN, Wang M, Tan PH, Lopez-Beltran A, Cheng L. Inverted papilloma of the urinary bladder: a molecular genetic appraisal. *Mod. Pathol.* 2006; 19: 1289–1294.
- 44.** Eiber M, van Oers JM, Zwarthoff EC, et al. Low frequency of molecular changes and tumor recurrence in inverted papillomas of the urinary tract. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:938–946.
- 45.** Isaac J, Lowichik A, Cartwright P and Rohr R: Inverted papilloma of the urinary bladder in children: case report and review of prognostic significance and biological potential behavior. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1514-1516.
- 46.** Wasco MJ, Daignault S, Bradley D, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 pure and mixed cases. *Hum Pathol* 2010; 41:163–171.
- 47.** Volmar KE, Chan TY, De Marzo AM, et al. Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1243–1252.
- 48.** Morton MJ, Zhang S, Lopez-Beltran A et al. Telomere shortening and chromosomal abnormalities in intestinal metaplasia of the urinary bladder. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 6232–6236.

- 49.** Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol.* 2006; 37: 1371–1388.
- 50.** Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Ors O, Kibar Y and Dayanc M: Evaluation of urinary inverted papillomas: a report of 13 cases and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 24: 25-30, 2008.
- 51.** Comperat E, McKenney JK, Hartmann A, Hes O, Bertz S et al. Large nested variant of urothelial carcinoma: A clinicopathological study of 36 cases. *Histopathology* 2017; 71:703-710.
- 52.** Ho H, Chen YD, Tan PH, et al. Inverted papilloma of urinary bladder: is long-term cystoscopic surveillance needed? A single center's experience. *Urology.* 2006; 68: 333-336.
- 53.** Tiwari P, Tripathi A, Vijay M, et al. Inverted papilloma of the urinary bladder: rigorous surveillance needed? An Indian experience. *Indian J Cancer.* 2010; 47: 418-423.
- 54.** Takeuchi M, Sasaguri K, Naiki T, Mitsumori A, Ito H, Takahama J, et al. MRI findings of inverted urothelial papilloma of the bladder. *Am J Roentgenol* 2015; 205:311–6.
- 55.** Jones TD, Wang M, Eble JN, et al. Molecular evidence supporting field effect in urothelial carcinogenesis. *Clin Cancer Res.* 2005; 11: 6512–6519.
- 56.** Darras J, Inderadjaja N, Vossaert P. Synchronous inverted papilloma of bladder and renal pelvis. *Urology.* 2005; 65:798.e25–8.
- 57.** Lyon MB, Zorn KC, Orvieto MA, Rapp DE, Gerber GS, Shalhav AL. Case report: laparoscopic resection of ureteral inverted papilloma. *J Endourol.* 2006; 20: 399–401.
- 58.** Mertziotis N, Kozyrakis D, Petrolekas A, Terzi M, Kapranos N. Inverted papilloma of the ureter: study of a rare case with emphasis on clinicopathologic implications. *Can Urol Assoc J.* 2012; 6:e274–6.
- 59.** Shigehara K, Sasagawa T, Doorbar J et al. Etiological role of human papillomavirus infection for inverted papilloma of the bladder. *J. Med. Virol.* 2011; 83: 277–285.
- 60.** Gould VE, Schmitt M, Vinokurova S et al. Human papillomavirus and p16 expression in inverted papillomas of the urinary bladder. *Cancer Lett.* 2010; 292; 171–175.

- 61.** Hartmann A, Dietmaier W, Hofstadter F, Cheville JC, Blaszyk H. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: inverted growth pattern is predictive of microsatellite instability. *Hum Pathol.* 2003; 34: 222–7.
- 62.** Wobker SE, Zhong M, Epstein JI. Polypoid urothelial tumor with inverted growth pattern in the renal pelvis: morphologic and molecular characteristics of a unique diagnostic entity. *Hum Pathol.* 2017; 59: 26–33.
- 63.** Alexander RE, Davidson DD, Lopez-Beltran A, et al. Human papillomavirus is not an etiologic agent of urothelial inverted papillomas. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1223-8.
- 64.** Sun JJ, Wu Y, Lu YM, et al. Immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization can inform the differential diagnosis of low-grade non-invasive urothelial carcinoma with an inverted growth pattern and inverted urothelial papilloma. *PLoS One* 2015; 10: 1-13.
- 65.** Agarwal K, Madan NK, Pujani M, Rao M. The unusual nested carcinoma of the renal pelvis. *Urol Ann* 2013; 5:287-90.
- 66.** Holmang S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma: a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol.* 2001; 35: 102–105.
- 67.** Lin O, Cardillo M, Dalbagni G, et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Mod Pathol.* 2003; 16: 1289–1298.
- 68.** Venyo AK. Nested variant of urothelial carcinoma. *Adv Urol* 2014; 2014:192720.
- 69.** Dhall D, Al-Ahmadie H, Olgac S. Nested variant of urothelial carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1725-7.
- 70.** Smith AK, Hansel DE, Jones JS. Role of cystitis cystic et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008; 71:915-8.
- 71.** Baker PM, Young RH. Radiation-induced pseudocarcinomatous proliferations of the urinary bladder: a report of 4 cases. *Hum Pathol* 2000; 31:678-83.
- 72.** Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:909-13.
- 73.** Ooi SM, Vivian J, Sinniah R, et al: Nested variant of urothelial carcinoma: a rare presentation. *Urology* 2006; 67: 843–845.
- 74.** Lane Z, Epstein JI. Pseudocarcinomatous epithelial hyperplasia in the bladder unassociated with prior irradiation or chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:92-7.

- 75.** Kryvenko ON, Epstein JI. Pseudocarcinomatous urothelial hyperplasia of the bladder: clinical findings and followup of 70 patients. *J Urol* 2013; 189:2083-6.
- 76.** Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:427-43.
- 77.** Ziouani O et al. Nested Variant of Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder: Four Case Reports. *J Clin Trials* 2019, 9:5.
- 78.** Ozdemir BH, Ozdemir OG, Sertcelik A. The nested variant of the transitional cell bladder carcinoma: a case report and a review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2000; 32:257–8.
- 79.** Pusztaszeri, M., Hauser, J., Iselin, C., Egger, J.-F., & Pelte, M.-F. Urothelial Carcinoma “Nested Variant” of Renal Pelvis and Ureter. *Urology* 2007; 69(4), 778.e15–778.e17.
- 80.** Lott S, Wang M, Zhang S, et al. FGFR3 and TP53 mutation analysis in inverted urothelial papilloma: incidence and etiological considerations. *Mod Pathol* 2009; 22:627-32.
- 81.** Asano K, Miki J, Maeda S, et al. Clinical studies on inverted papilloma of the urinary tract: Report of 48 cases and review of the literature. *J Urol* 2003; 170:1209-12.
- 82.** Zhong M, Tian W, Zhuge J, *et al.* Distinguishing nested variants of urothelial carcinoma from benign mimickers by TERT promoter mutation. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(1): 127-31.
- 83.** Liedberg F, Chebil G et al. The nested variant of urothelial carcinoma: a rare but important bladder neoplasm with aggressive behavior. Three case reports and a review of the literature. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 21 (2003) 7–9.
- 84.** Cardillo M, Reuter VE, Lin O. Cytologic features of the nested variant of urothelial carcinoma: A study of seven cases. *J Cancer* 2003; 99:23-27.
- 85.** Beltran AI, Cheng L, Montironi R, Blanca A, Leva M et al. Clinicopathological characteristics and outcome of nested carcinoma of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2014; 465: 199-205.
- 86.** Mally AD, Tin AI, Lee JK, Satasivam P, Cha EK et al. Clinical outcomes of patients with T1 nested variant of urothelial carcinoma compared to pure urothelial carcinoma of the bladder. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 7673: 30199-30204.

87. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, Thompson RH, Thapa P et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: A matched cohort analysis. J Urol 2013; 189:1670-1675.

88. Zucchi A, Costantini E. Nested Type” Bladder Cancer: Myth or Reality? Urologia Internationalis 2018; 100(4): 491–492.

89. Goldblum JR et al, Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, 11th edition, 2018; 25:1066-1079.

90. Magi-Galluzzi C, Przybycin CG, Genitourinary Pathology, Practical Advances, 2015; 15: 207-210.

91. Zhou M, Magi-Galluzzi C, Genitourinary Pathology, 2nd edition, 2015.

92. <https://basicmedicalkey.com/>

Ελεύθερη πρόσβαση στα ανωτέρω επιστημονικά άρθρα κατέστη δυνατή με την χρήση της ιστοσελίδας **Sci-Hub**.

Πολύ χρήσιμες πληροφορίες αντλήθηκαν επίσης από το **μετεκπαιδευτικό μάθημα** του Α’ εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, έτους 2019-2020, με τίτλο: Κομβικά διαγνωστικά σημεία στην ιστοπαθολογία της ουροδόχου κύστης.