

29/11/2020

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΣΠΟΥΔΩΝ: «Νεοπλασματική Νόσος
στον Άνθρωπο: Διάγνωση, Σύγχρονη
Θεραπεία και Έρευνα»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Παθολογοανατομικά

χαρακτηριστικά των ουροθηλιακών
καρκινωμάτων της ουροδόχου
κύστης που επηρεάζουν την
πρόγνωση και τους ογκολογικούς
χειρισμούς των ασθενών.

Φεργάδης Ευάγγελος Γεώργιος
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Α.Χ. Λάζαρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Διάγνωση, Σύγχρονη Θεραπεία και
Έρευνα»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

1

Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των ουροθηλιακών καρκινωμάτων της
ουροδόχου κύστης που επηρεάζουν την πρόγνωση και τους ογκολογικούς
χειρισμούς των ασθενών

Όν/μο: Φεργάδης Ευάγγελος Γεώργιος

Αρ. μητρώου: 20160678

Ιδιότητα: Παθολόγος Ογκολόγος

Επιβλέπων ΜΔΕ: Α.Χ Λάζαρης

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2020

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

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Διάγνωση, Σύγχρονη
Θεραπεία και Έρευνα»**

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

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
A. X. Λάζαρης Επιβλέπων	Καθηγητής
X. Γακιοπούλου	Αναπλ. καθηγήτρια
E. Θυμαρά	Επίκουρη Καθηγήτρια

2

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Παράγοντες κινδύνου	6
1.Α Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου	6
1.Β Γενετικοί παράγοντες κινδύνου	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Κλινική εικόνα – Διάγνωση – Σταδιοποίηση	10
2.Α Κλινική εικόνα	10
2.Β Διάγνωση	11
2.Γ Σταδιοποίηση	12
i. Πρωτοπαθής όγκος (T)	13
ii. Λεμφαδένες (N)	13
iii. Απομακρυσμένες μεταστάσεις	14
iv. Προγνωστικά στάδια	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Παθολογοανατομική ταξινόμηση	15
3.Α Ανατομία	15
3.Β Παθολογοανατομική σταδιοποίηση	17
i. Η Διήθηση του χορίου	17
ii. Η Διήθηση του μυϊκού χιτώνα	18
iii. Η Διήθηση του προστάτη	18
iv. Η Αγγειακή διήθηση	19
3.Γ Μη διηθητικά ουροθηλιακά νεοπλάσματα	19
i. Επίπεδες βλάβες	19
ii. Βλάβες που σχηματίζουν θηλώματα	21
3.Δ Διηθητικά ουροθηλιακά νεοπλάσματα	27
i. Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα με πλακώδη διαφοροποίηση	27
ii. Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση	29

iii. Φωλεακού τύπου ουροθηλιακό νεόπλασμα	29
iv. Μικροκυστικός τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος	30
v. Μικροθηλώδης τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος	31
vi. Καρκίνωμα προσομοιάζον με λεμφοεπιθηλίωμα	32
vii. Πλασματοκυτταροειδές/δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου ουροθηλιακό καρκίνωμα	33
viii. Σαρκωματοειδής υπότυπος διηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος	35
3.Ε Πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης	36
3.ΣΤ Αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης	38
i. Αδενοκαρκίνωμα μη προερχόμενο από τον ουραχό	38
ii. Αδενοκαρκίνωμα προερχόμενο από τον ουραχό	39
3.Ζ Μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης	39
3.Η Έκφραση PD-L1	41
Περίληψη	42
Abstract	44
Βιβλιογραφία	46

Εισαγωγή

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση εκείνων των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών που επηρεάζουν την πρόγνωση και την θεραπεία των ουροθηλιακών καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης και ταυτόχρονα η ανασκόπηση των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών, των παραγόντων κινδύνου και των έως τώρα διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών.

Οι κακοήθεις νεοπλασίες της ουροδόχου κύστης αποτελούν το συχνότερο κακοήθες νόσημα του ουροποιητικού τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες καθώς και το ένατο πιο συχνό κακοήθες νόσημα παγκοσμίως με 430000 νέες περιπτώσεις στις ΗΠΑ το 2012 και 118000 νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη, με σημαντική θνητότητα (17000 θάνατοι ετησίως στις ΗΠΑ). Πολλοί από τους ασθενείς δεν θα χάσουν τη ζωή τους από τον καρκίνο της ουροδόχου αλλά εμφανίζουν πολλαπλές υποτροπές αυξάνοντας έτσι σημαντικά τη νοσηρότητα.

Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 69 έτη στους άνδρες και τα 71 στις γυναίκες.

Σπανίως μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά και νέους ενήλικες ως χαμηλής κακοηθείας μη διηθητική νόσος.

Αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια σε άνδρες μέσης και προχωρημένης ηλικίας μετά τον καρκίνο του προστάτη.

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα είναι ο κυρίαρχος ιστολογικός τύπος στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και αποτελεί το 90% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης. Το πλακώδες καρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου απαρτίζουν το 5% και 2% αντίστοιχα των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης. Σε μικρότερα ποσοστά συναντώνται το σάρκωμα, το

καρκινοσάρκωμα, τα παραγαγγλιώματα, το μελάνωμα και το λέμφωμα της ουροδόχου κύστης.

Σε διάφορες άλλες περιοχές τα μη ουροθηλιακά καρκινώματα είναι συχνότερα εν μέρη οφειλόμενα στην λοίμωξη από το σχιστόσωμα.

Σπανιότερα τα ουροθηλιακά καρκινώματα εξορμούνται από το επιθήλιο της νεφρικής πυέλου, των ουρητήρων και της ουρήθρας.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων και παρά την πολυεστιακή ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου, πρόκειται για μονοκλωνική ανάπτυξη που διασπείρεται είτε μέσω ενδοαυλικών εμφυτεύσεων είτε μέσω επιθηλιακής μετανάστευσης .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

A. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης εκτίθεται σε δυνητικά καρκινογόνες ουσίες που είτε αποβάλλονται απευθείας είτε μετατρέπονται σε τέτοιες από πρόδρομες ενώσεις εξαιτίας των υδρολυτικών ενζύμων των ούρων. Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, το αρσενικό στο πόσιμο νερό καθώς και η επαγγελματική έκθεση σε διάφορους παράγοντες, όπως οι αρωματικές αμίνες και 2-χλωροανιλίνη.

Συνήθη επαγγέλματα που βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου είναι: οι εργάτες σε μεταλλεία, οι ελαιοχρωματιστές, οι εργαζόμενοι σε βιομηχανία παραγωγής ελαστικών, στη βυρσοδεψεία, στην υφασματοποιεία, σε βιομηχανία ηλεκτρικών ειδών, τσιμέντου, χαλιών, βαφών, πλαστικών και βιομηχανικών χημικών. Αυξημένη επίσης επίπτωση έχει παρατηρηθεί στους πυροσβέστες καθώς και στους εργαζόμενους στις κομμώσεις εξαιτίας των βαφών μαλλιών.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η μειωμένη κατανάλωση νερού, η οποία επιτρέπει την για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παραμονή των καρκινογόνων παραγόντων εντός της ουροδόχου κύστης, η χρόνια κυστίτιδα, η λοίμωξη από HPV (κυρίως υπότυπος 16), η ύπαρξη κακοήθους νεοπλασίας του ανώτερου ουροποιητικού και οι χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης της νευρογενούς κύστης.

Στους ιατρογενείς παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνονται οι ακτινοθεραπείες για κακοήθη νεοπλάσματα του ορθού, του τραχήλου της μήτρας, του προστάτη και των όρχεων. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στην πύελο τείνουν να παρουσιάζονται με όγκους σε μεγαλύτερο στάδιο και έχουν φτωχότερη πρόγνωση από εκείνους στην ίδια ηλικία και με το ίδιο στάδιο που δεν έχουν εκτεθεί σε ακτινοβολία.

Η χορήγηση ορισμένων φαρμάκων είναι επίσης παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου. Τέτοια φάρμακα είναι η κυκλοφωσφαμίδη η οποία μέσω του μεταβολίτη της, ακρολεΐνη, ευθύνεται για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου με έως και εννέα φορές μεγαλύτερη συχνότητα στους ασθενείς που την έχουν λάβει εντός της προηγούμενης δεκαετίας της ζωής τους.

Η φαινακετίνη, που έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως αναλγητικό και αντιπυρετικό από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα έως την δεκαετία του 1980, ευθύνεται για την εμφάνιση ουροθηλιακού καρκίνου, και για αυτό δεν χρησιμοποιείται πια.

Αντιθέτως η χρήση παρακεταμόλης δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη του προαναφερθέντος καρκίνου, ενώ η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαίνεται σε κάποιες μελέτες να ασκεί προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου της ουροδόχου χωρίς όμως αυτό να έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες.

Οι θειαζολινεδιόνες, μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως αντιδιαβητικά, φαίνεται από λίγες πρώιμες μελέτες να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου, χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρο αν πρόκειται για σχέση που αφορά ολόκληρη την κατηγορία αυτών των φαρμάκων (class effect) ή κάποια μόνο από αυτά τα φάρμακα.

Άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση των νεοπλασμάτων της ουροδόχου, είναι η μόλυνση του αέρα σε πόλεις με περισσότερους από 100000 κατοίκους, η υπερβολική χρήση τεχνητών γλυκαντικών ουσιών, η αυξημένη κατανάλωση καφέ και τσαγιού.

B. Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Η καρκινογένεση στο ουροθήλιο είναι το αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια καθώς και ενισχύσεις ή υπερέκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν για αυξητικούς παράγοντες και τους υποδοχείς τους. Οι γενετικές ανωμαλίες δρουν είτε τροποποιώντας άμεσα τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασμάτων είτε αλλάζοντας τη φυσική τους ιστορία και δρουν είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμό με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Σε ό,τι αφορά την κληρονομικότητα, φαίνεται μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου σε συγγενείς ασθενών που εμφάνισαν καρκίνο της ουροδόχου πριν την ηλικία των 60, με την αύξηση αυτή να είναι μεγαλύτερη στους καπνιστές. Σε μία μελέτη από το MD Anderson, οι συμμετέχοντες καπνιστές με θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφάνισαν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου. Ο κίνδυνος αυτός είναι επτά φορές μεγαλύτερος σε εκείνους των οποίων οι συγγενείς είχαν εμφανίσει καρκίνο της ουροδόχου σε ηλικία μεταξύ 40 έως 65 έτη και ήταν καπνιστές, έναντι εκείνων χωρίς ιστορικό καπνίσματος και

χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό. Σε Σουηδική μελέτη 65 οικογενειών, φάνηκε αυξημένη επίπτωση στους απογόνους ασθενών με ιστορικό καρκίνου της ουροδόχου (1,35 φορές αύξηση στους υιούς και 2,29 στις θυγατέρες). Υψηλότερο κίνδυνο είχαν οι άρρενες αδερφοί ασθενών που διαγνώστηκαν πριν την ηλικία των 45 ετών, υποδεικνύοντας κληρονομικότητα σχετιζόμενη με το X-χρωμόσωμα.

Μία μετα-ανάλυση 168 μελετών ανέδειξε την υπερέκφραση του γονιδίου p53 ως προγνωστικό δείκτη για την υποτροπή και την θνησιμότητα αλλά όχι με ισχυρή συσχέτιση.

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με πρόοδο του καρκίνου της ουροδόχου είναι το γονίδιο του ρετονοβλαστώματος, το p16, τα γονίδια των μεταλλοπρωτεϊνών καθώς και τα γονίδια που εμπλέκονται στον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος.

Οι περισσότερες αμίνες που σχετίζονται με το καρκίνο της ουροδόχου απαιτούν in vivo ενεργοποίηση προκειμένου να αποκτήσουν καρκινογόνο δυναμικό. Τα ένζυμα που εμπλέκονται σε αυτή την διαδικασία περιλαμβάνονται στην οικογένεια του P450 (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4). Οι πολυμορφισμοί, που εμφανίζονται στα γονίδια που κωδικοποιούν τα παραπάνω ένζυμα, επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης μεταλλάξεων σχετιζόμενων με τον καρκίνο της ουροδόχου μέσω της διαφορετικής ενεργότητας των διάφορων ισομορφών που προκαλούν και επομένως τα διαφορετικά επίπεδα ενεργοποιημένων μεταβολιτών των αμινών στα ούρα.

Η ακετυλίωση των αμινών τις αδρανοποιεί και επομένως μειώνει τη δράση τους στο ενδοθήλιο της ουροδόχου. Τα δύο σημαντικότερα ένζυμα είναι η ακετυλοτρανσφεράση 1 και 2 (NAT1, NAT2). Στο γονίδιο NAT2 εμφανίζονται διάφοροι πολυμορφισμοί που αποτελούν και τροποποιητές του κινδύνου για καρκίνου ουροδόχου. Δύο φυσιολογικά αλληλία για την NAT2 προδιαθέτουν σε

γρήγορη απενεργοποίηση των αμινών ενώ δύο τροποποιημένα αλληλία προδιαθέτουν σε πιο αργή ακετυλίωση και επομένως αυξημένο κίνδυνο σε εκείνους που εκτίθενται σε καπνό τσιγάρων ή σε επαγγελματική έκθεση σε αμίνες (RR:1,4).

Ένα ακόμη ένζυμο που μπορεί να αδρανοποιήσει την δράση των αμινών είναι η S τρανσφεράση της γλουταθειόνης (GSTM1). Το 50% της καυκάσιας φυλής στις ΗΠΑ εμφανίζουν απαλοιφή και των 2 αλληλίων του σχετικού γονιδίου, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου σε αυτόν τον πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

A. Κλινική εικόνα

10

Το πρώτο σύμπτωμα των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου είναι συνήθως η μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία. Ωστόσο συμπτώματα ερεθισμού (συχνουρία, νυκτουρία, έπειξη για ούρηση, δυσουρία) καθώς και συμπτώματα απόφραξης μπορεί να αποτελούν τις πρώτες εκδηλώσεις.

Η παρουσία αιματουρίας (μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής) σε ενήλικες άνω των 40 ετών χωρίς άλλη προφανή αιτία (ουρολοίμωξη, παρουσία λίθου, σπειραματοπάθεια) απαιτεί τον έλεγχο της ουροδόχου κύστης αλλά και του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος για αποκλεισμό ή επιβεβαίωση της παρουσίας κακοήθους νεοπλασματος.

Η κυστεοσκόπηση αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της διάγνωσης. Πρέπει να συνδυάζεται με την κυτταρολογική εξέταση των ούρων η οποία μπορεί να

ανιχνεύσει βλάβες που δεν έγιναν ορατές με την κυστεοσκόπηση ή βλάβες που προέρχονται από το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα (ουρητήρες, νεφρική πύελος).

B. Διάγνωση

Η κυστεοσκόπηση με εύκαμπτο κυστεοσκόπιο καθώς και νεότερες τεχνικές όπως η κυστεοσκόπηση με φθορισμό μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση περισσότερων θηλωμάτων και in situ καρκινωμάτων με ταυτόχρονη μείωση της υποτροπής των μη διηθητικών καρκινωμάτων της ουροδόχου.

Σε όσους ασθενείς ανιχνευθεί ορατός όγκος, αυτός μπορεί είτε να βιοψιστεί είτε να αφαιρεθεί διουρηθρικά προκειμένου να τεθεί ιστοπαθολογοανατομική διάγνωση και να εκτιμηθεί το βάθος της διήθησης (βλεννογόνιος, υποβλεννογόνιος ή μυικός χιτώνας).

11

Οι κατευθυνόμενες βιοψίες ενδείκνυνται σε ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα, στους οποίους πρέπει να λαμβάνεται βιοψία από κάθε ύποπτη ή ερυθματώδη περιοχή. Οι βιοψίες του φυσιολογικού στην όψη ουροθηλίου καθώς και της προστατικής ουρήθρας έχει θέση στους ασθενείς με θετική κυτταρολογική εξέταση ούρων και χωρίς εμφανή βλάβη στην ουροδόχο κύστη.

Η ουροδόχος κύστη είναι αυτή που πάσχει από καρκίνωμα στο 80% των περιπτώσεων με θετική κυτταρολογική εξέταση. Στο υπόλοιπο 20% συνιστάται ο εκλεκτικός καθετηριασμός των ουρητήρων και των νεφρικών πυέλων προκειμένου να ληφθούν ούρα για κυτταρολογική έτσι ώστε να τεθεί η διάγνωση κακοήθειας του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος.

Η διουρηθρική εκτομή της βλάβης και η φυσική εξέταση της ουροδόχου κύστης υπό γενική αναισθησία είναι τα απαραίτητα πρώτα βήματα για την εκτίμηση του

σταδίου, του βαθμού κακοηθείας και του βάθους διήθησης. Στη συνέχεια η αξονική τομογραφία πυέλου με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο, η μαγνητική τομογραφία με ενδοφλέβια παραμαγνητική ουσία καθώς και η ανιούσα πυελογραφία είναι απαραίτητες προς αποκλεισμό δεύτερης πρωτοπαθούς βλάβης ακόμα και όταν η διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου έχει ήδη τεθεί.

Η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία αποτελούν χρήσιμα εργαλεία μετά την διάγνωση διηθητικού καρκινώματος έτσι ώστε να καθοριστεί το στάδιο της νόσου (τοπικοπεριοχική ή μεταστατική). Η χρήση του PET-CT scan είναι ακόμη υπό αξιολόγηση.

Γ. Σταδιοποίηση

Για τους ασθενείς με νόσο περιορισμένη στην ουροδόχο κύστη, το βάθος της διήθησης του νεοπλάσματος αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα για τον καθορισμό του κινδύνου υποτροπής και προόδου της νόσου.

12

Η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων αντιπροσωπεύει τα προχωρημένα στάδια της νόσου. Η διήθηση ενός μόνο πυελικού λεμφαδένα αποτελεί N1 νόσο ενώ η διήθηση πολλαπλών πυελικών λεμφαδένων αποτελεί N2 νόσο. N3 ονομάζεται η νόσος η οποία έχει επεκταθεί σε λεμφαδένες της ομάδας της κοινής λαγονίου φλέβας και αρτηρίας.

Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων πέραν των κοινών λαγονίων (M1a) και η διήθηση άλλου οργάνου (M1b) αποτελούν απομακρυσμένη μετάσταση.

Το βάθος διήθησης, η διήθηση λεμφαδένων και η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων αποτελούν μέρος του συστήματος σταδιοποίησης TNM.

Η σταδιοποίηση κατά AJCC (American Joint Committee on Cancer) UICC (Union for International Cancer Control's) 2017 με βάση το βάθος διήθησης, την διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί.

i. Πρωτοπαθής όγκος (T)

Tx	Δεν είναι δυνατή η εκτίμηση του πρωτοπαθούς όγκου
T0	Χωρίς απόδειξη όγκου
Ta	Μη διηθητικό καρκίνωμα (εξωφυτικό)
Tis	Καρκίνωμα in situ (επίπεδος όγκος)
T1	Ο όγκος διηθεί τον υποεπιθηλιακό συνδετικό οστό
T2	Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα
pT2a	Διήθηση του έσω μισού του πάχους του μυϊκού χιτώνα
pT2b	Διήθηση έως το έξω μισό του πάχους του μυϊκού χιτώνα
T3	Ο όγκος διηθεί περικυστικούς ιστούς
pT3a	Μικροσκοπική διήθηση
pT3b	Μακροσκοπική διήθηση
T4	Επέκταση του όγκου σε ένα από τα ακόλουθα: προστάτης, σπερματοδόχοι κύστες, μήτρα, κόλπος, πυελικό τοίχωμα, κοιλιακό τοίχωμα
pT4a	Προστάτης, σπερματοδόχοι κύστες, μήτρα, κόλπος
pT4b	Πυελικό ή κοιλιακό τοίχωμα

13

ii. Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

Nx	Οι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
N0	Απουσία διήθησης λεμφαδένων

N1	Διήθηση ενός μόνο πυελικού λεμφαδένα (θυροειδούς, έσω ή έξω λαγόνιου, ιερού, περικυστικός)
N2	Διήθηση πολλαπλών πυελικών λεμφαδένων (θυροειδών, έσω ή έξω λαγονίων, ιερών περικυστικών)
N3	Διήθηση κοινών λαγονίων λεμφαδένων

iii. Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1a	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε λεμφαδένες πέραν των κοινών λαγονίων λεμφαδένων
M1b	Μη λεμφαδενικές μεταστάσεις

14

iv. Προγνωστικά στάδια της νόσου

T	N	M	Στάδιο
Ta	N0	M0	0a
Tis	N0	M0	0is
T1	N0	M0	I
T2a	N0	M0	II
T2b	N0	M0	II
T3a,T3b,T4a	N0	M0	IIIΑ
T1-T4a	N1	M0	IIIΑ
T1-T4a	N2,N3	M0	IIIΒ
T4b	N0-N3	M0	IVΑ
Any T	N0-N3	M1a	IVΑ

Any T	N0-N3	M1b	IVB
-------	-------	-----	-----

Για την ταξινόμηση των νεοπλασμάτων του ουροθηλίου πλέον χρησιμοποιείται και ο βαθμός κακοήθειας του κυττάρου. Σύμφωνα με τον WHO (World Health Organization) και την ISUP (International Society of Urologic Pathologists), τα νεοπλάσματα του ουροθηλίου ταξινομούνται ως χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας ανάλογα με τον βαθμό της πυρηνικής ατυπίας και της διαταραχής της αρχιτεκτονικής τους.

Τα χαμηλής κακοήθειας νεοπλάσματα (low grade) σπανίως μεταπίπτουν σε πιο επιθετικό φαινότυπο ενώ τα υψηλής (high grade) έχουν πιο επιθετική φυσική ιστορία. Με σπάνιες εξαιρέσεις οι T2 όγκοι του ουροθηλίου είναι υψηλής κακοήθειας. Ο διαχωρισμός σε χαμηλής και υψηλής κακοήθειας έχει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό του κινδύνου υποτροπής καθώς και στις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με την ταξινόμηση από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 2016 τα νεοπλάσματα του ουροθηλίου ταξινομούνται ως χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοηθείας (low και high grade) ανάλογα με την πυρηνική ατυπία και τις αρχιτεκτονικές ανωμαλίες.

Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα διηθητικά νεοπλάσματα είναι υψηλού βαθμού κακοηθείας.

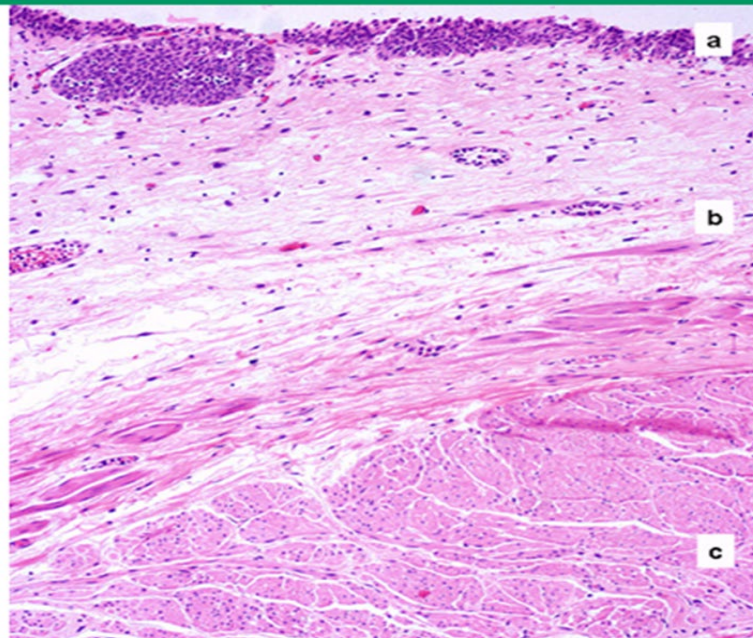
A. Ανατομία

Το τοίχωμα της ουροδόχου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες. Από μέσα προς τα έξω:

1. Το ουροθήλιο, αποτελεί την επιθηλιακή επιφάνεια της ουροδόχου κύστης και είναι το κύτταρο προέλευσης των περισσότερων καρκινωμάτων της ουροδόχου.
2. Το χόριο, βρίσκεται υποεπιθηλιακά και αποτελείται από άφθονο συνδετικό ιστό που περιλαμβάνει αγγειακές και νευρικές δομές. Χωρίζεται από το ουροθήλιο με τη βασική μεμβράνη. Μπορεί να περιλαμβάνει διάσπαρτες μυϊκές ίνες μεμονωμένες ή σε δέσμες οι οποίες να σχηματίζουν ατελή ή ολόκληρο υποβλεννογόνιο μυϊκό χιτώνα.
3. Τον μυϊκό χιτώνα, που περιβάλλει το χόριο και αποτελείται από ακανόνιστες, παχιές μυϊκές δέσμες. Σε μικρά δείγματα βιοψιών είναι δυνατόν υπερτροφικές μυϊκές ίνες του υποβλεννογόνιου μυϊκού χιτώνα να εκληφθούν ως αληθής μυϊκός χιτώνας με αποτέλεσμα λανθασμένη σταδιοποίηση. Τόσο στον μυϊκό χιτώνα όσο και στο χόριο μπορεί να ανευρεθούν λιποκύτταρα η διήθηση των οποίων από νεόπλασμα όμως δεν είναι πάντα ενδεικτική εξωκυστικής επέκτασης του νεοπλάσματος.

16

Ιστολογία φυσιολογικής ουροδόχου



Φυσιολογική ιστολογία ουροδόχου κύστης: ουροθήλιο (a), χόριο (b) με τον βλεννογόνιο μυϊκό χιτώνα και τον υποβλεννογόνιο, μυϊκός χιτώνας (c). *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

4. Τον ορογόνο χιτώνα, που καλύπτει εκ των έξω το περικυστικό λιπώδη ιστό που βρίσκεται επί τα εκτός του μυϊκού χιτώνα.

B. Παθολογοανατομική σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων

Η σημαντικότερη παράμετρος της παθολογοανατομικής σταδιοποίησης των νεοπλασμάτων του ουροθηλίου της ουροδόχου κύστης είναι το βάθος της διήθησης του νεοπλάσματος στους χιτώνες του οργάνου και στους πέριξ ιστούς.

Το βάθος της διήθησης περιλαμβάνεται και στην 8^η έκδοση σταδιοποίησης κατά AJCC, έχει ιδιαίτερο προγνωστικό ρόλο και επηρεάζει την θεραπεία.

Τα περισσότερα pT1 κακοήθη νεοπλάσματα της ουροδόχου είναι υψηλού βαθμού κακοηθείας και μόνο σπάνια έχουν περιγραφεί τέτοια καρκινώματα με χαμηλό βαθμό κακοηθείας.

17

Νεοπλάσματα που ταξινομούνται ως pT2 έως pT4 είναι πάντα υψηλού βαθμού κακοηθείας.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα νεοπλάσματα pTα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα pT1, αλλά οι δύο αυτές κατηγορίες ταξινομούνται μαζί ως «μη μυοδιηθητικά» διότι αντιμετωπίζονται με πιο συντηρητική θεραπεία.

i. Η διήθηση του χορίου μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί σε δείγματα βιοψιών εξαιτίας θραύσης, κακής σήμανσης του προσανατολισμού ή καταστροφής από καυτηρίαση του τεμαχίου προς βιοψία. Εμφανίζεται δε ως αθροίσεις ή φωλεές ουροθηλιακών κυττάρων ή ακόμα και ως μεμονωμένα κύτταρα.

Οι διηθητικές φωλεές συχνά προκαλούν τη δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος που εμφανίζεται με ατρακτοειδή κύτταρα (spindle cell). Το χαρακτηριστικό αυτό ονομάζεται ψευδοσαρκωματώδης αντίδραση του στρώματος.

Μικρότερες αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων μπορεί να εμφανίσουν φαινόμενο τεχνητής συρρίκνωσης (retraction artifact) με αποτέλεσμα να εκληφθεί ως διήθηση αγγείων.

Παρά τον μη διαχωρισμό των pT1 όγκων ανάλογα με το βάθος διήθησης του χορίου από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπάρχουν μερικές μελέτες που δείχνουν διαφορές στην πρόγνωση ανάλογα με το αν διηθείται ή όχι ο υποβλεννογόνιος μυϊκός χιτώνας. Επίσης το μέγιστο μέγεθος της διηθητικής εστίας φαίνεται να έχει προγνωστική αξία.

ii. Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα συμβαίνει σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου (pT2-pT4). Διαγιγνώσκεται δε όταν το νεόπλασμα ανευρίσκεται να διηθεί παχιές δεσμίδες μυϊκών ινών. Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα μπορεί να προκαλέσει επίσης δεσμοπλαστική αντίδραση.

Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καθώς επίσης και παράγοντα που τροποποιεί την θεραπευτική στρατηγική. Η μη ανεύρεση μυϊκού χιτώνα σε υλικό βιοψίας θα πρέπει να αναφέρεται διότι μπορεί να σημαίνει ανεπαρκή εκτομή και επομένως υπολειπόμενη νόσο, ιδιαίτερα σε διουρηθρικές αφαιρέσεις βλαβών, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής.

Ανάμεσα στις μυϊκές ομάδες του μυϊκού χιτώνα, συχνά υπάρχουν λιποκύτταρα, η ανεύρεση διήθησης των οποίων δεν ισοδυναμεί απαραίτητα με επέκταση του νεοπλάσματος στο περικυστικό λίπος.

iii. Η διήθηση του προστάτη συμβαίνει με διάφορους τρόπους και σταδιοποιείται ως pT4. Το νεόπλασμα μπορεί πρώτα να επεκταθεί κατά μήκος του βλεννογόνου της ουρήθρας και στη συνέχεια να διηθήσει τον προστάτη. Επίσης μπορεί να διηθήσει διαμέσου του τοιχώματος της ουροδόχου απευθείας τον προστάτη ή αφού

18

πρώτα επεκταθεί στο περικυστικό λίπος στη συνέχεια να επεκταθεί στον προστάτη. Σύμφωνα με το τρέχων σύστημα σταδιοποίησης η διήθηση του προστάτη διαμέσου του βλεννογόνου της ουρήθρας δεν εμπίπτει στην κατηγορία T4.

iv. Η αγγειακή διήθηση αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για τον καρκίνο της ουροδόχου και σχετίζεται με ανεύρεση υψηλότερου σταδίου της νόσου όταν διενεργείται κυστεκτομή. Είναι δε δύσκολο να αναγνωρισθεί εξαιτίας του φαινομένου της τεχνητής συρρίκνωσης. Για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιούνται ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για ενδοθηλιακούς δείκτες.

Γ. Μη διηθητικά ουροθηλιακά νεοπλάσματα

Το φυσιολογικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστης είναι επίπεδο και αποτελείται από ουροθηλιακά κύτταρα τα οποία διατάσσονται σε στρώματα τριών έως επτά κυττάρων (αν και αυτό εξαρτάται από το βαθμό διάτασης της ουροδόχου κατά τη στιγμή της βιοψίας). Το μέγεθος αυτών το κυττάρων είναι περίπου δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερο από αυτό των λεμφοκυττάρων του στρώματος.

Οι μη διηθητικές βλάβες του ουροθηλίου μπορεί να είναι επίπεδες ή να σχηματίζουν θηλώματα.

i. Επίπεδες βλάβες είναι η δυσπλασία/ατυπία και το καρκίνωμα in situ.

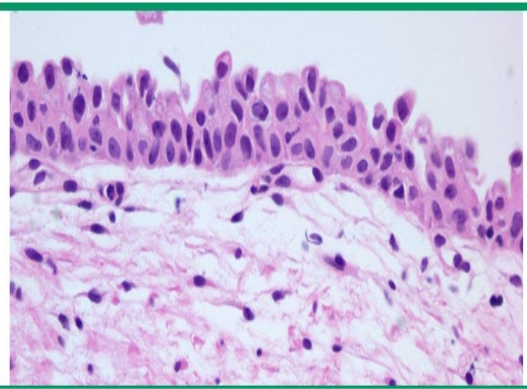
- Η **δυσπλασία** (low grade) διαγιγνώσκεται όταν υπάρχουν άτυπες δυσπλαστικές αλλαγές στα κύτταρα που όμως δεν εμπίπτουν στην κατηγορία του καρκινώματος in situ. Οι περιοχές χαμηλού βαθμού δυσπλασίας πολύ συχνά σχετίζονται με περιοχές που φέρουν υψηλότερου βαθμού νεοπλασία. Σε ασθενείς δε που πάσχουν από

διηθητικό καρκίνωμα, η επίπτωση των δυσπλαστικών αλλοιώσεων είναι 100%. Δυσπλασία χωρίς την παρουσία διηθητικού καρκινώματος η καρκινώματος in situ εμφανίζεται κυρίως σε μεσήλικες που αναφέρουν συμπτώματα ερεθισμού της κύστης, με ή χωρίς αιματουρία. Τα δυσπλαστικά κύτταρα εμφανίζουν απώλεια της πολικότητας και κυτταρολογική ατυπία με ελαφρά μεγεθυμένους πυρήνες, μόλις εμφανές πυρήνιο και σπάνιες μιτώσεις. Το πάχος του ουροθηλίου είναι συνήθως φυσιολογικό. Η παρουσία δυσπλασίας σχετίζεται πιθανή εξέλιξη ή υποτροπή. Εξέλιξη σε in situ καρκίνωμα παρατηρείται σε 5 έως 20% και η παρουσία πλειομορφισμού, εμφανούς πυρηνίου και αυξημένου αριθμού μιτώσεων είναι ενδεικτική αυτής.

- Το **Καρκίνωμα in situ (CIS)** αποτελεί το 1-3% των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης αλλά εντοπίζεται στο 45-65% των ασθενών με διηθητικό καρκίνωμα. Το de novo CIS εμφανίζεται σε ασθενείς στην 5^η ή 6^η δεκαετία της ζωής τους που έχουν συμπτώματα συχνουρίας, δυσουρίας, αιματουρίας ή έπειξης για ούρηση και συνήθως είναι πολυεστιακό, σύγχρονο ή μετάχρονο. Η διάγνωση απαιτεί σοβαρή ατυπία με πυρηνική αναπλασία, άτυπες μιτώσεις, απόλυτη απώλεια προσανατολισμού και πλειομορφισμό των κυττάρων καθώς και μέγεθος πυρήνων που φτάνει να είναι τέσσερις έως πέντε φορές μεγαλύτερο από αυτούς των λεμφοκυττάρων του στρώματος. Οι αλλοιώσεις αφορούν είτε ολόκληρο το πάχος του επιθηλίου η μέρος αυτού και μπορεί να περιλαμβάνουν κύτταρα δίκην ομπρέλας. Το de novo CIS μεταπίπτει λιγότερο συχνά σε διηθητικό καρκίνωμα σε σύγκριση με το δευτεροπαθές (συνοδό των διηθητικών καρκινωμάτων).

20

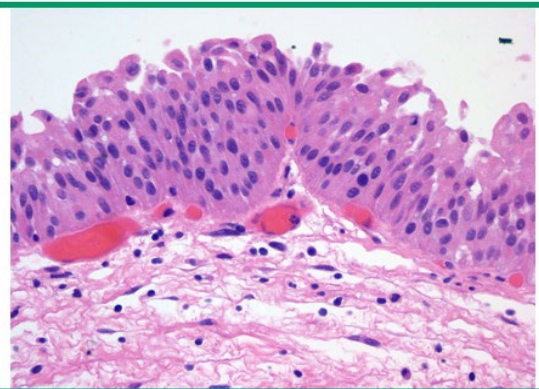
Ουροθηλιακή δυσπλασία



Courtesy of Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD.

UpToDate®

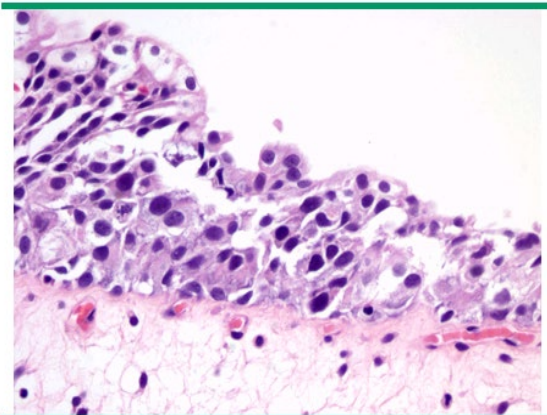
Ουροθηλιακή δυσπλασία



Courtesy of Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD.

UpToDate®

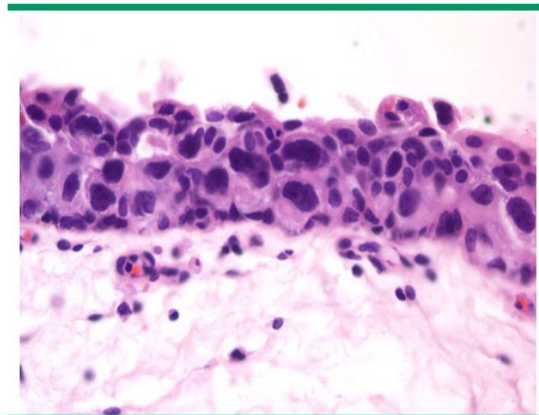
Ουροθηλιακό καρκίνωμα in situ (CIS)



Courtesy of Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD.

UpToDate®

Ουροθηλιακό καρκίνωμα in situ (CIS)



Courtesy of Cristina Magi-Galluzzi, MD, PhD.

UpToDate®

ii. Βλάβες που σχηματίζουν θηλώματα είναι το ουροθηλιακό θήλωμα, το ανεστραμμένο θήλωμα, το θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού (PUNLMP), το μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα με χαμηλόβαθμη δυσπλασία (LGPUC) και το μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα με υψηλόβαθμη δυσπλασία (HGPUC).

- Το **ουροθηλιακό θήλωμα** είναι καλοήθης εξωφυτική βλάβη με φυσιολογικό επιθήλιο χωρίς την παρουσία ατυπίας και αποτελεί το 1-4% των νεοπλασμάτων της ουροδόχου της ουροδόχου κύστης με αναλογία 1,9:1 μεταξύ ανδρών και γυναικών και εμφανίζεται σε νεότερες ηλικίες με προέχον σύμπτωμα την μακροσκοπική αιματουρία. Συνήθως εντοπίζεται στο οπίσθιο και πλάγιο τοίχωμα της ουροδόχου κοντά στην συμβολή των ουρητήρων ή στην ουρήθρα. Τα περισσότερα θηλώματα είναι συνήθως μικρά και μονήρη και εμφανίζουν λεπτούς μίσχους και κύτταρα δίκης ομπρέλας με ελάχιστη ατυπία με σπάνιες ή καθόλου μιτώσεις. Η κλινική πορεία είναι ευνοϊκή και σπανίως υποτροπιάζουν ή εξελίσσονται σε υψηλότερου βαθμού.
- Το **ανεστραμμένο θήλωμα** είναι καλοήθης βλάβη που προέρχεται από τον βλεννογόνο και αναπτύσσεται προς το στρώμα. Αποτελεί το 1% των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης και ανευρίσκεται κυρίως σε άρρενες στην 5^η ή 6^η δεκαετία της ζωής τους με κύρια συμπτώματα την αιματουρία και τα φαινόμενα ερεθισμού της κύστης. Συνήθως είναι μονήρες και μπορεί να φτάσει έως 8 εκατοστά σε μέγεθος. Σε ποσοστό έως 70% εμφανίζεται στο κυστικό τρίγωνο ενώ μπορεί να αναπτυχθεί και στους ουρητήρες, την νεφρική πύελο και την ουρήθρα. Χαρακτηρίζονται από αναστομωτικά νησίδια και χορδές φυσιολογικών ουροθηλιακών κυττάρων και έχουν καλώς αφοριζόμενη βάση. Τα ουροθηλιακά κύτταρα μπορεί να εισχωρούν εκτενώς εντός του χορίου χωρίς όμως να φτάνουν τον μυϊκό χιτώνα. Το περιφερικό όριο του εμφανίζει πασσαλοειδώς διατεταγμένα κύτταρα ενώ το στρωματικό στοιχείο του νεοπλασματος είναι

ελάχιστο και χωρίς στοιχεία φλεγμονής. Συχνά μπορεί να παρατηρηθεί εστιακή πλακώδης μετάπλαση ενώ σπανίως εμφανίζεται κυτταρολογική ατυπία ή μιτώσεις. Το ανεστραμμένο θήλωμα σπανίως υποτροπιάζει και αυξάνει ελάχιστα τον κίνδυνο εμφάνισης σύγχρονων ή μετάχρονων άλλων νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης.

- Το **θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού (PUNLMP)** μοιάζει ιστολογικά με το ουροθηλιακό θήλωμα και ξεχωρίζει από αυτό εξαιτίας της πάχυνσης του ουροθηλίου. Παρουσιάζεται συνήθως στο πλάγιο και στο οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, κοντά στα ουρητηρικά στόμια. Οι θηλές αυτού του νεοπλάσματος είναι διακριτές, λεπτές, περιβάλλονται από παχύ, πολύστιβο ουροθήλιο με καθόλου ή ελάχιστη ατυπία και είναι κυτταροβριθείς. Η πολικότητα διατηρείται καθώς επίσης και τα κύτταρα δίκην ομπρέλας. Σπάνια μπορεί να εμφανιστούν μιτώσεις κυρίως στις κατώτερες στιβάδες κυττάρων χωρίς να εμφανίζονται αλλοιώσεις στα χαρακτηριστικά των πυρήνων. Συχνά υποτροπιάζει (30-40%) ή εξελίσσεται (29%) σε υψηλής διαφοροποίησης μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα (LGPUC) ή σε χαμηλής διαφοροποίησης μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα (HGPUC). Σχεδόν ποτέ δεν αλλάζουν στάδιο και δεν αναφέρονται περιπτώσεις εξέλιξης σε καρκίνωμα.
- Το **μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα με χαμηλόβαθμη δυσπλασία (LGPUC)** εμφανίζεται ως θηλές στο πλάγιο και οπίσθιο τοίχωμα της κύστης, με ομοιόμορφη εμφάνιση αλλά με χαρακτηριστική ατυπία στην κυτταρολογική αρχιτεκτονική και ατυπία του πυρήνα. Συνήθως πρόκειται για μονήρη βλάβη χωρίς

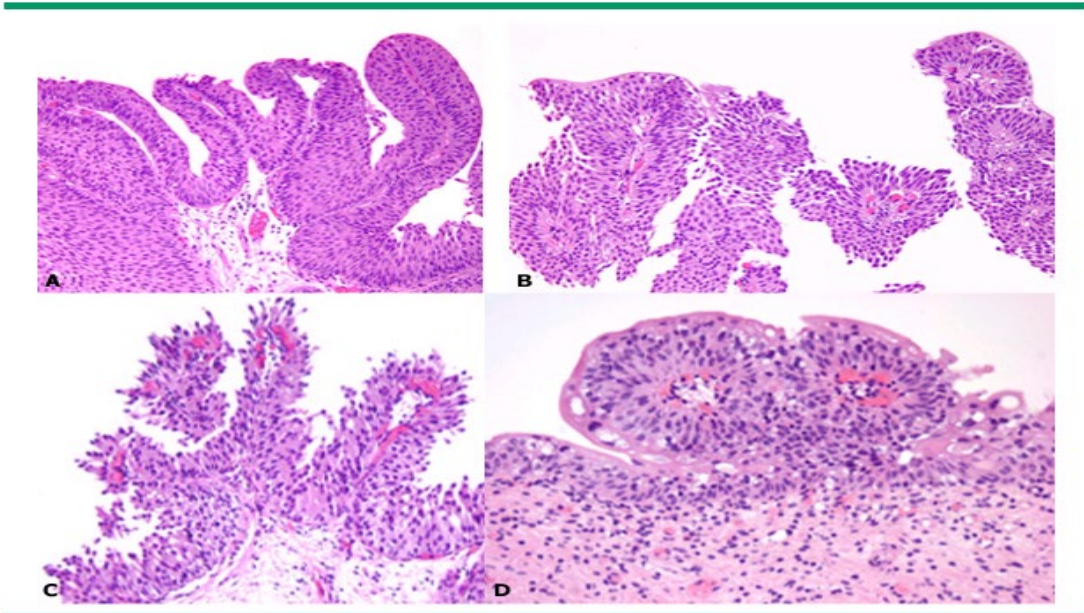
να αποκλείεται η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων. Μικροσκοπικά εμφανίζεται με λεπτές θηλές σαν φύλλα με καθολικά μεγεθυμένους πυρήνες με μόλις υποσημαινόμενο πυρήνιο και με μικρές διαφορές στην κατανομή της χρωματίνης, στο σχήμα και στο περίγραμμα. Οι μιτώσεις είναι σπάνιες και αφορούν όλα τα στρώματα του υπερπλαστικού ουροθηλίου, κυρίως όμως το κάτω μισό. Οι κατακερματισμένοι υπερχρωματικοί πυρήνες και οι μιτώσεις βοηθούν στην διαφοροδιάγνωση του LGPUC από το PUNLMP. Στην περίπτωση που το χαμηλής διαφοροποίησης στοιχείο του LGPUC αποτελεί περισσότερο από 5% η βλάβη πρέπει να χαρακτηρίζεται ως HGPUC. Οι υποτροπές είναι συχνές (48-77%) αλλά σπανίως εξελίσσονται σε διηθητικές (3-11%). Ο χαρακτηρισμός της διαφοροποίησης αυτών των νεοπλασμάτων σύμφωνα με τις συστάσεις του WHO 2004 ακολουθεί το στοιχείο με την χαμηλότερη διαφοροποίηση.

24

- Το μη διηθητικό θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα με **υψηλόβαθμη δυσπλασία (HGPUC)** χαρακτηρίζεται από θηλώδεις σχηματισμούς που διακλαδώνονται και εμφανίζουν διαταραχές της αρχιτεκτονικής και κυτταρολογική ατυπία. Η μακροσκοπική του εικόνα μπορεί να είναι θηλώδης ή οζώδης χωρίς μίσχο και εμφανίζεται είτε ως μονήρης βλάβη είτε ως πολλαπλές. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής και η ατυπία είναι εύκολα αναγνωρίσιμες. Το πάχος του ουροθηλίου ποικίλει και τα κύτταρα εμφανίζουν χαμηλή συνοχή και μέτριο έως σοβαρό πλειομορφισμό με εξεσημασμένη διαταραχή του μεγέθους, του σχήματος, της πολικότητας των πυρήνων και της κατανομής της χρωματίνης. Αντίθετα με το LGPUC, υπάρχει προβάλλον πυρήνιο και συχνές μιτώσεις σε όλο το πάχος του

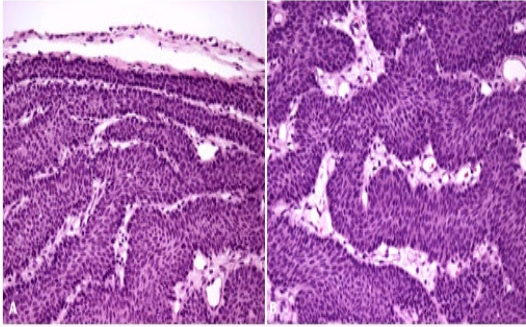
ουροθηλίου. Συχνή επίσης είναι η διήθηση του χορίου τόσο στον μίσχο όσο και στη βάση της βλάβης. Το HGPUC αποτελεί βλάβη υψηλού κινδύνου για εξέλιξη σε διηθητικό νεόπλασμα και συχνά συνυπάρχει με αυτό κατά τη διάγνωση.

Ουροθηλιακό θήλωμα



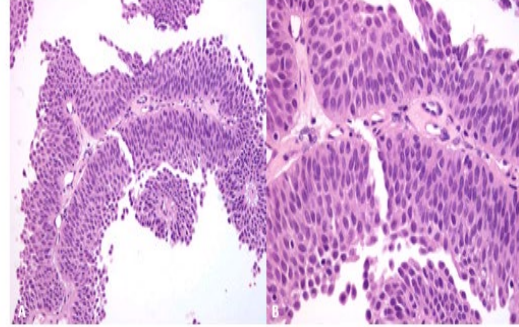
A-D: Τα περισσότερα θηλώματα έχουν απλή, μη διαπλεκόμενη διάταξη, λεπτούς ινοαγγειακούς μίσχους, με επικρατούν εξωφυτικό πρότυπο ανάπτυξης. Οι θηλές καλύπτονται από φυσιολογικό στην όψη ουροθήλιο (20x). *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

Ανεστραμμένο θήλωμα



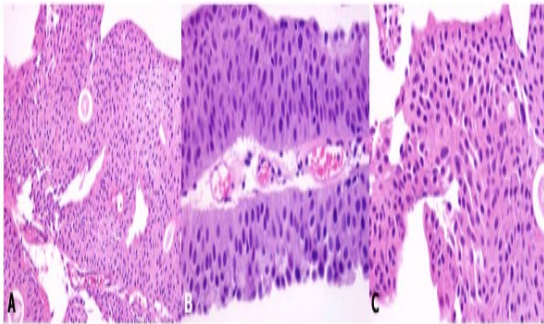
A-B, Σε μικρή μεγέθυνση (A, 10x), αναστομούμενες χορδές φυσιολογικού ουροθηλίου που εξορμούνται από τον βλεννογόνο αναπτύσσονται προς το στρώμα. Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση (B, 20x), η περιφέρεια των χορδών εμφανίζει κύτταρα με πασσαλοειδή διάταξη ενώ στο κέντρο τους υπάρχουν ουροθηλιακά κύτταρα. Το στρώμα είναι ελάχιστο χωρίς στοιχεία φλεγμονής. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

PUNLMP



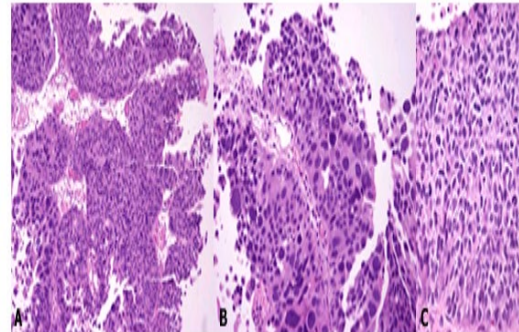
Σε μικρή μεγέθυνση (A, 20x), οι διακριτές και λεπτές θηλές του PUNLMP καλύπτονται από ουροθήλιο πολλαπλών στιβάδων χωρίς κυτταρολογική ατυπία. Σε υψηλή μεγέθυνση (B, 40x), παρατηρείται αυξημένη πυκνότητα των κυττάρων με διατηρημένη πολικότητα. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

LGPUC



Σε μικρή μεγέθυνση (A, 20x), οι θηλές του LGPUC εμφανίζουν συχνές διακλαδώσεις και ελάχιστη σύντηξη. Σε μεγάλη μεγέθυνση (B-C, 40x), τα ουροθηλιακά κύτταρα διατηρούν μια ομοιομορφία με εύκολα αναγνωρίσιμη ποικιλία στα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Οι πυρήνες είναι μεγεθυμένοι με ήπιες διαφορές στο σχήμα, το περίγραμμα και την

HGPUC



A-B, Σε μικρή μεγέθυνση (A, 20x), το HGPUC εμφανίζει διατραχές της αρχιτεκτονικής και κυτταρική ατυπία. Οι θηλές είναι συχνά συντηκόμενες και διακλαδούμενες. Σε μεγάλη μεγέθυνση (B, 40x), υπάρχει μέτριος έως σοβαρός πολυμορφισμός με προέχον πυρήνιο και διαταραχή της κατανομής της χρωματίνης. Το πάχος του ουροθηλίου ποικίλει και οι μιτώσεις είναι συχνές. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

Δ. Διηθητικά ουροθηλιακά νεοπλάσματα

Τα διηθητικά ουροθηλιακά καρκινώματα ή αλλιώς καρκινώματα του μεταβατικού επιθηλίου, χαρακτηρίζονται από διήθηση πέραν της βασικής μεμβράνης του ουροθηλίου.

Τα ουροθηλιακά καρκινώματα έχουν δυναμική για διαφοροποίηση προς διάφορους ιστολογικούς τύπους και εξαιτίας αυτής της δυναμικής εμφανίζουν διάφορες παραλλαγές (variants).

Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους διαφορετικούς ιστομορφολογικούς φαινοτύπους ενός τέτοιου νεοπλάσματος. Το φάσμα των ουροθηλιακών καρκινωμάτων περιλαμβάνει αρκετούς ασυνήθιστους ιστολογικούς υποτύπους με αποτέλεσμα λανθασμένες ερμηνείες αυτών των ασυνήθιστων υποτύπων.

Σε γενικές γραμμές οι ιστολογικές παραλλαγές του ουροθηλιακού καρκινώματος με υψηλόβαθμη δυσπλασία δεν επηρεάζουν την πρόγνωση, αν και συχνά αυτές οι παραλλαγές συχνά φέρουν δυσμενή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και επομένως είναι υψηλότερου κινδύνου για διήθηση του μυϊκού χιτώνα και για ανεύρεση υψηλότερου σταδίου κατά την κυστεκτομή.

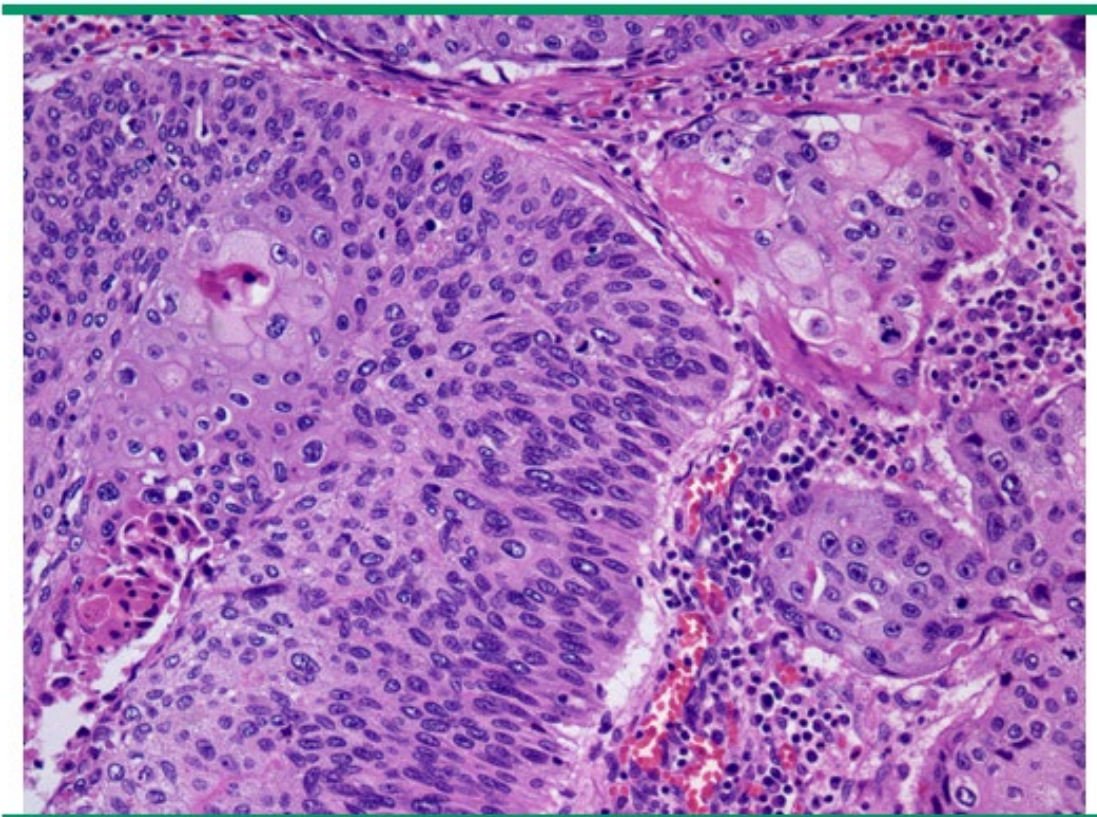
Τα ουροθηλιακά καρκινώματα με χαρακτήρες πλακώδους ή αδενικού επιθηλίου απαντώνται συχνότερα σε υψηλόβαθμης και μεγαλύτερου σταδίου βλάβες.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 2016 (WHO 2016) αναγνώρισε τους εξής ιστολογικούς υποτύπους:

i. Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα με πλακώδη διαφοροποίηση. Αποτελεί περίπου το 20% των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης και το 45% των καρκίνων της νεφρικής πυέλου. Η διάγνωση τίθεται από την παρουσία κερατίνης ή

μεσοκυττάρων γεφυρών ή και των δύο. Η πλακώδης διαφοροποίηση δεν επηρεάζει την πρόγνωση του νοσήματος, επηρεάζει όμως την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, καθιστώντας τα νεοπλάσματα αυτά λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν στην θεραπεία. Η έλλειψη αυτή ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία έχει αμφισβητηθεί από πρόσφατες μελέτες (doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09900.x. Epub 2010 Nov 24).

Διθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα με πλακώδη διαφοροποίηση.

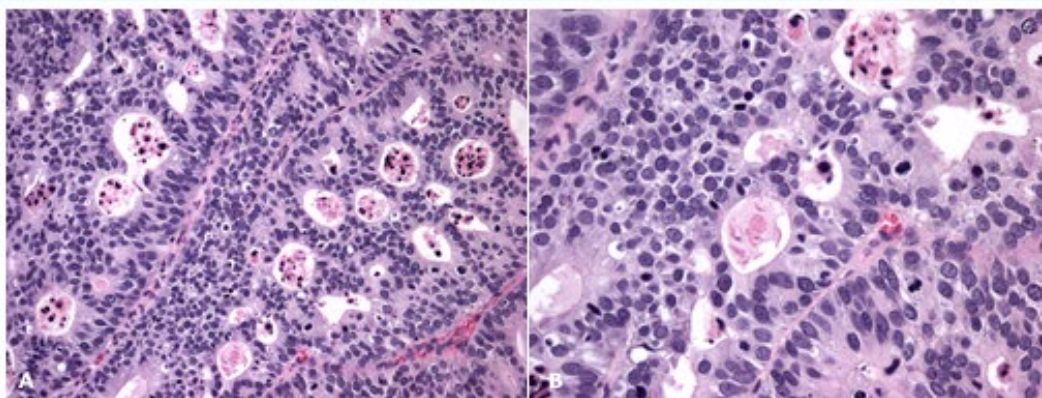


Η παρουσία ενδοκυττάρων γεφυρών και εστιακής κερατινοποίησης είναι εύκολο να εκτιμηθεί (20x). Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.

ii. Διθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση. Αποτελεί το 6% των καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης. Η παρουσία ενδοκυττάριας βλέννης δεν θέτει την διάγνωση αυτού του ιστολογικού τύπου. Για την διάγνωση απαιτείται η παρουσία αληθών αδενικών σχηματισμών είτε σωληνώδους είτε

εντερικού τύπου με παρουσία βλέννης. Η αδενική διαφοροποίηση του καρκίνου του ουροθηλίου δεν επηρεάζει την πρόγνωση του νοσήματος. Σε υλικά διουρηθρικής εκτομής στα οποία δεν περιλαμβάνεται ουροθηλιακό στοιχείο, τίθεται διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα ανάμεσα σε ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση και μετάστασης στην ουροδόχο από άλλο αδενικού τύπου νεόπλασμα.

Διθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση

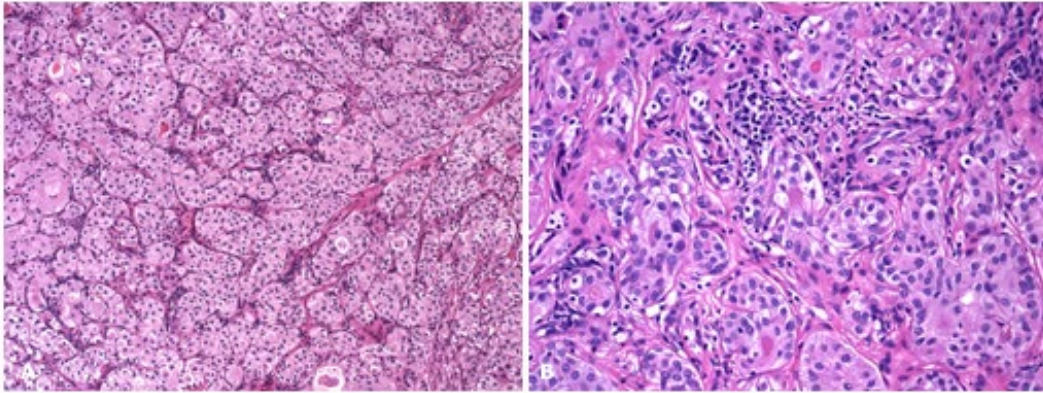


A, Η παρουσία αληθών αδενικών χώρων μέσο στο ουροθηλιακό στοιχείο είναι το χαρακτηριστικό το ουροθηλιακό καρκίνωμα με αδενική διαφοροποίηση (20x). B, Το κυτταρόπλασμα εντοπίζεται στο κορυφαίο τμήμα των κυττάρων ενώ οι πυρήνες εντοπίζονται στο βασικό τμήμα του κυττάρου (40x).

Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.

iii. Φωλεακού τύπου ουροθηλιακό νεόπλασμα. Πρόκειται για ένα σπάνιο και επιθετικό τύπο ουροθηλιακού νεοπλασματος με αρχικά καλοήθη εμφάνιση που ομοιάζει με τις φωλεές von Brunn. Η διάγνωση τίθεται εξαιτίας της διήθησης του μυϊκού χιτώνα καθώς και εξαιτίας των άτακτα συνωστισμένων φωλεών και της αυξημένης ατυπίας στα βαθύτερα στρώματα. Εμφανίζεται κυρίως στους άνδρες και παρά τη θεραπεία το 70% των ασθενών επιβιώνει 3-4 έτη.

Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, φωλεακού τύπου.

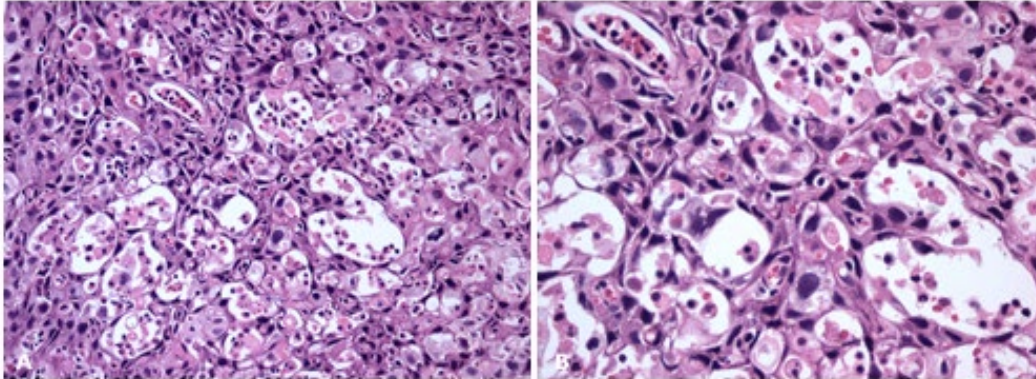


Σε μικρή μεγέθυνση (A, 10x), το φωλεακού τύπου ουροθηλιακό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από πυκνά διατεταγμένες κρύπτες με ήπια εμφάνιση που διηθούν τις μυϊκές ίνες. Σε υψηλότερη μεγέθυνση (B, 20x) η κυτταρολογική ατυπία είναι αυξημένη, ιδιαίτερα στα βαθύτερα στρώματα της βλάβης *Courtesy*

iv. Μικροκυστικός τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος. Πρόκειται για έναν τύπο ουροθηλιακού καρκινώματος που συχνά συνυπάρχει με το φωλεακού τύπου καρκίνωμα ενώ ποτέ δεν σχετίζεται με το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης. Δεν εμφανίζει ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά. Χαρακτηρίζεται συχνά από την παρουσία εξεσημασμένου αριθμού μικροκύστεων, μεγέθους από 1-2 χιλιοστά έως μικροσκοπικές, που περιέχουν νεκρωτικό υλικό. Τα όρια των κύστεων μπορεί να απουσιάζουν ενώ τα ουροθηλιακά κύτταρα συχνά περιέχουν βλέννη. Η κυτταρολογική εξέταση συνήθως εμφανίζει ήπιες αλλοιώσεις.

30

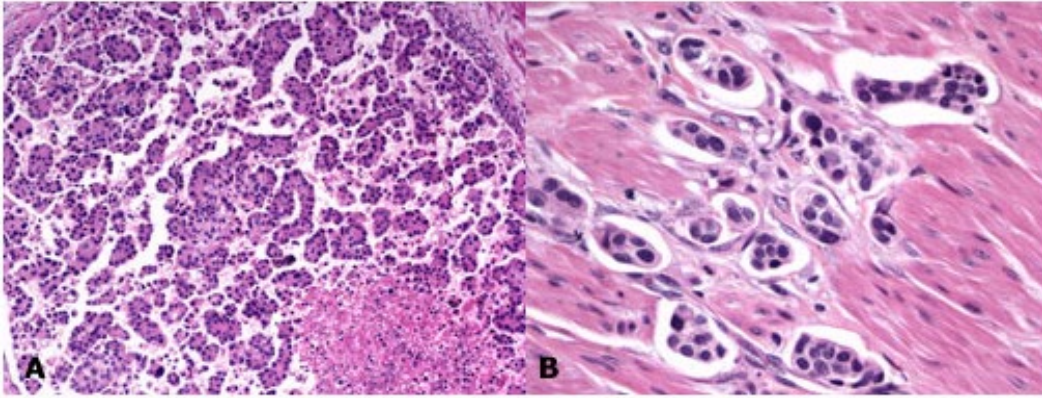
Διθηθικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, μικροκυστικού τύπου



A) Σε χαμηλή μεγέθυνση (20x) ο μικροκυστικός τύπος του διθηθικού ουροθηλιακού καρκινώματος μπορεί να εμφανίζει εξεσημασμένο κυστικό πρότυπο. B) Σε υψηλή μεγέθυνση (40x) οι κύστες περιέχουν νεκρωτικό υλικό. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

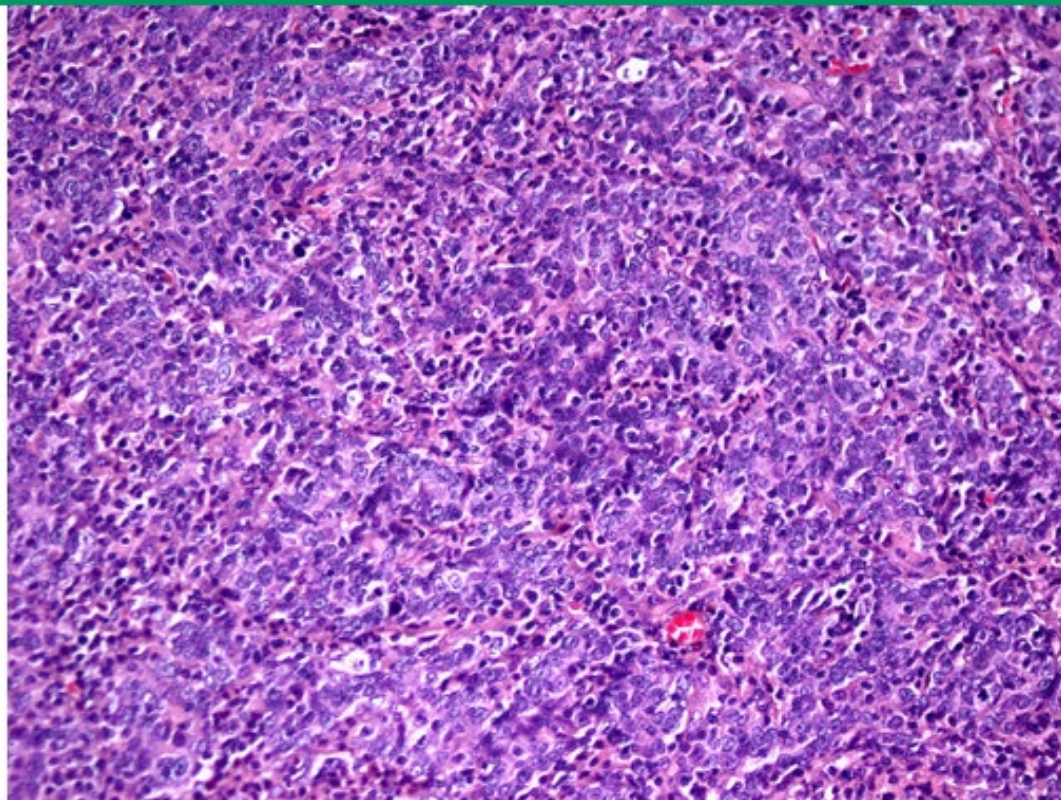
ν. Μικροθηλώδης τύπος ουροθηλιακού καρκινώματος. Πρόκειται για σπάνιο τύπο ουροθηλιακού καρκινώματος με μέση ηλικία διάγνωσης τα 70 έτη (κυρίως σε άνδρες). Εμφανίζει ομοιότητες με τα ορώδη καρκινώματα της ωοθήκης. Συναντάται ως υψηλού βαθμού κακοήθειας, προχωρημένου σταδίου και εμφανίζει πτωχή πρόγνωση εξαιτίας της συχνής και πρώιμης εμφάνισης μεταστάσεων. Το ποσοστό της μικροθηλώδους συνιστώσας ενός ουροθηλιακού καρκινώματος αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία λεπτών προσεκβολών, συχνά χωρίς αγγειοσυνδετικό άξονα. Το διθηθικό στοιχείο εμφανίζει φωλεές κυττάρων ή μικρές θηλές που συνοδεύονται από περιοχές τεχνητής συρρίκνωσης (retraction artifact) που ομοιάζουν με λεμφαγγειακούς χώρους. Οι πυρήνες των κυττάρων διατάσσονται περιφερικά και εμφανίζουν εξεσημασμένη ατυπία. Στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν συχνά κενοτόπια με ταυτόχρονη διατάραξη των ορίων του πυρήνα. Συχνά υπάρχουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα HER2, γεγονός που εγείρει το ερώτημα της θεραπείας με αναστολείς του υποδοχέα.

Διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, μικροθηλώδης τύπος



A: Ο μικροθηλώδης τύπος του ουροθηλιακού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από λεπτές θηλές με κυτταρολογικά χαρακτηριστικά υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Οι νεκρώσεις είναι συχνές (κάτω δεξιά) (20x). B: Οι θηλές περιβάλλονται συνήθως από ιστό που εμφανίζει φαινόμενο τεχνητής συρρίκνωσης, ομοιάζοντας με κερμικούς χώρους (40x). *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

vi. Καρκίνωμα προσομοιάζον με λεμφοεπιθηλίωμα. Πρόκειται για λίγες περιπτώσεις καρκινώματος που ομοιάζει με το λεμφοεπιθηλίωμα του ρινοφάρυγγα. Εμφανίζεται στην όψιμη ενήλικη ζωή και αφορά κυρίως άνδρες. Σε αντίθεση με το αντίστοιχο καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα, δεν σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι μεγάλα και σχηματίζουν συγκύτια. Έχουν ασαφή όρια και μεγάλους φυσαλιδώδεις πυρήνες με προβάλλον πυρήνιο και πολλές μιτώσεις. Το υπόστρωμα αποτελείται από διηθούντα λεμφοκύτταρα, ιστιοκύτταρα καθώς και ηωσινόφιλα και ουδετερόφιλα. Στη διαφορική διάγνωση εμπίπτουν το λέμφωμα, το αδιαφοροποίητο ουροθηλιακό καρκίνωμα με λεμφοειδές στρώμα και το χαμηλής διαφοροποίησης πλακώδες καρκίνωμα. Σε περιορισμένα υλικά βιοψίας από ασθενείς με χρόνια κυστίτιδα, είναι δυνατόν να τεθεί λανθασμένα η διάγνωση αυτού του ιστολογικού τύπου καρκινώματος της ουροδόχου κύστης. Σε περιπτώσεις εστιακής ανάπτυξης του καρκινώματος αυτού εν μέσω ουροθηλιακού καρκινώματος, πρέπει να αναφέρεται η ποσοστιαία αναλογία του, καθώς η συνιστώσα του καρκινώματος προσομοιάζοντος με λεμφοεπιθηλίωμα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία.



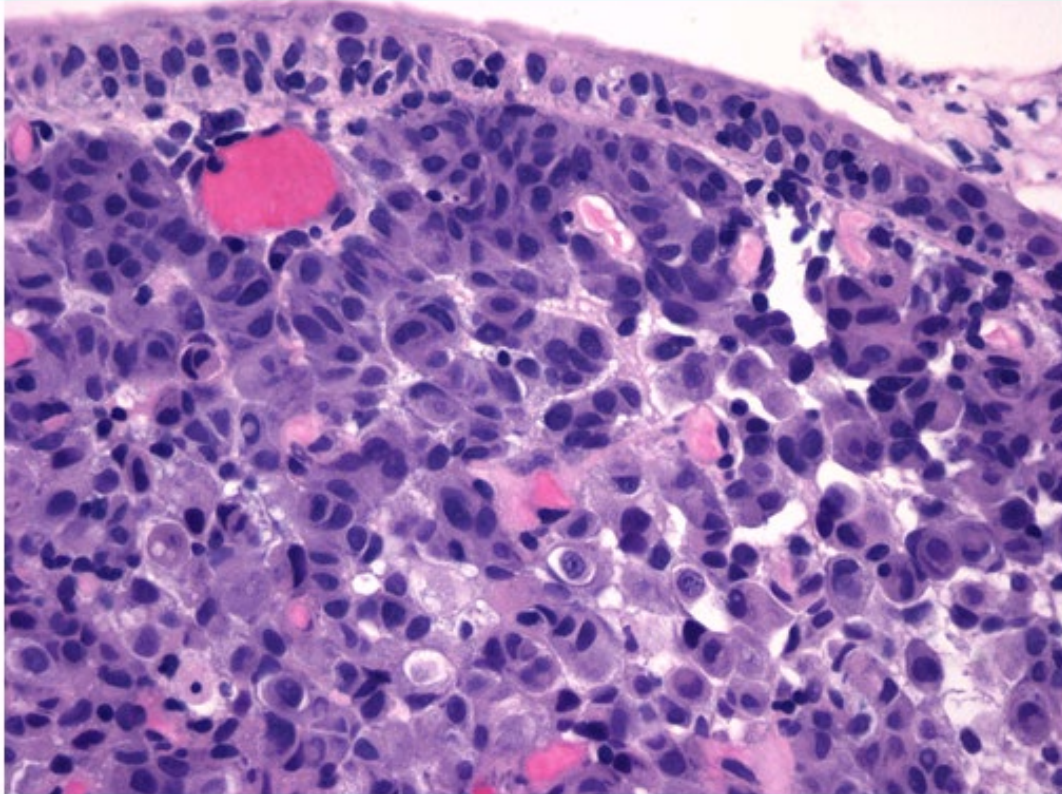
Το προσομοιάζον με λεμφοεπιθηλίωμα ουροθηλιακό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από συγκύτια από αδιαφοροποίητα κύτταρα με ευμεγέθεις πυρήνες και ασαφή κυτταροπλασματικά όρια σε ένα καθ' υπεροχήν φλεγμονώδες υπόστρωμα. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

33

vii. Πλασματοκυτταροειδές/δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου ουροθηλιακό καρκίνωμα. Τα κύτταρα αυτού του καρκινώματος ομοιάζουν με αυτά των λεμφωμάτων και των πλασματοκυττωμάτων. Έχουν περιγραφεί ελάχιστες περιπτώσεις αυτού του νεοπλάσματος οι οποίες περιλάμβαναν και υψηλής κακοήθειας ουροθηλιακό καρκίνωμα. Τα κύτταρα αυτού του νεοπλάσματος είναι στρογγυλά ή ωοειδή, χωρίς συνοχή και συνοδεύονται από μυξοειδές στρώμα. Περιέχουν άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και εμφανίζουν έκκεντρα τοποθετημένους πυρήνες. Άλλοτε άλλος αριθμός των κυττάρων αυτών εμφανίζουν κενोटόπια δίνοντας έτσι τη μορφή κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου με ή χωρίς ενδοκυττάρια βλέννη. Τα νεοπλάσματα αυτά είναι θετικά

στον πλασματοκυτταρικό δείκτη CD138 καθώς και στους ουροθηλιακούς δείκτες όπως οι κερατίνες και το GATA-3. Η E-cadherin δεν εκφράζεται καθόλου. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τα λεμφώματα, το πολλαπλό μύελωμα, το μελάνωμα, το παραγαγγλίωμα, το μεταστατικό καρκίνωμα, τους νευροενδοκρινείς όγκους και το ραβδομυοσάρκωμα. Η πρόγνωση είναι κακή και σχετίζεται με το παθολογοανατομικό στάδιο. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται με προχωρημένο στάδιο ενώ εμφανίζουν και αυξημένο κίνδυνο περιτοναϊκών εμφυτεύσεων.

Πλασματοκυτταροειδές/δίκηνη σφραγιστήρος δακτυλίου ουροθηλιακό καρκίνωμα

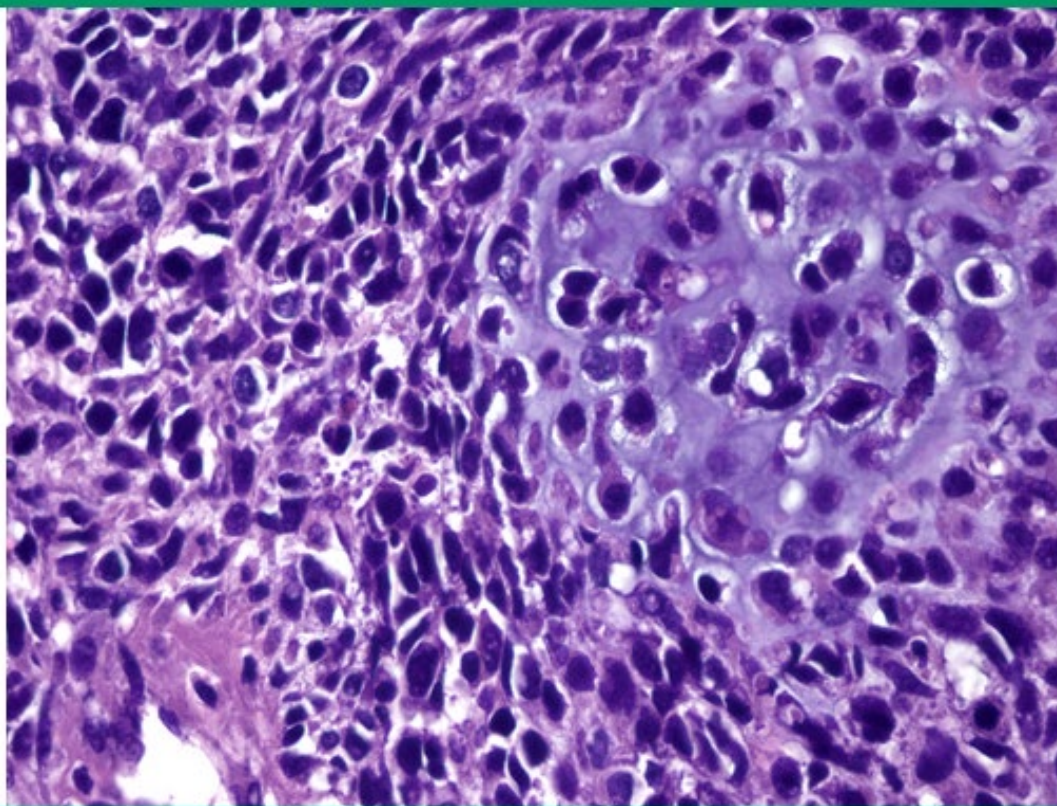


Ο πλασματοκυτταροειδής τύπος του ουροθηλιακού καρκινώματος χαρακτηρίζεται από στοιχείους ή μονήρη κακοήθη κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και έκκεντρα τοποθετημένους μεγάλου μεγέθους υπερχρωματικούς πυρήνες. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

viii. Σαρκωματοειδής υπότυπος διηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για όλα εκείνα τα διφασικά νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης που παρουσιάζουν τόσο μορφολογικά όσο και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά επιθηλιακής και μεσεγχυματικής διαφοροποίησης. Περίπου 100 ανάλογα περιστατικά περιγράφονται στη βιβλιογραφία και αποτελούν περίπου το 0,6% των νεοπλασμάτων της κύστης σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες. Πρόκειται για νεοπλάσματα μονοκλωνικής αρχής σύμφωνα με μελέτες που χρησιμοποίησαν μοριακές τεχνικές για την ταυτοποίησή τους. Η συχνότερη μεσεγχυματική συνιστώσα αυτών των νεοπλασμάτων είναι ένα χαμηλής διαφοροποίησης νεόπλασμα με ατρακτοειδή μορφολογία (spindle cell). Συνήθως πρόκειται, με σειρά φθίνουσας συχνότητας, για οστεοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα και λειομυοσάρκωμα. Συχνά υπάρχουν λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση ενώ η επιβίωση δεν ξεπερνά τους 48 μήνες.

35

Σαρκωματοειδής υπότυπος διηθητικού ουροθηλιακού καρκινώματος



36

Σαρκωματοειδής υπότυπος του ουροθηλιακού καρκινώματος: αδιαφοροποίητο υψηλής κακοήθειας ατρακτοειδούς μορφολογίας νεόπλασμα με ετερόλογα χαρακτηριστικά από χονδροσάρκωμα (δεξιά).
Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.

Ε. Πλακώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης

Τα πλακώδη καρκινώματα της ουροδόχου κύστης προέρχονται από το ουροθήλιο και χαρακτηρίζονται από αμιγή πλακώδη φαινότυπο στα κύτταρά τους. Αποτελούν λιγότερο από το 5% των νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης στην Ευρώπη και στην Βόρεια Αμερική. Αντιθέτως τα πλακώδη καρκινώματα είναι πολύ συχνότερα (περίπου 75%) σε περιοχές του κόσμου όπου ενδημεί το *Schistosoma Haematobium*.

Τα περισσότερα πλακώδη καρκινώματα είναι μεγάλα, συμπαγή, πολυποειδή με νεκρωτικές μάζες. Τυπικά χαρακτηριστικά είναι παρουσία νεκρώσεων και συσσωμάτων κερατίνης.

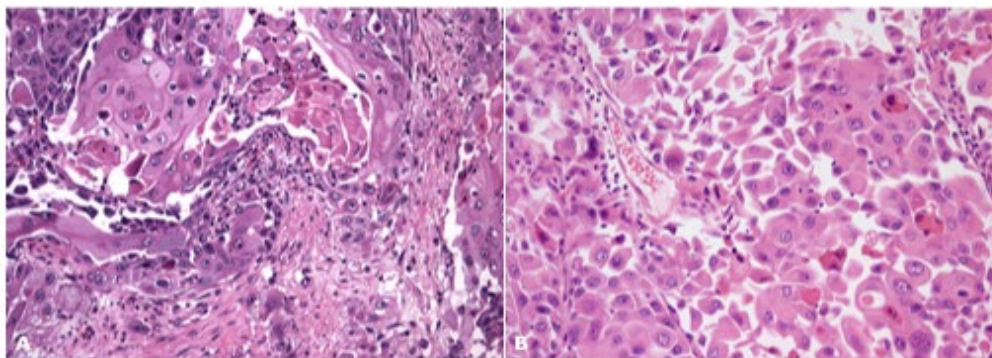
Τα πλακώδη καρκινώματα της ουροδόχου κύστης δεν διαφέρουν από τα πλακώδη καρκινώματα άλλων οργάνων.

Το διηθητικό στοιχείο μπορεί να είναι καλά διαφοροποιημένο με παραγωγή κερατίνης, μεσοκυττάρειες γέφυρες και ελάχιστη πυρηνική πολυμορφία. Τα φτωχής διαφοροποίησης καρκινώματα παρουσιάζουν έντονη πυρηνική πολυμορφία και εστιακά μόνο χαρακτηριστικά πλακώδους διαφοροποίησης. Η παρουσία κερατινοποιούμενης πλακώδους μετάπλασης υποστηρίζει την διάγνωση.

Τα πλακώδη καρκινώματα διαγιγνώσκονται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Παρά το προχωρημένο στάδιο της διάγνωσης, η κυστεκτομή και ο πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να προσφέρει όφελος στην επιβίωση επιλεγμένων ασθενών.

37

Πλακώδες καρκίνωμα ουροδόχου κύστης



A: Καλά διαφοροποιημένο διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα. Νησίδια από κύτταρα που εμφανίζουν κερατινοποίηση, προβάλλοντας κυτταρικά όρια και πυρηνικό πλειομορφισμό. B: Πλακώδες καρκίνωμα με εστιακή κερατινοποίηση. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

ΣΤ. Αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης.

Το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης χαρακτηρίζεται ιστολογικά από αμιγώς αδενικό φαινότυπο και προέρχεται τις περισσότερες φορές από το ουροθήλιο (nonurachal adenocarcinoma) και λιγότερο συχνά από ένα υπόλειμμα του ουραχού (urachal adenocarcinoma).

i. Αδενοκαρκίνωμα μη προερχόμενο από τον ουραχό. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο της ουροδόχου κύστης, αλλά συνηθέστερα εμφανίζεται στην βάση και στον θόλο της κύστης. Ο φυσιολογικός βλεννογόνος αντικαθίσταται από αδενικές δομές με έντονη πυρηνική ατυπία. Με ιστολογικά κριτήρια ταξινομείται σε διάφορους υποτύπους, όπως βλεννώδες (24%), εντερικού τύπου (19%), δίκηνη σφραγιστήρος δακτυλίου (17%) και μεικτής ιστολογίας (13%). Το 28% των περιπτώσεων δεν ταξινομείται σε κάποιον από τους παραπάνω υπότυπους. Αδενοκαρκινώματα με άφθονη παραγωγή βλέννας και «επιπλέοντα» κύτταρα μπορούν να ταξινομηθούν είτε ως βλεννώδη είτε ως κολλοειδή. Το αδενοκαρκίνωμα *in situ* μπορεί να εμφανιστεί μόνο του ή σε συνδυασμό με διηθητικό αδενοκαρκίνωμα.

ii. Αδενοκαρκίνωμα προερχόμενο από τον ουραχό. Προέρχεται από υπόλειμμα του ουραχού και ως εκ τούτου εμφανίζεται στον θόλο της ουροδόχου κύστης. Αν και ο όγκος μπορεί να είναι ξεχωριστός, μπορεί επίσης να περιλαμβάνει το υπόλειμμα του ουραχού και να σχηματίζει μεγάλες μάζες στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Προκειμένου να αποσαφηνιστεί η προέλευση από τον ουραχό, είναι απαραίτητη η συσχέτιση με κλινικά στοιχεία όπως η εντόπιση στον θόλο ή το πρόσθιο τοίχωμα, ο σαφής διαχωρισμός του όγκου από το φυσιολογικό επιθήλιο, η έλλειψη *in situ* στοιχείου, η έλλειψη αδενικής κυστίτιδας στον γειτνιάζοντα βλεννογόνο, η εντόπιση του κυρίως όγκου εντός της ουροδόχου και όχι στο τοίχωμα αυτής και ο αποκλεισμός μεταστατικής αιτιολογίας της βλάβης. Η

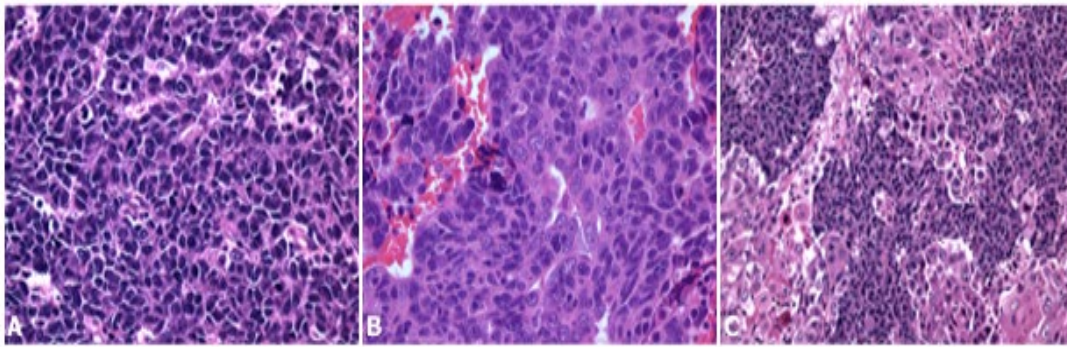
διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την μεταστατική νόσο ή την απευθείας επέκταση από το κόλον, το ορθό ή τον προστάτη. Τα ανοσοϊστοχημικά ευρήματα του αδενοκαρκινώματος της ουροδόχου (CK20, CK7) είναι παρόμοια με αυτά του εντέρου και δεν βοηθούν στην διάγνωση. Η β-κατενίνη είναι συνήθως βοηθητική γιατί εκφράζεται στα περισσότερα αδενοκαρκινώματα του εντέρου που διηθούν την κύστη αλλά όχι σε πρωτοπαθή αδενοκαρκινώματα αυτής.

Z. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης

Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης είναι ένα κακοήθες, φτωχά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό νεόπλασμα που προσομοιάζει με αυτό του μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα. Μία μελέτη σε μοριακό επίπεδο υποδεικνύει πως η προέλευση του μικροκυτταρικού και του ουροθηλιακού καρκινώματος είναι από τον ίδιο κλωνικό πληθυσμό (Am J Pathol. 2005;166(5):1533). Για αυτόν τον λόγο σε πολλά συγγράμματα το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου θεωρείται ως υπότυπος του ουροθηλιακού καρκινώματος. Έχει πολύ επιθετική συμπεριφορά και φτωχή πρόγνωση. Παρουσιάζεται σαν πολυποειδής ή οζώδης βλάβη αλλά πολύ συχνά διηθεί μεγάλο μέρος του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Οι πιο συνήθεις θέσεις εμφάνισής του είναι ο θόλος και το οπίσθιο τοίχωμα. Τα κύτταρα αυτού του νεοπλασματος είναι μικρά και μονόμορφα με ελάχιστο κυτταρόπλασμα, πυρήνες με λεπτή κοκκίωση της χρωματίνης και υποσημεινόμενα πυρήνια. Οι μιτώσεις είναι συχνές όπως και τα κύτταρα που βρίσκονται σε απόπτωση. Περίπου τα μισά μικροκυτταρικά καρκινώματα συνυπάρχουν με ουροθηλιακό καρκίνωμα και σπανιότερα με πλακώδη ή αδενικά καρκινώματα. Τα περισσότερα μικροκυτταρικά καρκινώματα εκφράζουν την συναπτοφυσίνη, την νευροενδοκρινική ενολάση (NSE) και το CD56 ενώ ο μεταγραφικός παράγοντας του θυρεοειδούς (TTF-1)

είναι συχνά θετικός και η χρωμογρανίνη στο 30%. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το μεταστατικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα από άλλο όργανο, το λέμφωμα, το καρκίνωμα προσομοιάζον με λεμφοεπιθηλίωμα, το πλασματοκυτταροειδές καρκίνωμα και το φτωχά διαφοροποιημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα.

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης



A-B: Στο χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινές καρκίνωμα, τα κύτταρα είναι μικρά, ομοιόμορφα, υπερχρωματικά με γεινιάζοντες πυρήνες, ελάχιστο κυτταρόπλασμα και υποσημνιόμενο πυρήνιο. C: Σχεδόν τα μισά από τα μικροκυτταρικά καρκινώματα σχετίζονται με περιοχές ουροθηλιακού καρκινώματος και λιγότερα συχνά πλακώδους καρκινώματος. *Courtesy of Christina Maggi Galluzzi, MD, PhD.*

H. Έκφραση PD-L1

Το PD-L1 (Programmed cell death ligand 1) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής επιφάνειας που ανήκει στην οικογένεια B7/CD28. Η λειτουργία της αφορά την αναστολή της ανοσιακής απάντησης προάγοντας την απόπτωση των T λεμφοκυττάρων συνδεδεμένη στην πρωτεΐνη PD-1 στην επιφάνειά τους.

Με έναν μηχανισμό παρόμοιο με αυτόν της αποφυγής της αυτοανοσίας, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αποφύγουν την ανοσιακή απάντηση υπερεκφράζοντας την πρωτεΐνη αυτή στην επιφάνεια τους.

Σε μια πρόσφατη μετανάλυση (Cancer Manag Res. 2019; 11: 4171–4184), η έκφραση PD-L1 στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων ασθενών με καρκινώματα της ουροδόχου κύστης, φάνηκε να σχετίζεται με πιο επιθετικά κλινικά χαρακτηριστικά και μειωμένη επιβίωση σε εκείνους με περιορισμένη εντός του οργάνου νόσο.

41

Ο άξονας PD-1/PD-L1 αποτελεί θεραπευτικό στόχο ήδη διαθέσιμων φαρμάκων και ωφελεί τόσο τους ασθενείς που το νεόπλασμα ή/και τα διηθούντα τον όγκο λεμφοκύτταρα τους εκφράζουν PD-L1 όσο και εκείνους που δεν εκφράζουν.

Περίληψη

Οι όγκοι της ουροδόχου κύστης ταξινομούνται με βάση την ταξινόμηση του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO) 2016. Σύμφωνα με αυτό το σύστημα τα καρκινώματα της ουροδόχου χωρίζονται σε χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας αναλόγως με την πυρηνική ατυπία και το αρχιτεκτονικό πρότυπο.

Το σημαντικότερο στοιχείο στην παθολογοανατομική σταδιοποίηση των καρκινωμάτων του ουροθηλίου είναι ο βαθμός επέκτασης του νεοπλάσματος εντός των στρωμάτων του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης και των γειτονικών δομών. Η πληροφορία αυτή έχει μείζονα σημασία τόσο σε ό,τι αφορά την πρόγνωση όσο και την θεραπεία και περιλαμβάνεται στη σταδιοποίηση σύμφωνα με το σύστημα TNM.

Οι πιο συχνοί παθολογοανατομικοί τύποι των κακοήθων νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης είναι τα ουροθηλιακά, τα πλακώδη και τα αδενικά καρκινώματα:

- Το διηθητικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, το οποίο παλαιότερα ονομαζόταν καρκίνωμα εκ του μεταβατικού επιθηλίου, χαρακτηρίζεται από επέκταση πέραν της βασικής μεμβράνης και είναι ο πιο συνήθης τύπος στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής.
- Το πλακώδες καρκίνωμα προέρχεται από το ουροθήλιο και εμφανίζει αμιγή πλακώδη φαινότυπο. Αποτελεί λιγότερο από το 5% των κακοήθων νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης στην Ευρώπη και την Βόρεια Αμερική.
- Το αδενοκαρκίνωμα χαρακτηρίζεται ιστολογικά από αμιγή αδενικό φαινότυπο. Αυτοί οι όγκοι αποτελούν περίπου το 2% των

καρκινωμάτων της ουροδόχου κύστης και συχνότερα προέρχονται από το ουροθήλιο και σπανιότερα από το υπόλειμμα του ουραχού.

Οι παθολογοανατομικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση και την θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

- Το βάθος της διήθησης που περιλαμβάνεται και στην 8^η έκδοση σταδιοποίησης κατά AJCC, έχει ιδιαίτερο προγνωστικό ρόλο και επηρεάζει την θεραπεία.
- Το μέγιστο μέγεθος της διηθητικής εστίας φαίνεται να έχει προγνωστική αξία.
- Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα καθώς επίσης και παράγοντα που τροποποιεί την θεραπευτική στρατηγική.
- Η αγγειακή διήθηση αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη για τον καρκίνο της ουροδόχου και σχετίζεται με ανεύρεση υψηλότερου σταδίου της νόσου όταν διενεργείται κυστεκτομή.
- Η πλακώδης διαφοροποίηση δεν επηρεάζει την πρόγνωση του νοσήματος, επηρεάζει όμως την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.
- Το ποσοστό της μικροθηλώδους συνιστώσας ενός ουροθηλιακού καρκινώματος αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη.
- Οι ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα HER2 εγείρουν το ερώτημα της θεραπείας με αναστολείς του υποδοχέα.
- Η συνιστώσα του καρκινώματος προσομοιάζοντας με λεμφοεπιθηλίωμα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη χημειοθεραπεία.

- Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης έχει πολύ επιθετική συμπεριφορά και φτωχή πρόγνωση.
- Η έκφραση του PD-L1 στα κύτταρα του καρκινώματος ή/και στα διηθούντα λεμφοκύτταρα αποτελεί παράγοντα που επηρεάζει την επιλογή της θεραπείας, ενώ ο προγνωστικός του ρόλος είναι ακόμα υπό αξιολόγηση.

Abstract

Bladder tumors are classified according to the 2016 World Health Organisation (WHO) Schema. Based on this classification, bladder tumors are divided either in high- or low-grade, defined by the nuclear anaplasia and architectural abnormalities. The invasion of the neoplasm into the layers of the bladder wall and the invasion of the adjacent structures is a major factor in the pathologic staging, affecting both prognosis and treatment, and forming part of the TNM staging system. The most common subtypes of bladder tumors are urothelial, squamous cell and adenocarcinomas.

44

The pathologic factors that affect the prognosis and treatment of bladder malignancies can be summarized as:

- The depth of the invasion, which is included in the AJCC 8th Edition, has a prominent prognostic implication and plays an important role in the choice of treatment.
- The maximum size of the invasive lesion seems to suggest a prognostic factor.
- The invasion of the muscularis propria is deemed as another prognostic factor, as well as an element that confers to the treatment option.

- The vascular invasion is a poor prognostic factor of the bladder cancer and is associated with pathologic upstaging of the disease after cystectomy.
- Although squamous cell differentiation is not a prognostic factor, it affects the response to chemotherapy and radiotherapy.
- The percentage of micropapillary component of a urothelial tumor is an adverse prognostic factor.
- Activating extracellular domain mutations of HER2 raise the question of targeted treatment.
- The lymphoepithelioma-like component is particularly chemotherapy-sensitive.
- Small cell carcinoma of the bladder has a very aggressive behavior and a poor prognosis.
- PD-L1 expression in cancerous cells or/and in the infiltrating lymphocytes is an element that guides the treatment option, while its prognostic role is still under investigation.

45

Βιβλιογραφία

1. Histological typing of urinary tumors, Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H (Eds), World Health Organization, Geneva 1973.
2. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol 1998; 22:1435.
3. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. In: World Health Organization Classification of Tumors, Epstein JI, Eble JN, Sesterhenn I, Sauter G (Eds), IARC Press, Lyon, France 2004. p.93.
4. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, WHO Press, Geneva 2016.
5. Reuter VE. The pathology of bladder cancer. Urology 2006; 67:11.
6. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE. Bladder biopsy interpretation. In: Biopsy Interpretation Series, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
7. Murphy WM. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures, 3rd, AFIP, Washington DC 1994.
8. Grignon DJ. Neoplasms of the Urinary Bladder. In: Urologic Surgical Pathology, Bostwick DG, Eple NJ (Eds), Mosby, St. Louis 1997.
9. Ro JY, Ayala AG, el-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. Am J Surg Pathol 1987; 11:668.
10. Amin MB, Murphy WM, Reuter VE. Controversies in the pathology of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Part II. In: Reviews of Pathology, Rosen PP, Flechner RE (Eds), ASCP Press, Chicago 1997. p.72.
11. Jimenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB. pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. Adv Anat Pathol 2000; 7:13.
12. Larsen MP, Steinberg GD, Brendler CB, Epstein JI. Use of Ulex europaeus agglutinin I (UEAI) to distinguish vascular and "pseudovascular" invasion in

transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion. *Mod Pathol* 1990; 3:83.

13. Reuter VE. Lymphovascular invasion as an independent predictor of recurrence and survival in node-negative bladder cancer remains to be proven. *J Clin Oncol* 2005;23:6450.

14. Chang WC, Chang YH, Pan CC. Prognostic significance in substaging of T1 urinary bladder urothelial carcinoma on transurethral resection. *Am J Surg Pathol* 2012; 36:454.

15. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variations. *Adv Anat Pathol* 2017; 24:113.

16. Mariappan P, Zachou A, Grigor KM, Edinburgh Uro-Oncology Group. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is independent on operator experience. *Eur Urol* 2010; 57:843.

17. Mazzucchelli R, Cheng L, Lopez-Beltran A, et al. Clinicopathological significance of lymphovascular invasion in urothelial carcinoma. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2012; 34:173.

47

18. Murphy WM, Soloway MS. Urothelial dysplasia. *J Urol* 1982; 127:849.

19. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification system. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:222.

20. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:443.

21. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer* 2000; 88:625.

22. Murphy WM, Busch C, Algaba F. Intraepithelial lesions of urinary bladder: morphologic considerations. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; :67.

23. Elliott GB, Moloney PJ, Anderson GH. "Denuding cystitis" and in situ urothelial carcinoma. *Arch Pathol* 1973; 96:91.

24. Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, et al. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathol Int* 2010; 60:1.
25. Bladder Cancer: 2nd International Consultation on Bladder Cancer, 2, M. Soloway and S. Khoury (Ed), International Consultation on Urologic Diseases, Vienna 2012.
26. Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the world health organization 2004 bladder consensus classification. *J Urol* 2005; 174:1976.
27. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol* 2003; 16:623.
28. Al Bashir S, Yilmaz A, Gotto G, Trpkov K. Long term outcome of primary urothelial papilloma: a single institution cohort. *Pathology* 2014; 46:37.
29. Magi-Galluzzi C, Epstein JI. Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novocases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1615.
30. 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.
31. Kunze E, Schauer A, Schmitt M. Histology and histogenesis of two different types of inverted urothelial papillomas. *Cancer* 1983; 51:348.
32. Cameron KM, Lupton CH. Inverted papilloma of the lower urinary tract. *Br J Urol* 1976; 48:567.
33. Summers DE, Rushin JM, Frazier HA, Cotelingam JD. Inverted papilloma of the urinary bladder with granular eosinophilic cells. An unusual neuroendocrine variant. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:802.
34. Broussard JN, Tan PH, Epstein JI. Atypia in inverted urothelial papillomas: pathology and prognostic significance. *Hum Pathol* 2004; 35:1499.
35. Sung MT, Maclennan GT, Lopez-Beltran A, et al. Natural history of urothelial inverted papilloma. *Cancer* 2006; 107:2622.
36. Brown AL, Cohen RJ. Inverted papilloma of the urinary tract. *BJU Int* 2011; 107 Suppl 3:24.

37. 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.
38. Lee TK, Chaux A, Karram S, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol* 2011; 42:1799.
39. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, et al. Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1528.
40. Bladder Cancer, 2, Soloway M, Khoury S (Eds), 2nd International Consultation on Bladder Cancer, Vienna 2012.
41. Pons F, Orsola A, Morote J, Bellmunt J. Variant forms of bladder cancer: basic considerations on treatment approaches. *Curr Oncol Rep* 2011; 13:216.
42. Eble JN, Young RH. Carcinoma of the urinary bladder: a review of its diverse morphology. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14:98.
43. López-Beltrán A, Martín J, García J, Toro M. Squamous and glandular differentiation in urothelial bladder carcinomas. Histopathology, histochemistry and immunohistochemical expression of carcinoembryonic antigen. *Histol Histopathol* 1988; 3:63.
44. Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology* 2007; 70:69.
45. Scosyrev E, Ely BW, Messing EM, et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int* 2011; 108:693.
46. Holmäng S, Johansson SL. The nested variant of transitional cell carcinoma--a rare neoplasm with poor prognosis. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35:102.

47. Drew PA, Furman J, Civantos F, Murphy WM. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* 1996; 9:989.
48. Cox R, Epstein JI. Large nested variant of urothelial carcinoma: 23 cases mimicking vonBrunn nests and inverted growth pattern of noninvasive papillary urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:1337.
49. Leroy X, Leteurtre E, De La Taille A, et al. Microcystic transitional cell carcinoma: a report of 2 cases arising in the renal pelvis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:859.
50. Kamat AM, Dinney CP, Gee JR, et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 2007; 110:62.
51. Edgerton N, Sirintrapun SJ, Munoz M, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 24 cases. *Int J Urol* 2011; 18:49.
52. Wang J, Wang FW. The Natural History, Treatment Pattern, and Outcomes of Patients With Micropapillary Bladder Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2015; 38:472.
53. Sangoi AR, Beck AH, Amin MB, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract among urologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:1367.
54. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006; 37:1371.
55. Ross JS, Wang K, Gay LM, et al. A high frequency of activating extracellular domain ERBB2 (HER2) mutation in micropapillary urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20:68.
56. Tamas EF, Nielsen ME, Schoenberg MP, Epstein JI. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol* 2007; 20:828.
57. Gulley ML, Amin MB, Nicholls JM, et al. Epstein-Barr virus is detected in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma but not in lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1995; 26:1207.

58. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995; 103:308.
59. Williamson SR, Zhang S, Lopez-Beltran A, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. *Am J Surg Pathol* 2011; 35:474.
60. Amin MB, Ro JY, Lee KM, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:466.
61. Dinney CP, Ro JY, Babaian RJ, Johnson DE. Lymphoepithelioma of the bladder: a clinicopathological study of 3 cases. *J Urol* 1993; 149:840.
62. Zukerberg LR, Harris NL, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:569.
63. Sahin AA, Myhre M, Ro JY, et al. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. *Acta Cytol* 1991; 35:277.
64. Zhang XM, Elhosseiny A, Melamed MR. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. A case report and the first description of urinary cytology. *Acta Cytol* 2002;46:412.
65. Tamboli P, Amin MB, Mohsin SK, et al. Plasmacytoid variant of non-papillary urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13:116A.
66. Fritsche HM, Burger M, Denzinger S, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder: histological and clinical features of 5 cases. *J Urol* 2008; 180:1923.
67. Ricardo-Gonzalez RR, Nguyen M, Gokden N, et al. Plasmacytoid carcinoma of the bladder: a urothelial carcinoma variant with a predilection for intraperitoneal spread. *J Urol* 2012; 187:852.
68. Lopez-Beltran A, Pacelli A, Rothenberg HJ, et al. Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathological study of 41 cases. *J Urol* 1998; 159:1497.
69. Reuter VE. Sarcomatoid lesions of the urogenital tract. *Semin Diagn Pathol* 1993;10:188.

70. Wright JL, Black PC, Brown GA, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007; 178:2302.
71. Torenbeek R, Blomjous CE, de Bruin PC, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electronmicroscopic findings. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:241.
72. Torenbeek R, Hermsen MA, Meijer GA, et al. Analysis by comparative genomichybridization of epithelial and spindle cell components in sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma: histogenetic aspects. *J Pathol* 1999; 189:338.
73. Sarma KP. Squamous cell carcinoma of the bladder. *Int Surg* 1970; 53:313.
74. Lagwinski N, Thomas A, Stephenson AJ, et al. Squamous cell carcinoma of the bladder: a clinicopathologic analysis of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1777.
75. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991; 67:2165.
76. Gill HS, Dhillon HK, Woodhouse CR. Adenocarcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol* 1989; 64:138.
77. Johnson DE, Hodge GB, Abdul-Karim FW, Ayala AG. Urachal carcinoma. *Urology* 1985; 26:218.
78. Kakizoe T, Matsumoto K, Andoh M, et al. Adenocarcinoma of urachus. Report of 7 cases and review of literature. *Urology* 1983; 21:360.
79. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984; 131:1.
80. Whitehead ED, Tessler AN. Carcinoma of the urachus. *Br J Urol* 1971; 43:468.
81. Kumar N, Khosla D, Kumar R, et al. Urachal carcinoma: clinicopathological features, treatment and outcome. *J Cancer Res Ther* 2014; 10:571.
82. Tamboli P, Mohsin SK, Hailemariam S, Amin MB. Colonic adenocarcinoma metastatic to the urinary tract versus primary tumors of the urinary tract with glandular differentiation: a report of 7 cases and investigation using a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1057.

83. Torenbeek R, Lagendijk JH, Van Diest PJ, et al. Value of a panel of antibodies to identify the primary origin of adenocarcinomas presenting as bladder carcinoma. *Histopathology* 1998; 32:20.
84. Wang HL, Lu DW, Yerian LM, et al. Immunohistochemical distinction between primary adenocarcinoma of the bladder and secondary colorectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1380.
85. Cheng L, Jones TD, McCarthy RP, et al. Molecular genetic evidence for a common clonal origin of urinary bladder small cell carcinoma and coexisting urothelial carcinoma. *Am J Pathol* 2005; 166:1533.
86. Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000; 36:32.
87. Silver SA, Epstein JI. Adenocarcinoma of the colon simulating primary urinary bladder neoplasia. A report of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:171.
88. Clinicopathological and prognostic value of PD-L1 in urothelial carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 4171–4184
89. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol.* 2015 May ; 28(5): 612–630. doi:10.1038/modpathol.2014.158.
90. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.09.003>.
91. The pathology of urinary bladder lesions with an inverted growth pattern. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.01.
92. Sarcomatoid Variant of Urothelial Carcinoma (Carcinosarcoma, Spindle Cell Carcinoma): A Review of the Literature. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/794563>.