

## Νεώτερα σχήματα διαβάθμισης των επίπεδων αλλοιώσεων και των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου (μεταβατικού επιθηλίου) της ουροδόχου κύστης

Παπανικολάου Α., Λεοντσίνη Μ.

### *Classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder*

*Papanikolaou A., Leontcini M.*

*Department of Pathology, "Hippocraton" General Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

*Recently years our knowledge about flat urothelial lesions and papillary urothelial neoplasms of urinary bladder, have been redefined. In recognition of this evidence, the consensus group of pathologists and urologists (WHO/ISUP '98, WHO '99) have agreed to classify the flat lesions into a) flat hyperplasia, b) papillary hyperplasia, c) reactive (inflammatory) atypia, d) atypia of unknown significance, e) atypia (low-grade intraurothelial neoplasia), f) carcinoma in situ (high-grade intraurothelial neoplasia) and the papillary neoplasms into a) urothelial papilloma, b) urothelial papilloma, inverted type, c) papillary neoplasm of low malignant potential and d) papillary carcinoma, grade I, grade II, grade III. The WHO/ISUP panel have proposed certain widely accepted histological criteria for the diagnosis of these benign and malignant lesions, that will provide high reproducibility among pathologist and consequently optimal therapy with beneficial results for the patients.*

**Key words:** *bladder, urothelial neoplasms, classification*

Τα τελευταία χρόνια έχουν αλλάξει σημαντικά οι γνώσεις μας για τις επίπεδες αλλοιώσεις και τα δηλώδη νεοπλάσματα της ουροδόχου κύστης. Η αφομοίωση αυτών των γνώσεων οδήγησε στην δημιουργία νέων ταξινομήσεων με σημαντικότερη τη συναινετική ταξινόμηση της WHO/ISUP '98, επέκταση της οποίας είναι η ταξινόμηση της WHO'99 που διαχωρίζει τις επίπεδες αλλοιώσεις στις εξής κατηγορίες: α) επίπεδη υπερπλασία, β) δηλώδης υπερπλασία, γ) αντιδραστική (φλεγμονώδης) ατυπία, δ) ατυπία αγνώστου κλινικής σημασίας, ε) δυσπλασία (χαμηλού βαθμού

ενδοουροθηλιακή νεοπλασία), ζ) καρκίνωμα *in situ* (υψηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία) και τα δηλώδη νεοπλάσματα στις κατηγορίες: α) ουροθηλιακό δήλωμα, β) ουροθηλιακό δήλωμα, ανάστροφου τύπου, γ) δηλώδες νεόπλασμα του ουροθηλίου χαμηλού κακοήθους δυναμικού και δ) δηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου, *grade I*, *grade II* και *grade III*. Σημαντικό πλεονέκτημα των νέων ταξινομήσεων, εκτός των άλλων, αποτελεί η αποδοχή τους, έστω και δύσκολα, απ' όλους τους εμπλεκόμενους στην έρευνα, τη διάγνωση και τη θεραπεία του ουροθηλιακού καρκινώματος. Πιστεύουμε ότι η καθιέρωση των νέων ταξινομήσεων θα επιφέρει ομοιόμορφο και πληρέστερο τρόπο αξιολόγησης των επίπεδων αλλοιώσεων και των δηλώδων νεοπλασμάτων της ουροδόχου κύστης με ευνόητες ευεργετικές επιπτώσεις για τους ασθενείς.

**Λέξεις κλειδιά:** ουροδόχος, ουροθηλιακά δηλώδη νεοπλάσματα, συστήματα ταξινόμησης

Το ζωηρό ενδιαφέρον που επιδεικνύεται τα τελευταία χρόνια από τους ερευνητές για ης επίπεδες αλλοιώσεις και τα δηλώδη νεοπλάσματα του ουροθηλίου (μεταβατικού επιθηλίου) συμβάλλει στην πληρέστερη κατανόηση και τον επαναπροσδιορισμό της ονομασίας, της ταξινόμησης και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και της φύσης αυτών των αλλοιώσεων. Ενδεικτικό στοιχείο του ενδιαφέροντος αυτού αποτελεί η διαδοχική εμφάνιση τριών νέων ταξινομήσεων σε χρονικό διάστημα μικρότερο της πενταετίας (1994 -1999).

Πρώτος ο Murphy το 1994, ενσωματώνοντας τα νεώτερα ερευνητικά δεδομένα, πρότεινε μια νέα ταξινόμηση<sup>1</sup> που άλλαξε σημαντικά την δαώρηση των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου χαρακτηρίζοντας σημαντικό τμήμα αυτών ως δηλώματα.

Το 1998, συστάθηκαν δύο ομάδες παθολογοανατόμων του ουροποιητικού, η μία από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization - WHO) και η δεύτερη από τη Διεθνή Εταιρεία Παθολογοανατόμων του Ουροποιητικού (International Society of Urologic Pathologist - ISUP), με σκοπό την καθιέρωση μιας νέας, γενικά αποδεκτής ταξινόμησης των νεοπλασματικών και προνεοπλασματικών αλλοιώσεων του ουροθηλίου. Η νέα ταξινόμηση που προέκυψε (WHO/ISUP '98)<sup>2</sup> αποτέλεσε προϊόν συναινετικής διαδικασίας και όπως σε όλες τις ανάλογες ταξινομήσεις, η συναίνεση σε ορισμένες περιπτώσεις επιτεύχθηκε δύσκολα και μετά από επίπονες προσπάθειες και γενναίους συμβιβασμούς μεταξύ των συντελεστών της. Θεωρήθηκε ως εργασία υπό εξέλιξη μέχρι την ευρύτερη αποδοχή της και την εν-

σωμάτωσή της στην καθημερινή εργασία των ουρολόγων, των ογκολόγων και γενικότερα των εμπλεκόμενων με τα νεοπλάσματα του ουροποιητικού. Παρ' όλα αυτά, η συνάντηση του 1998 που έγινε στη Βοστώνη των ΗΠΑ αποτέλεσε σημαντικό βήμα προόδου στην κατανόηση και αντιμετώπιση των αλλοιώσεων του ουροθηλίου, με την καθιέρωση κοινής και ευρύτερα αποδεκτής ορολογίας, την εισαγωγή νέας μεθοδολογίας αξιολόγησης των επίπεδων αλλοιώσεων και των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου και την αξιολόγηση των νέων ερευνητικών δεδομένων για το διηθητικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Αποτέλεσε επίσης τη βάση της νέας ταξινόμησης που προτάθηκε το 1999 από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας<sup>3</sup>.

Όσον αφορά στην ορολογία, αρχικά θα πρέπει να επισημάνουμε τις σημαντικές αλλαγές που έγιναν στην ονομασία των επίπεδων αλλοιώσεων και των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου, τις οποίες και σχολιάζουμε, την κάθε μία χωριστά, στα αντίστοιχα κεφάλαια. Η συνάντηση της WHO/ISUP '98 αποτέλεσε το σημαντικότερο βήμα στην καθιέρωση σωστής και ευρύτερα αποδεκτής ορολογίας. Στη συνάντηση αυτή καθιερώθηκε ο νέος όρος ουροθηλίο ως συνώνυμος του όρου μεταβατικό επιθήλιο με το αιτιολογικό ότι το καλυπτικό επιθήλιο του ουροποιητικού συστήματος έχει δικά του ιστολογικά χαρακτηριστικά<sup>4</sup> που το ξεχωρίζουν από τα υπόλοιπα είδη επιθηλίων και δεν αποτελεί μεταβατική μορφή επιθηλίου μεταξύ δύο άλλων τύπων επιθηλίου.

Όσον αφορά στο διηθητικό καρκίνωμα, η χρήση του όρου διήθηση μυϊκού θα πρέπει να αναφέρεται πάντα και μόνο στη διήθηση του

ιδίως μυϊκού χιτώνα. Η ορολογία επιφανειακή διήθηση μυϊκού με αναφορά στη διήθηση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας και εν τω βάθει διήθηση μυϊκού με αναφορά στον ιδίως μυϊκό χιτώνα θα πρέπει να εγκαταλειφθεί. Με ιδιαίτερη έμφαση επίσης αποφασίσθηκε η εγκατάλειψη του όρου επιφανειακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης δεδομένου ότι ο όρος αυτός ενοποιεί τρεις τελείως διαφορετικές βιολογικά αλλοιώσεις: το ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα (pTis), το δηλώδες μη διηθητικό νεόπλασμα (pTa) και το διηθητικό δηλώδες καρκίνωμα με διήθηση του χορίου (pT1)<sup>2</sup>.

## ΕΠΙΠΕΔΕΣ ΠΡΟΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΘΗΛΙΟΥ

Η μεγάλη αταξία που επικρατούσε στην ορολογία και στον τρόπο ταξινόμησης των προνεοπλασματικών και νεοπλασματικών αλλοιώσεων του ουροθηλίου αντιμετωπίσθηκε για πρώτη φορά σοβαρά και αποτελεσματικά στη συνάντηση της WHO/ISUP '98<sup>2</sup>. Η ταξινόμηση που προέκυψε (Πίνακας 1) έγινε πλήρως αποδεκτή και στην ταξινόμηση της WHO'99<sup>3</sup>.

Αρκετά συχνά το ουροθήλιο, ακόμα και σε φυσιολογικές καταστάσεις, παρουσιάζει ήπια απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής των κυττάρων ή ελαφρά υπέρχρωση πυρήνων. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται ως παραλλαγές του φυσιολογικού και όχι ως ήπια δυσπλασία. Η συχνή χρήση του όρου δυσπλασία οδηγεί σε αποπροσανατολισμό του ουρολόγου από την πραγματική έννοια του όρου, έτσι ώστε όταν η δυσπλασία είναι σημαντική να αγνοείται.

## ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ

### *Επίπεδη υπερπλασία του οροθηλίου*

Το ουροθήλιο που παρουσιάζει σημαντική πάχυνση χωρίς ατυπία κυττάρων θα πρέπει να θεωρείται υπερπλαστικό. Η αξιολόγηση του πάχους του ουροθηλίου θα πρέπει να γίνεται με την απλή παρατήρηση. Η κλασική μέθοδος της μέτρησης των στίχων του ουροθηλίου αποδείχθηκε μη αναπαραγώγιμη και θα πρέπει να εγκαταλειφθεί. Η επίπεδη υπερπλασία του ουροθηλίου από μόνη της δεν αποτελεί προνεοπλασματική αλλοίωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις συνοδεύει χαμηλού βαθμού δηλώδη νεοπλασμάτα του ουροθηλίου χωρίς να μεταβάλει

**Πίνακας 1.** Συναινετική ταξινόμηση WHO/ISUP '98 των επίπεδων προνεοπλασματικών και νεοπλασματικών αλλοιώσεων του ουροθηλίου

### *Υπερπλασία*

Επίπεδη υπερπλασία

Θηλώδης υπερπλασία

### *Επίπεδες αλλοιώσεις με ατυπία*

Αντιδραστική (φλεγμονώδης) ατυπία

Ατυπία αγνώστου κλινικής σημασίας

Δυσπλασία (χαμηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)

Καρκίνωμα in situ (υψηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)

τη βιολογική τους συμπεριφορά<sup>2</sup>.

### *Θηλώδης υπερπλασία του ουροθηλίου*

Η θηλώδης υπερπλασία του ουροθηλίου χαρακτηρίζεται από "τάση" κυματοειδούς ή δηλώδους διαμόρφωσης του ουροθηλίου, με συχνή παρουσία στη βάση της αλλοίωσης ενός ή περισσότερων διευρυσμένων τριχοειδών αγγείων χωρίς ωστόσο το σχηματισμό σαφούς ινοαγγειακού μίσχου. Η αλλοίωση συχνά συνυπάρχει ή ακολουθεί ένα δηλώδες νεόπλασμα του ουροθηλίου γεγονός που υποδηλώνει μια κάποια σχέση μεταξύ τους<sup>5</sup>. Η de novo εμφάνιση της βλάβης, μολονότι δεν εντάσσει τον ασθενή στα άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη δηλώδους νεοπλασμάτος, απαιτεί ωστόσο συχνή παρακολούθηση του ασθενούς.

## ΕΠΙΠΕΔΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΜΕ ΑΤΥΠΙΑ

Οι επίπεδες αλλοιώσεις του ουροθηλίου που περιέχουν μερικά μόνο από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος έχουν κατά καιρούς ονομασθεί ατυπία, άτυπη υπερπλασία και δυσπλασία<sup>6</sup>. Η αδυναμία καθιέρωσης μιας γενικότερα αποδεκτής ορολογίας και ταξινόμησης οφείλεται κυρίως στη δυσκολία αναπαραγωγής αυτών των αλλοιώσεων διότι υπάρχουν μικρές ιστολογικές διαφορές μεταξύ τους<sup>7</sup>.

### *Αντιδραστική ατυπία*

Η αντιδραστική (φλεγμονώδης) ατυπία χαρακτηρίζεται από φυσαλιδώδεις, ομοιόμορφα διευρυσμένους πυρήνες, με εμφανές πυρήνιο και συχνή παρουσία πυρηνοκινήσιών στο κατώτερο τμήμα του ουροθηλίου. Συνήθως συνδυάζεται με χρόνιες ή οξείες φλεγμονές, λιδια-

σικές κυστίτιδες και μακροχρόνιους καδετηριασμούς. Η άρση του βλαπτικού παράγοντα συνοδεύεται από αποκατάσταση της ατυπίας<sup>2</sup>.

### **Ατυπία άγνωστης κλινικής σημασίας**

Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δύσκολος ο διαχωρισμός της αντιδραστικής από τη νεοπλασματική ατυπία. Η πολυμορφία και η βαθυχρωμασία των πυρήνων, που συνυπάρχει με μια χρόνια φλεγμονή, δεν μπορεί με βεβαιότητα να αποδοθεί μόνο στη φλεγμονή. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικότερα του συνήθους και να επανελέγχεται μετά το πέρας της φλεγμονής<sup>2</sup>.

### **Δυσπλασία (χαμηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)**

Αποτελεί την κατηγορία με τον ασαφέστερο ιστολογικό προσδιορισμό και τη δυσκολότερη επίτευξη συναίνεσης μεταξύ των ερευνητών<sup>6</sup>. Χαρακτηρίστηκε ως αλλοίωση με κυτταρικές και δομικές αλλοιώσεις ελάχιστα υπολειπόμενες του καρκινώματος *in situ*. Δεν περιλαμβάνει την έντονη δυσπλασία των προηγούμενων ταξινόμησεων η οποία εντάσσεται πλέον στο καρκίνωμα *in situ*. Παρουσιάζει διευρυσμένους πυρήνες με ποικιλία στο σχήμα, το μέγεθος και τη χρωστική ένταση, τραχιά χρωματίτη, μικρό πυρήνιο και απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής. Οι πυρηνοκινησίες είναι συνήθως λίγες και εντοπίζονται στα κατώτερα τμήματα του ουροθηλίου<sup>2</sup>. Ανευρίσκεται συνήθως σε ουροδόχους που πάσχουν από δηλώδες νεόπλασμα του ουροθηλίου, προδικάζοντας σε αυτές τις περιπτώσεις ταχύτερη εξέλιξη του νεοπλασματος και συχνότερες υποτροπές<sup>8</sup>. Σε αυτές τις περιπτώσεις αντιμετωπίζεται από τους περισσότερους ουρολόγους ως καρκίνωμα *in situ*.

### **Καρκίνωμα *in situ* (υψηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)**

Το καρκίνωμα *in situ* είναι μια επίπεδη αλλοίωση με κυτταρολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια των δηλωδών καρκινωμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας<sup>9</sup>. Χαρακτηρίζεται από μεγάλους, βαθυχρωματικούς και ανώμαλους πυρήνες και αυξημένο αριθμό πυρηνοκινησιών που συχνά εντοπίζονται και στα ανώτερα στρώματα του ουροθηλίου<sup>2</sup>. Στην κλασική της μορφή, όταν αφορά σε όλο το πάχος του ουροθηλίου και η ατυπία των πυρήνων είναι σαφής,

είναι εύκολα αναγνωρίσιμη. Παρουσιάζει ωστόσο σημαντικές παραλλαγές ή άγνοια των οποίων συχνά οδηγεί σε υποδιάγνωση. Αυτές είναι α) Η παζετοειδής ανάπτυξη με παρουσία διάσπαρτων μεμονωμένων άτυπων κυττάρων ή ομάδων κυττάρων σε φυσιολογικό ουροθήλιο, β) η εκτεταμένη απόπτωση του δυσπλαστικού ουροθηλίου με παραμονή λίγων άτυπων κυττάρων που υποδηλώνουν την παρουσία του καρκινώματος (*clinging carcinoma in situ*), γ) η παρουσία άτυπων κυττάρων μόνο στη βάση ή μόνο στις επιφανειακές στιβάδες του ουροθηλίου.

### **ΘΗΛΩΔΗ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

Δύο είναι οι κυριότεροι προβληματισμοί που απασχολούν ιδιαίτερα τους ερευνητές όσον αφορά στα θηλώδη νεοπλάσματα του ουροθηλίου: α) η φύση των θηλωδών μη διηθητικών αλλοιώσεων του ουροθηλίου με μικρή ατυπία κυττάρων και β) η επιλογή του συστήματος διαβάθμισης των θηλωδών νεοπλασμάτων.

Η φύση των θηλωδών μη διηθητικών αλλοιώσεων του ουροθηλίου με μικρή ατυπία κυττάρων αποτελεί πεδίο συνεχούς και μακράς αντιπαράθεσης των ερευνητών από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα. Τα σημαντικότερα ερωτήματα που υπάρχουν είναι: α) εάν αυτές οι αλλοιώσεις είναι νεοπλάσματα ή υπερπλασίες και β) εάν όντως είναι νεοπλάσματα, κατά πόσο είναι άωρα ή ώριμα. Η απάντηση στο τελευταίο ερώτημα είναι σημαντική διότι εάν δεχθούμε ότι είναι άωρα πιστεύουμε ότι μελλοντικά θα εξελιχθούν σε επιδεικτικότερες μορφές νεοπλασμάτων με αλλαγή του βαθμού της κυτταρικής τους αναπλασίας (*grade*) ή του επίπεδου διήθησης (*stage*), ενώ εάν δεχθούμε ότι είναι ώριμα νεοπλάσματα η αφαίρεση τους σημαίνει πλήρη ίαση. Σε αρκετές ταξινόμησεις, που χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα, η ορολογία που χρησιμοποιείται υποδηλώνει ότι οι συγγραφείς τους αποδέχονται ότι είναι άωρα νεοπλάσματα ικανά να εξελιχθούν. Κλασικό παράδειγμα η ταξινόμηση των Broders/Ash<sup>10</sup> που δέχεται οη όλες οι θηλώδεις μη διηθητικές αλλοιώσεις του ουροθηλίου με μικρή ατυπία κυττάρων αποτελούν καρκινώματα και για το λόγο αυτό είναι ικανές να υποτροπιάσουν και να εξελιχθούν σε επιδεικτικότερες μορφές νεοπλασμάτων. Ωστόσο, πληθώρα εργασιών έδειξαν ότι οι θηλώδεις μη διηθητικές αλλοιώσεις του ουροθηλίου με μικρή ατυπία κυττάρων

απλώς επισημαίνουν ότι το ουροθήλιο του ασθενούς που τις εμφανίζει παρουσιάζει μεγαλύτερη προδιάθεση να αναπτύξει μια παρόμοια αλλοίωση σε κάποιο άλλο σημείο του ουροθηλίου και πολύ σπάνια η νέα δηλώδης εξεργασία/"υποτροπή" μπορεί να εξελιχθεί, δηλαδή να παρουσιάσει μεγαλύτερου βαθμού αναπλασία κυττάρων και μερικές φορές να διηθήσει το χόριο<sup>11-15</sup>.

Η πρώτη ταξινόμηση που περιέλαβε τον όρο δήλωμα ήταν η ταξινόμηση της WHO του 1973<sup>16</sup>. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτής της ταξινόμησης, τα δηλώματα αποτελούσαν ένα μικρό ποσοστό (>3%) του συνόλου των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου. Ωστόσο, τα λίγα και ασαφή βιβλιογραφικά δεδομένα πάνω στα οποία στηρίχθηκε η ταξινόμηση του '73 και η αξιολόγηση νέων ερευνητικών δεδομένων από τον Murphey οδήγησαν στον επαναπροσδιορισμό του όρου δήλωμα με αποτέλεσμα τα δηλώματα της νέας ταξινόμησης να αποτελούν το 25% περίπου των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου<sup>14</sup>. Η επιτροπή ταξινόμησης της WHO/ISUP '98 αποδέχτηκε τα κριτήρια και την ουσιαστικά καλοήγη βιολογική συμπεριφορά των δηλωδών μη διηθητικών αλλοιώσεων του ουροθηλίου με μικρή ατυπία κυττάρων έτσι όπως καθορίστηκαν από τον Murphey, τα διαχώρισε ωστόσο σε δύο υποκατηγορίες: α) στα δηλώματα και β) στα δηλώδη νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού, αναγνωρίζοντας στα πρώτα καλοήγη βιολογική συμπεριφορά και στα δεύτερα πολύ μικρό αλλά υπαρκτό κακοήθες δυναμικό. Ο διαχωρισμός στηρίχθηκε σε παλαιές εργασίες<sup>17,14</sup> οι οποίες επιβεβαιώθηκαν με νέες εργασίες των Cheng και συνεργατών<sup>18,19</sup>, σύμφωνα με τις οποίες τα δηλώματα της WHO του '73 αποτελούν ξεχωριστή οντότητα δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου με καλοήγη βιολογική συμπεριφορά. Τα δηλώματα της ταξινόμησης WHO/ISUP '98 είναι τα ίδια με εκείνα της WHO του '73 τόσο ιστολογικά όσο και σαν ποσοστό στο σύνολο των δηλωδών νεοπλασμάτων. Η ταξινόμηση της WHO του '99 αποδέχθηκε πλήρως και ενσωμάτωσε όλα όσα προτάθηκαν από τη συνάντηση της WHO/ISUP '98 όσον αφορά στις δηλώδεις μη διηθητικές αλλοιώσεις του ουροθηλίου με μικρή ατυπία κυττάρων<sup>3</sup>.

Σημείο αναφοράς για τις νέες ταξινομήσεις της WHO/ISUP '98 και WHO του '99 αποτέλεσε η ταξινόμηση των Bergkvist και συνεργατών<sup>12</sup> όπως αυτή τροποποιήθηκε στη συνέχεια

από τους Busch και συνεργάτες<sup>20</sup>. Σε αξιολόγηση που έγινε από μια επιτροπή της WHO/ISUP '98, βρέθηκε ότι η ανωτέρω ταξινόμηση παρουσιάζει τα μικρότερα προβλήματα αναπαραγωγής συγκριτικά με όλες τις υπόλοιπες ταξινομήσεις<sup>2</sup>.

Επειδή τα τελευταία χρόνια, χρησιμοποιούνται πολλά παλαιά και νέα συστήματα διαβάθμισης των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου και επειδή η προσαρμογή στις νέες ταξινομήσεις με τις νέες ορολογίες είναι δύσκολη, στην παρουσίαση της ταξινόμησης της WHO του '99 που παρατίθεται πιο κάτω ενσωματώνουμε τις αντίστοιχες κατηγορίες των άλλων ταξινομήσεων - όπως άλλωστε γίνεται και από την επιτροπή της WHO '99- προσθέτοντας στο τέλος έναν πίνακα με τα κυριότερα συστήματα ταξινόμησης και τις αντιστοιχίες που υπάρχουν μεταξύ τους (Πίνακας 3). Λεπτομερής αναφορά στα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ταξινόμησης της WHO '99 υπάρχει στις βιβλιογραφικές παραπομπές των ταξινομήσεων της WHO/ISUP '98<sup>2</sup> και των Bergkvist και συνεργατών<sup>12</sup> όπως αυτή τροποποιήθηκε από τους Busch και συνεργάτες<sup>20</sup>.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ WHO '99

Η ταξινόμηση των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου της WHO '99 παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

### Θηλώματα

Ο όρος δήλωμα χωρίς άλλη διευκρίνιση αναφέρεται στην εξωφυτική αλλοίωση η οποία αποτελείται από λίγους διακλαδιζόμενους αλλά μη συγχωνευόμενους ινοαγγειακούς μίσχους που καλύπτονται από φυσιολογικό ουροθήλιο<sup>2</sup>. Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι και σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητη η καταμέτρηση των στίχων του ουροθηλίου για το

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση της WHO '99 των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου<sup>3</sup>

#### Θήλωμα

Ουροθηλιακό δήλωμα

Ουροθηλιακό δήλωμα, ανάστροφου τύπου

Θηλώδες νεόπλασμα του ουροθηλίου χαμηλού κακοήθους δυναμικού

Θηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου

Θηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου grade I

Θηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου grade II

Θηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου grade III

διαχωρισμό του φυσιολογικού ουροθηλίου από το παθολογικό. Είναι ένα πολύ σπάνιο νεόπλασμα, που προσβάλλει νεαρά συνήθως άτομα, σπάνια "υποτροπιάζει" και ποτέ δεν μεταπίπτει σε επιθετικότερο νεόπλασμα<sup>19</sup>.

Τα δηλώματα αντιστοιχούν πλήρως στα αντίστοιχα νεοπλάσματα της WHO του '73 και της WHO/ISUP '98<sup>3</sup>.

### **Θηλώδη νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού**

Τα θηλώδη νεοπλάσματα με χαμηλό κακοήθους δυναμικό (ΘΝΧΚΔ) αποτελούν θηλώδεις αλλοιώσεις του ουροθηλίου με φυσιολογική διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων, μικρή ατυπία πυρήνων και ποικίλο πάχος ουροθηλίου. Η ουσιαστική τους διαφορά από τα δηλώματα είναι η μεγάλη πάχυνση του ουροθηλίου και η διόγκωση των πυρήνων. Παρουσιάζουν μικρό αριθμό πυρηνοκινησιών, οι οποίες σε αντίθεση με τα θηλώδη καρκινώματα grade I εντοπίζονται μόνο στα κατώτερα στρώματα του ουροθηλίου<sup>2</sup>. Αποτελούν το 25% περίπου των θηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου, συχνά "υποτροπιάζουν" (<30%) με εξέλιξη του 10-20% των "υποτροπιών" σε καρκίνωμα το οποίο σε ένα μικρό ποσοστό (~ 5%) μετά από πολλά έτη μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο του ασθενούς<sup>18</sup>, θα πρέπει να τονιστεί ότι τόσο η εξέλιξη όσο και ο θάνατος από τα θηλώδη νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού συμβαίνει μόνο εάν ο ασθενής αναπτύξει θηλώδες καρκίνωμα του ουροθηλίου.

Τα θηλώδη νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού της WHO '99 ανταποκρίνονται πλήρως στα αντίστοιχα νεοπλάσματα της WHO/ISUP '98 και στα grade I καρκινώματα των ευρωπαϊκών ταξινομήσεων (Bergkvist, Busch et al)<sup>12,20</sup> και αποτελούν σημαντικό τμήμα των grade I της WHO '73<sup>3</sup>.

### **Θηλώδη ουροθηλιακά καρκινώματα**

Σε αντίθεση με τα δηλώματα και τα ΘΝΧΚΔ, τα καρκινώματα παρουσιάζουν διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής και ποικίλου βαθμού πυρηνική αναπλασία η οποία βαθμολογείται από το I έως το III<sup>3</sup>. Τα νεοπλάσματα με ποικίλη ιστολογική εικόνα θα πρέπει να βαθμολογούνται σύμφωνα με την πλέον αποδιαφοροποιημένη περιοχή. Η επίπτωση μικροσκοπικών περιοχών με υψηλότερο grade στη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος δεν έχει ακόμη μελετηθεί". Η σημερινή πρακτική είναι να

μην αξιολογούνται μικροσκοπικές περιοχές αποδιαφοροποίησης όταν το σύνολο του νεοπλάσματος παρουσιάζει σαφή βαθμό διαφοροποίησης.

### **Θηλώδες καρκίνωμα grade I**

Τα grade I θηλώδη καρκινώματα του ουροθηλίου αποτελούν μια καλά δομημένη θηλώδη αλλοίωση του ουροθηλίου, στην οποία ωστόσο εύκολα αναγνωρίζεται, ακόμα και στις μικρές μεγεθύνσεις, η απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής του ουροθηλίου των θηλωμάτων και η ατυπία των κυττάρων<sup>2,3</sup>. Η αξιολόγηση της αρχιτεκτονικής δομής του ουροθηλίου θα πρέπει να γίνεται σε εγκάρσια κομμένες θηλές και μακριά από περιοχές συγχώνευσης τους για την αποφυγή υπερεκτίμησης του grade. Ο διαχωρισμός από τα θηλώδη νεοπλάσματα με χαμηλό κακοήθους δυναμικό έχει αποφασιστική σημασία λόγω της σημαντικά διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς των δύο αλλοιώσεων<sup>3</sup>. Σε περιπτώσεις με μικρές ιστολογικές διαφορές, η ανεύρεση μεμονωμένων κυττάρων με πολυμορφία και βαθυχρωμασία πυρήνων, καθώς επίσης η παρουσία έστω και λίγων πυρηνοκινησιών στα επιπολής τμήματα του ουροθηλίου εντάσσει το νεόπλασμα στα καρκινώματα<sup>2,3</sup>. Τα grade I καρκινώματα υποτροπιάζουν συχνά, διηθούν το τοίχωμα της ουροδόχου και σε ένα σχετικά μικρό αριθμό (~ 5%) προκαλούν τον θάνατο του ασθενούς<sup>2</sup>.

Τα grade I θηλώδη καρκινώματα της WHO '99 ανταποκρίνονται πλήρως στα χαμηλού βαθμού κακοήθειας καρκινώματα της WHO/ISUP '98 και στα IA καρκινώματα των ευρωπαϊκών ταξινομήσεων και αποτελούν τμήμα της κατηγορίας grade I της WHO '73<sup>3</sup>.

### **Θηλώδες καρκίνωμα grade II**

Τα grade II θηλώδη καρκινώματα του ουροθηλίου παρουσιάζουν ενδιάμεση πυρηνική αναπλασία και αταξία κυττάρων<sup>3</sup>. Ξεχωρίζουν από τα grade I καρκινώματα από την εκτεταμένη απώλεια της αρχιτεκτονικής δομής με διατήρηση ωστόσο μερικών στοιχείων οργάνωσης, όπως της πολικότητας και της ομοιομορφίας των πυρήνων. Αυτά τα στοιχεία δεν αναγνωρίζονται στα grade III καρκινώματα<sup>3</sup>.

Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτής της κατηγορίας είναι τα ίδια με την αντίστοιχη κατηγορία της ταξινόμησης της WHO '73 και την κατηγορία IIB της Ευρωπαϊκής ταξινόμησης. Στην ταξινόμηση της WHO/ISUP '98 τα

grade II καρκινώματα περιλαμβάνονται στα υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκινώματα<sup>3</sup>.

### **Θηλώδες καρκίνωμα grade III**

Τα grade III θηλώδη καρκινώματα χαρακτηρίζονται από έντονη αταξία η οποία είναι εμφανής και στις μικρές ακόμα μεγεθύνσεις και αφορά στο μεγαλύτερο τμήμα ή στο σύνολο του νεοπλάσματος. Η αταξία προκύπτει τόσο από ανωμαλίες της αρχιτεκτονικής δομής όσο και της μορφολογίας των κυττάρων<sup>3</sup>. Οι ανωμαλίες στην αρχιτεκτονική δομή προέρχονται από τη τάση των νεοπλασματικών κυττάρων να συρρέουν μεταξύ τους χάνοντας τη διάχυτη και ομοιόμορφη κατανομή και την πολικότητα που παρουσιάζουν στα grade II καρκινώματα<sup>2</sup>. Κυτταρολογικά, παρατηρείται ένα ευρύ φάσμα κυτταρικού πολυμορφισμού με παρουσία στις ακραίες θέσεις του φάσματος έντονα αναπλαστικών χαρακτήρων<sup>2,3</sup>.

Η κατηγορία αυτή αντιστοιχεί πλήρως στις αντίστοιχες κατηγορίες της WHO '73 και των Ευρωπαϊκών ταξινομήσεων και αποτελεί τμήμα των νεοπλασμάτων υψηλού βαθμού κακοήθειας της ταξινόμησης WHO/ISUP '98<sup>3</sup>.

Τα grade III θηλώδη καρκινώματα έχουν μεγάλη πιθανότητα να υποτροπιάσουν και να εξελιχθούν (15%-40%)<sup>2</sup> ή να συνδυάζονται από την πρώτη τους εμφάνιση με διήθηση του τοιχώματος της ουροδόχου. Συχνά παρουσιάζουν ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα στο γειτονικό ουροθήλιο.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζουμε τις αντιστοιχίες που υπάρχουν μεταξύ των κυριότερων συστημάτων ταξινόμησης και αυτής της WHO '99, προσδέτονιας και την ταξινόμηση των Ash/Broders λόγω της ευρείας χρήσης της στη Βόρεια Ελλάδα. Οι κατηγορίες ενός συστήματος ταξινόμησης που αντιστοιχούν σε δύο κατηγορίες ενός γειτονικού συστήματος επισημαίνονται με βέλη, όλες οι υπόλοιπες που βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο είναι ισοδύναμες μεταξύ τους.

### **ΔΙΗΘΗΤΙΚΑ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ**

Όπως και τα θηλώδη καρκινώματα του ουροθηλίου, τα διηθητικά καρκινώματα διαβαθμίζονται σε τρεις βαθμούς κακοήθειας (grade I-III) σύμφωνα με το βαθμό της πυρηνικής τους αναπλασίας.

Τα σημαντικότερα προβλήματα που αναδει-

κνύονται όσον αφορά τα διηθητικά καρκινώματα του ουροθηλίου είναι: α) ο διαχωρισμός της διήθησης από τον ανάστροφο, μη διηθητικό τρόπο ανάπτυξης των νεοπλασμάτων, β) η υπερδιάγνωση σε ορισμένες περιπτώσεις της απλής διήθησης του χορίου ως διήθησης αγγείων, γ) η υποταξινομήση του σταδίου pT1 σε τρεις υποκατηγορίες με σημείο αναφοράς τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και δ) ο διαχωρισμός της διήθησης της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας από τη διήθηση του μυϊκού χιτώνα.

Σημαντικός είναι ο διαχωρισμός, σύμφωνα με νεώτερα βιβλιογραφικά δεδομένα, του μη διηθητικού θηλώδους καρκινώματος από το διηθητικό. Βρέθηκε ότι το 46% των ασθενών με διηθητικό καρκίνωμα στο χόριο (pT1) στην πορεία θα παρουσιάσει διήθηση και του μυϊκού (pT2)<sup>9</sup>. Η ταξινομήση ενός νεοπλάσματος ως διηθητικού προϋποθέτει τη σαφή παρουσία φωλεών, αδροίσεων ή μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων στο χόριο του βλεννογόνου<sup>21</sup>. Η παρουσία αναστροφής ανάπτυξης στα χαμηλής κακοήθειας νεοπλάσματα, με σχηματισμό στο χόριο μεγάλων φωλεών με ομαλά όρια και πασσαλοειδή διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων στην περιφέρεια των φωλεών, δεν θα πρέπει εσφαλμένα να εκλαμβάνεται ως διήθηση. Στοιχεία διήθησης αποτελούν τα ανώμαλα όρια των φωλεών, η ηωσινοφιλία του κυτταροπλάσματος των νεοπλασματικών κυττάρων στο σημείο προώδησης της διήθησης του νεοπλάσματος και η συχνή παρουσία ίνωσης και φλεγμονής στο στρώμα<sup>21</sup>. Συχνό artefact αποτελεί η παρουσία διαυγούς ζώνης γύρω από τις φωλεές διήθησης του χορίου στοιχείο που συχνά εκλαμβάνεται ως διήθηση αγγείων. Η διήθηση αγγείου, όταν υπάρχει διήθηση μόνο του χορίου και όχι του μυϊκού, είναι πολύ σπάνιο φαινόμενο, γι' αυτό και θα πρέπει είτε να είναι σαφής είτε να επιβεβαιώνεται με τις κατάλληλες ανοσοϊστοχημικές χρώσεις<sup>22</sup>. Στο μισό περίπου των διουρηθρικών εκτομών μπορεί εύκολα να αναγνωρισθεί το μέσον του χορίου από την παρουσία της βλεννογονίας μυϊκής στιβάδας ή των παχυτοϊχωματικών αγγείων της περιοχής. Αρκετοί ερευνητές βρήκαν ότι ο διαχωρισμός του σταδίου pT1 σε pT1a, pT1b, pT1c, έχοντας ως σημείο αναφοράς τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (pT1a: πάνω από τη βλεννογόνια, pT1b: επί της βλεννογονίου, pT1c: κάτω) έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία<sup>23,24</sup>. Σε αρκετές περιπτώσεις, η δυσκολία της αξιολόγησης του επιπέδου διήθησης λόγω κακού

**Πίνακας 3.** Αντιστοιχίες των κυριότερων συστημάτων ταξινόμησης των δηλωδών νεοπλασμάτων του ουροθηλίου

Ash/Broders	WHO '73	Berkvist et al	WHO '99	WHO/ISUP '98
-	Θήλωμα	G 0	Θήλωμα	Θήλωμα
G I		G I	ΘΝΧΚΔ	ΘΝΧΚΔ
	G I	G IIA	G I	ΘΚΧΚ
G II	G II	G IIB	G II	ΘΚΥΚ
G III + G IV	G III	G III + GIV	G III	ΘΚΥΚ

ΘΝΧΚΔ: δηλώδες Νεόπλασμα Χαμηλού Κακοήθους Δυναμικού

ΘΚΧΚ: δηλώδες Καρκίνωμα Χαμηλής Κακοήθειας

ΘΚΥΚ: δηλώδες Καρκίνωμα Υψηλής Κακοήθειας

προσανατολισμού του δείγματος ή της απουσίας της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας οδήγησε την επιτροπή ταξινόμησης της WHO/ISUP '98 να θεωρήσει αυτή την υποταξινόμηση ως προαιρετική<sup>25</sup>. Πρότείνει ωστόσο ως υποχρεωτικό το διαχωρισμό της διήθησης του χορίου ως εστιακό ή εκτεταμένο<sup>2</sup>.

Το σημαντικότερο στοιχείο στην αξιολόγηση του διηθητικού καρκινώματος είναι ο καθορισμός της διήθησης του μυϊκού χιτώνα. Η διήθηση του μυϊκού (pT2) αλλάζει σημαντικά τόσο τη βιολογική συμπεριφορά όσο και τον τρόπο της θεραπευτικής αντιμετώπισης<sup>26</sup>. Η διήθηση λεπτοφυών μυϊκών ινών που αποτελούν τμήματα της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας δεν θα πρέπει εσφαλμένα να εκλαμβάνεται ως διήθηση του μυϊκού<sup>27</sup>. Σε δύσκολες περιπτώσεις θα πρέπει να γίνονται οι χρώσεις Masson ή SMA (Smooth muscle actine) και όταν υπάρχει αδυναμία σαφούς ταξινόμησης συνιστάται επανάληψη της βιοψίας<sup>2</sup>.

### ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ WHO/ISUP '98

Η νέα ταξινόμηση των ουροθηλιακών νεοπλασμάτων, σύμφωνα με τον Murphy, θα επιφέρει σημαντικές αλλαγές τόσο στην έρευνα όσο και στη διάγνωση, παρακολούθηση και αντιμετώπιση της νόσου<sup>28</sup>. Κατ' αρχάς, περιορίζοντας τον όρο "καρκίνωμα" σε εκείνα τα νεοπλασμάτα που πραγματικά παρουσιάζουν κακοήδη βιολογική συμπεριφορά και αποκλείοντας εκείνα τα οποία παρουσιάζουν σχετικά μικρή αλλά σαφή πιθανότητα να αναπτύξουν κακοήθεια, θα προκύψουν σημαντικές αλλαγές στα στατιστικά δεδομένα της νόσου. Τα δηλώδη νεοπλασμάτα χαμηλού κακοήθους δυναμι-

κού αποτελούν σημαντικό τμήμα (15-25%) του συνόλου των δηλωδών νεοπλασμάτων. Ο διαχωρισμός αυτών των νεοπλασμάτων από τα καρκινώματα θα έχει αποτέλεσμα αφ' ενός τη μείωση του αριθμού των περιπτώσεων με καρκίνωμα της ουροδόχου, αφ' ετέρου την αύξηση του ποσοστού των θανάτων από καρκίνωμα λόγω της φτωχότερης πρόγνωσης των καρκινωμάτων της νέας ταξινόμησης<sup>29</sup>.

Επίσης ο αποκλεισμός των δηλωδών νεοπλασμάτων χαμηλού κακοήθους δυναμικού από τα καρκινώματα της ουροδόχου θα αλλάξει τα θεραπευτικά πρωτόκολλα και τον τρόπο παρακολούθησης αυτών των ασθενών, απομακρύνοντας ουσιαστικά τα εντατικά και πολυδάπανα θεραπευτικά σχήματα λόγω της μικρής πιθανότητας αυτών των νεοπλασμάτων να εξελιχθούν<sup>28</sup>.

Ένα νέο επίσης στοιχείο που προέκυψε από τις νέες ταξινομήσεις είναι η εναρμόνιση των ιστολογικών ευρημάτων των δηλωδών αλλοιώσεων του ουροθηλίου με τα ευρήματα της κυτταρολογικής εξέτασης των ούρων. Είναι γνωστό ότι παλαιότερα σημαντικός αριθμός "καρκινωμάτων" της ουροδόχου κύστης δεν μπορούσαν να ανιχνευθούν από την κυτταρολογική εξέταση των ούρων. Ωστόσο, νεότερες μελέτες έδειξαν ότι ουσιαστικά μόνο τα δηλώδη νεοπλασμάτα χαμηλού κακοήθους δυναμικού δεν ανιχνεύονται στις κυτταρολογικές εξετάσεις των ούρων διότι οι δηλές αυτών των νεοπλασμάτων καλύπτονται από φυσιολογικά κύτταρα<sup>15</sup>. Το μειονέκτημα στις περιπτώσεις αυτές εντοπιζόταν στον εσφαλμένο ιστολογικό χαρακτηρισμό αυτών των νεοπλασμάτων ως καρκινωμάτων και όχι στην αδυναμία της κυτταρολογικής εξέτασης των ούρων να ανιχνεύσει τα "καρκινώματα". Η εναρμόνιση των ιστολογικών με τα κυτταρολογικά ευρήματα προσδίδει ιδιαί-



τερη αξία στην κυτταρολογική εξέταση των ούρων ως βασικής μεθόδου ανίχνευσης των καρκινωμάτων<sup>28</sup>.

Ωστόσο τις μεγαλύτερες ευεργετικές επιπτώσεις από τον νέο τρόπο προσέγγισης της ταξινόμησης των ουροθηλιακών νεοπλασμάτων θα τις έχει ο ασθενής. Επιγραμματικά ο Murphy αναφέρει ότι σε αρκετούς από τους ασθενείς θα μπορούμε να πούμε: α) ότι δεν έχουν "καρκίνωμα της ουροδόχου", β) ότι είναι πολύ πιθανό ότι δεν θα αναπτύξουν ποτέ καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, μολονότι οι πιθανότητες τους σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό είναι μεγαλύτερες και γ) ότι θα μπορούν να παρακολουθούνται με φθηνές και μη επιθετικές διαγνωστικές μεθόδους για την ενδεχόμενη μετάπτωση του νεοπλάσματος σε επιθετικότερη μορφή<sup>28</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. In Atlas of tumor pathology, fascicle 13, 3rd series Washington, DC Armed Forces Institute of Pathology, 1994, 198-233.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, and the Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol*, 1998, 22:1435-48.
- Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours International classification of tumours World Health Organization, Geneva Springer - Verlag Berlin Heidelberg 1999.
- Moll R, Wu XR, Lin JH, Sun TT. Uroplakins, specific membrane proteins of urothelial umbrella cells, as histological markers of metastatic transitional cell carcinoma. *Am J Pathol*, 1995, 147:1383-1397.
- Taylor DC, Bhagavan BS, Larsen MP, Cox JA, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia A precursor to papillary neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20:1481-1488.
- Bostwick DG, Ramani D, Cheng L. Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions. *Urol Clin North Am*, 1999, 26(3):493-507.
- Amin MB, Young RH. Intraepithelial lesions of the urinary bladder with a discussion of the histogenesis of urothelial neoplasia. *Sem Diag Pathol*, 1997, 14:84-87.
- Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, et al. Natural history and treatment of low and high rise superficial bladder tumors. *J Urol*, 1988, 139:283-285.
- Reuter VE. BLADDER: Risk and Prognostic Factors-a Pathologist's Perspective. *Urol Clin North Am*, 1999, 26(3):481-492.
- Ash JE. Epithelial tumors of the bladder. *J Urol*, 1940, 44:135-145.
- Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR et al. The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading *J Urol* 119:488-492, 1978.
- Bergkvist A, Lungqvist A, Moberger G Classification of bladder tumors based on the cellular pattern *Acta Chir Scand*, 1961, 130 371-378.
- Lei-man RI, Hutter RVP, Whitmore WF. Papilloma of the urinary bladder. *Cancer*, 1970, 25 333-342.
- Jordan AM, Weingarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the bladder can biologic potential be predicted from histologic grading? *Cancer*, 1987, 60:2766-2774.
- National Bladder Cancer Cooperative Group A. Cytology and histopathology of bladder cancer cases in prospective longitudinal study *Cancer Res*, 1977, 37:2911-2915.
- Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. No. 10. Geneva: WHO, 1973.
- Eble JN, Young RH. Benign and low-grade papillary lesions of the urinary bladder a review of the papilloma-papillary carcinoma controversy and a report of 5 typical papillomas. *Sem Diagn Pathol*, 1989, 6:351-371.
- Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential clinical and biological implications. *Cancer*, 1999, 86:2102-8.
- Cheng L, Darson M, Cheville JC, et al. Urothelial papilloma of the bladder clinical and biological implications. *Cancer*, 1999, 86:2098-101.
- Busch C, Engberg A, Norlen BJ, Stenkvist B. Malignancy grading of epithelial bladder tumors. *Scand J Urol Nephrol*, 1977, 11:143-148.
- Amin MB, Gomez JA, Young RH. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns A discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. *Am J Surg Pathol*, 1997, 21:1057-1068.
- Ramani P, Birch BRP, Harland SJ, Parkinson MC. Evaluation of endothelial markers in detecting blood and lymphatic channels invasion in pT1 transitional carcinoma of the bladder.

- Histopathology, 1991, 19:551-554.
23. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*, 1990, 66:543-548.
  24. Holmang S, Heldlen H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder cancer a prospective cohort study. *J Urol*, 1997, 157:800-804.
  25. Platz CE, Cohen MB, Jones BP, Oison DB, Lynch CF. Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful. *Mod Pathol*, 1996, 9:1035-1039.
  26. Pagano F, Bassi P, Galletti TP. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes, and metastases classification *J Urol*, 1991, 145:45-50.
  27. Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A. Muscularis mucosa of urinary bladder importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol*, 1987, 11:668-673.
  28. Murphy WM Bladder cancer redefined *Cancer*, 1999, 86:1890-1892.
  29. Landis SH, Murray T, Beiden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999 *CA Cancer J Clin*, 1999, 49:8-31.