

Ürotelyal tümörlerde histolojik evreleme nasıl yapılmalı?

Histological staging in urothelial tumors

Dr. Burçin Tuna¹, Dr. Ülkü Küçük²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

²İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Ürotelyal karsinomda en önemli prognostik faktör tümör evresi olsa da non-invaziv papiller tümörlü hastaların prognozu büyük ölçüde histolojik dereceye bağlıdır. Hastaların tedavisinde AJCC/UICC TNM sınıflaması esastır. Mesane tümörü materyalinin değerlendirmesinde lamina propria invazyonu ile ilgili tuzakların bilinmesi önemlidir. Bu derlemede evreleme ve alt evreleme ile ilgili son gelişmeler ve tartışılmalı konular ile raporlandırımadaki temel unsurlara değinilecektir.

Anahtar kelimeler: ürotelyal tümörler, TNM evrelemesi, alt evreleme, raporlama

ABSTRACT

Although tumor stage is the single most important prognostic factor of urothelial carcinoma, outcome of the patients with non-invasive papillary tumor is largely dependent on the pathologic grade. Accurate staging using the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer (AJCC/UICC) TNM system is essential for patient management. Recognition of diagnostic pitfalls associated with lamina propria invasion is critical for the evaluation of bladder tumor specimens. This review will discuss recent progress and controversial issues on the staging and substaging of bladder carcinoma. Essential elements for reporting of bladder tumor specimens will also be discussed.

Key words: urothelial tumors, TNM staging, substaging, reporting

İletişim (✉): burcin.tuna@deu.edu.tr

Mesane kanserli hastaların takip ve tedavisinde, genel kabul gören kliniko-patolojik sınıflama esastır. En yaygın kabul gören ve kullanılan evreleme TNM evrelemesi olup (Tümör, Nod, Metastaz) histopatolojik sınıflamada ise genelde WHO=Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sistemi kullanılmaktadır. Ürotelyal karsinomda en önemli prognostik faktör tümör evresi olsa da non-invaziv papiller tümörlü hastaların prognozu büyük ölçüde patolojik dereceye bağlıdır. Papiller ürotelyal neoplazilerin (PUN) sınıflaması ve derecelenmesi bitip tükenmeyen tartışma kaynağı olmuştur. Çok sayıda dereceleme sistemi vardır ve bunların hepsinde gözlemciler arası uyum az olup, çoğu olgu "ara" gruba girmektedir. Bu tümörlerin derecelenmesinde ideal sistem hakkında patoloğlar arasında uyum olmayışı uzun süredir devam eden bir sorundur. Var olan sistemleri iyileştirmek ya da yeni dereceleme sistemleri geliştirmek için çok çaba harcanmış ancak yaygın olarak kabul gören bir sistem bulunamamıştır. Non-invaziv ürotelyal tümörlerin en son WHO sınıflama sistemi (WHO 2004), WHO/ISUP 1998 sınıflamasına identik olmaktadır. Bu yeni sistem; non-invaziv PÜN ler papillom, düşük malignite potansiyelli PÜN (PUNLMP), düşük dereceli karsinom (DDK) ve yüksek dereceli karsinom (YDK) olarak 4 gruba ayırmıştır (1).

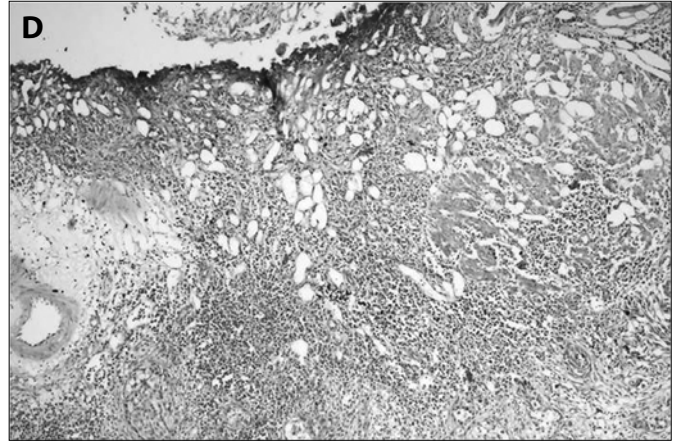
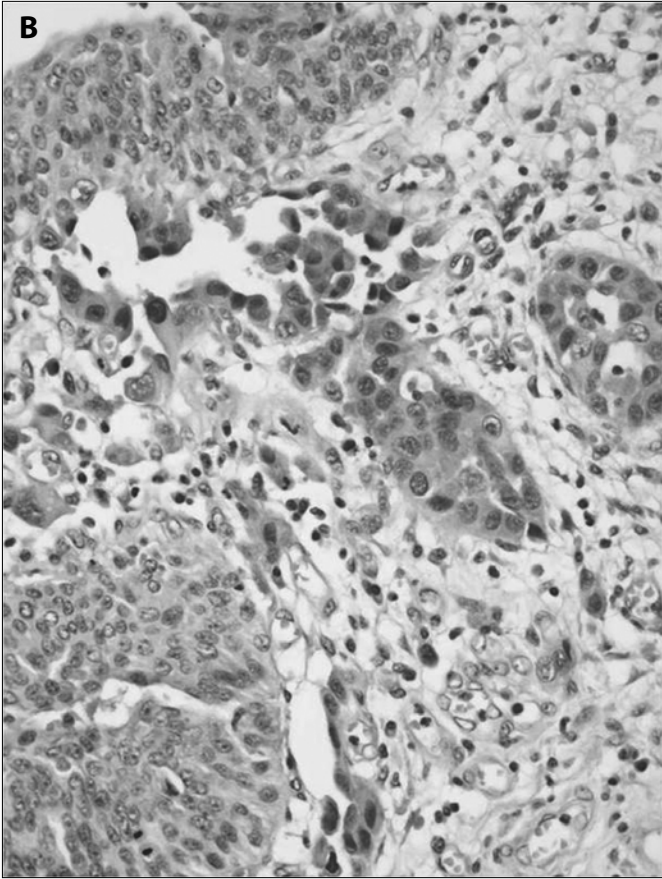
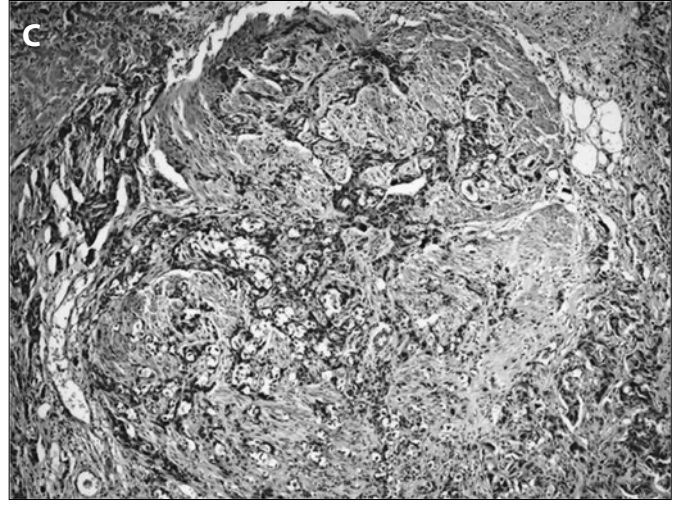
İnfiltratif ürotelyal karsinom (ÜK) DSÖ tarafından, bazal membranın dışına invazyon yapan ürotelyal tümör olarak tanımlanmıştır. 2002 TNM evreleme sisteminde, mesanenin pT1 tümörleri, lamina propriayı invaze eden muskularis propriayı aşmayan tümörler olarak tanımlanmaktadır (2, 3). pT1 tümörlerin prognozu pTa tümörlere göre biraz farklı olsa da her ikisi de " süperfisyal" mesane tümörü terimi altında

"Uygun patolojik evreyi mümkün kılmak için çıkarılan materyal bol miktarda muskularis propriayı içermelidir. Yüzeyel ve derin dokuların ayrı olarak örneklenmesi daha uygun olacaktır."

birleştirilmiştir. Bu tanımlamada; non-invaziv papiller ÜK (pTa), karsinoma in situ (pTis) ve lamina propriaya invaze tümörler (pT1) yer alır. Ancak, mesane tümör sınıflamasından "süperfisyal" terimin tamamen çıkarılması önerilmektedir. Günümüzde kullanılan sınıflama sistemi 2002 TNM evreleme sistemidir (3).

Ürotelyal tümörlerde histolojik evrelemede, patoloğun pTa ve pT1 tümör tanısı uyumsuzluk gösterebilir ve tekrarlanabilir olmayabilir. Evre pT1 hastalığı değerlendirmede, patoloğa teslim edilen materyalin natürü önemlidir. Çoğu tümör cold-cup biyopsi ya da TUR ile eksize edilir. Tümörün invazyon derinliğini değerlendirmek için mesane duvarının tüm tabakalarını içeren yeterli ve uygun örnekleme yapılmalıdır.

1 cm den küçük mesane tümörleri, cold cup biyopsi ile alınır. Bu yöntem materyalin hücresel detayının korunmasına olanak sağlar ve



Şekil 1 A. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom (pTa).
B. Lamina propria invazyonu gösteren ürotelyal karsinom (pT1).
C. Muskularis propria invazyonu gösteren ürotelyal karsinom (pT2).
D. Yağ doku içinde tümör invazyonu

oryantasyonu daha kolaydır. Bu biyopsi örneği, lamina propria ile bazen de yüzeysel muskularis propriayı içerir ve böylece invazyonu değerlendirmek kolaylaşır. 1 cm den büyük tümörler TUR ile çıkarılır. Uygun patolojik evreyi mümkün kılmak için çıkarılan materyal bol miktarda muskularis propriayı içermelidir. Yüzeysel ve derin dokuların ayrı olarak örneklenmesi daha uygun olacaktır. TUR materyali genellikle parçalıdır, koter artefaktı içerir ve tümörün yapısı tanjant kesite bağlı parçalanma-yarılmalar gösterebileceği için oryantasyon güçlüğü yaratır. Her iki materyali değerlendirirken muskularis proprianın olup olmadığına dikkat etmek ve invazyon açısından değerlendirmek önemlidir. Bu

üroloğa yaptığı rezeksiyonun yeterliliği hakkında da geri bildirim verecektir (2,3).

Histopatolojik inceleme sonucunda yapılan evreleme aşağıda belirtilen şekillerde olabilir;

Evre pT0 karsinom: Biyopsi ya da TUR materyalindeki ilk kanser tanısından sonra sistektomide rezidüel kanserin bulunmayışıdır. Bu evrenin insidansı yaklaşık olarak % 10' dur (4-9). Prostattaki "vanishing cancer phenomen" den farklı olarak, evre pT0 mesane kanserli hastaların prognozları değişkendir. Büyük bir serili bir çalışmada 5 yıllık yaşam süresinin %84 olduğu bildirilmiştir (5). Çok yönlü analizlerde, TUR materyalinde

saptanan KIS ve lenfovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Evre pT0 karsinomda lenf düğümü metastaz sıklığı %3-7 dir (4,7).

Evre pTa karsinom: 2002 TNM de non-invaziv papiller karsinom olarak tanımlanmıştır (Şekil 1a). Lamina propria invazyonu gösteren pT1 kanserden ayırt edilmelidir. pTa tümörler için histolojik derece en önemli prognostik faktördür (9).

Evre pT1 karsinom: Lamina propria invazyonu gösteren tümörler için tanımlanmıştır (Şekil 1b). Lamina propria invazyonunu tanımak önemlidir ve cerrahi patoloji alanındaki

“...yapılan çalışmalarda pT1a ve pT1b arasında progresyon ve nüks açısından anlamlı fark görülmemiştir (15, 16). Bu nedenle günümüz pratikte alt evreleme evrensel olarak önerilmemektedir”

en sıkıntı verici konulardan birisidir. Patolog invazyonu değerlendirirken; tümörün histolojik derecesine, stromal yanıtı dikkat etmeli, invaziv epitelin özelliklerini ve invazyonun histolojik paternlerini bilmeli, tanjant kesit, koter artefaktı, yoğun enflamasyon, masum görümlü ÜK varyantları gibi olası tuzaklara da hazırlıklı olmalıdır (2).

Lamina propria invazyonunun histolojik paternleri; morfolojik olarak 5 paterne göre sınıflandırılır (2). Bu patern çeşitliliğinin farkındalığı invazyonun fokal olsa bile saptanmasını sağlayacak ve işi kolaylaştıracaktır. Ancak invazyon paternlerinin hepsinin klinik öneminin olmadığına dikkat edilmelidir.

Bunlar sırasıyla;

1. Mikrovazyonlu karsinoma in situ (KIS mic): invaziv komponenti 5 mm derinlikten az olan tümörler olarak tanımlanmıştır. Ancak bu eşik değerinde, %5.8 oranında lenf düğümü metastazının saptanmış olması üzerine bu değer, 2 mm olarak kabul edilmesi gerektiği önerilmiştir. Hatta kimi örnekler için bu eşik değer, 20 hücre ile sınırlı olması gerektiği bildirilmiştir (10-14).

2. Mikroinvazyonlu papiller ürotelyal karsinom: kriter KISmic gibidir. Raporunda belirtilmelidir.

3. Stalk invazyonlu papiller ürotelyal karsinom: oldukça seyrek olarak papiller karsinomun sapına invazyon yapmasıdır. Ancak bu paterni değerlendirmek için oryantasyonun tam olması gerekir ki bu da TUR materyallerinde oldukça güçtür.

4. Belirlenmiş Lamina propriaya invazyonu: olguların büyük bir kısmında invazyon, papiller tümörün tabanında görülür.

5. Endofitik ya da geniş tabanlı büyüme paterni gösteren ürotelyal karsinom: oldukça tartışmalı bir paterndir. İnvazyonu değerlendirmede sorun yaratan bir paterndir. Bu patern belirgin endofitik büyüme

gösteren büyük papiller tümörlerdir ve tici tarzda lamina propriayı invaze ederler. Kutanöz ve mukozal verrüköz karsinoma çok benzerler. Gerçek destrüktif stromal invazyon eşlik etmediği sürece, bu histolojili tümörlerde metastaz olasılığı minimaldir. Çünkü bazal membran gerçek olarak bozulmamıştır (2).

pT1 mesane kanseri hastalarda, progresyon ve nüks oranlarındaki değişkenlik, pT1 evreli hastaları prognostik olarak farklı gruplara stratifiye etme gereksinimine yol açmıştır. pT1 karsinomların alt evrelemesi için muskularis mukozanın invazyonu esas alınmıştır. Ancak muskularis mukozanın, biyopsilerin %15-83 ünde saptanması, radikal sistektomilerin %6'sında belirgin olmaması gibi nedenlerle, olguların %35'inde alt evreleme yapılamamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda pT1a ve pT1b arasında progresyon ve nüks açısından anlamlı fark görülmemiştir (15, 16). Bu nedenle günümüz pratikte alt evreleme evrensel olarak önerilmemektedir (17).

Evre pT2 karsinom: Muskularis propria invazyonu olarak tanımlanmaktadır (Şekil 1c). 2002 TNM de pT2 karsinomlar pT2a (muskularis propria derinliğinin yarısından azını invaze eden kanser) ve pT2b (muskular tabakanın yarısından fazlasını invaze eden kanser) olmak üzere 2 alt evreye ayrılmıştır. Klinik önemi sorgulanmış ve bazı çalışmalarda pT2a ve pT2b arasında yaşam süreleri arasında anlamlı farklılıklar saptanırken diğer çalışmalarda ise anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak kas invaziv tümörlerde, tümör boyutunun, uzak metastazsız ve kanser spesifik yaşam süresinin ön belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (18, 19). 3 cm altı ve üzeri tümörlerde 10 yıllık kanser spesifik yaşam süresi anlamlı farklı bulunmuştur. Lenf düğümü kontrolünden sonra pT2a ve pT2b kanser arasında klinik açıdan farklılık olmadığı saptanmıştır. Yani, lenf düğümü metastazı olan olgularda 10 yıllık nüksüz yaşam süresi açısından pT2a ve pT2b arasında fark bulunmamıştır. Hastaları prognostik gruplara göre stratifiye etmek için, muskularis propria invazyonunun düzeyine göre yapılan alt evrelemenin sınırlı değeri olduğu ve gelecekteki TNM sınıflamasından çıkarılması gerektiği bildirilmektedir. pT2 alt evrelemesi için, tümör boyutunun daha uygun bir parametre olabileceği belirtilmektedir (3,18,19).

Evre pT3 karsinom: perivezikal yumuşak dokulara tümör invazyonu olarak tanımlanmıştır. Biyopsi ya da TUR materyalinde yağ invazyonunun bulunması (Şekil 1d) invaziv pT3 karsinom göstergesi değildir (3). Dolayısıyla, biyopsi ya da TUR materyalinde

“Mesane kanserinin prostat invazyonununun pT4 kanser olarak evrelemesinde ürotelyal karsinomun prostatik stromal invazyonu için 3 yol bulunmaktadır (26, 27). Bunlar; ekstravezikal, intraüretral ve mesane boynu invazyonu şeklindedir.”

pT3 tanısı uygulanabilir değildir. Lamina propria, muskularis mukoza ve muskularis propria içinde yağ dokunun bulunduğuunun hatırlanması evreleme hatalarını önleyecektir (20-23).

pT3 tümörlerin pT3a (mikroskopik olarak ekstravezikal yayılım) ve pT3b (makroskopik olarak ekstravezikal yayılım) olarak alt evrelemesinin yapılması tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda pT3a ve pT3b tümörler arasında nüks ve yaşam süresi açısından fark bulunmamıştır. Bu çalışmalarda lenf düğümü metastazı ve cerrahi sınır durumunun hasta prognozu üzerinde önemli etkisi olduğu saptanmıştır (24). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada makroskopik perivezikal yağ doku invazyonunun (pT3b) artmış nüks riski ve kanser ölüm ile ilişkili olduğu saptanmıştır (25). Bu nedenle makroskopik perivezikal yağ doku invazyonunun varlığı/ yokluğu rapor edilmelidir.

Evre pT4 karsinom: tümörün, uterus, vajina, prostat (pT4a), pelvik /abdominal duvara invazyonu (pT4b) olarak tanımlanmaktadır. Mesane kanserinin prostat invazyonunun pT4 kanser olarak evrelemesinde ürotelyal karsinomun prostatik stromal invazyonu için 3 yol bulunmaktadır (26,27). Bunlar; ekstravezikal, intraüretral ve mesane boynu invazyonu şeklindedir. Ancak bu farklı yollardan olan invazyonun prognostik önemi belirsizdir. 5 yıllık yaşam oranı, prostatik üretradan olan invazyon (%55) ile mesane duvarı kalınlığına prostata penetrasyon (%21) farklıdır (28). Prostatik üretradan yayılım gösteren olgular arasında da, prostatik stromal invazyonun varlığının, üretral mukozaya sınırlı ürotelyal kanseri olan hastalardan daha kötü prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Yapılan değişik çalışmalarda, kas invaziv mesane kanseri için yapılan sistoprostektomilerde, prostatik tutulum oranı %38 ve bu materyallerde insidental prostat kanserinin %50 oranında olduğu gösterilmiştir. Ancak bu prostat kanserlerinin %81 i klinik

olarak önemsizdir (29). Direkt perivezikal tümör yayılımı ile vezikula seminalis invazyonu, pT4b mesane kanseri prognozuna benzer olarak kötü prognoz ile ilişkilidir (30,31). Prostattan intrepitelyal yayılım ile vezikula seminalis invazyonunun, prognostik önemi daha azdır ve ayrı olarak raporlandırılmalıdır. Farklı yollardan olan prostatik tutulum paternlerinin prognostik önemleri belirsizdir.

Ürotelyal karsinomlarda prostatik üretra (stromal invazyon+/-) tutulumu olabilir. Prostatik üretrada KİS varlığı, evre pT4a olarak belirtilmemelidir. Benzer şekilde prostatik duktus/asiniler stromal invazyon olmaksızın ürotelyal karsinom tutulumu gösterebilir. Prostatik stromal invazyon kötü prognoz ile ilişkilidir ve kesinlikle belirtilmelidir. Direkt perivezikal tümör yayılımı ile seminal vezikül tutulumu kötü prognostik göstergedir (30,31).

Sonuç olarak patoloji raporu, klinik olarak kullanışlı makroskopik ve mikroskopik bilgileri içermelidir. Biyopsi ya da TUR materyalinde, lenfovasküler invazyonun varlığı, mikropapiller ve nested ürotelyal karsinom varyantlarında, agresif tedavi söz konusu olabileceği için belirtilmelidir (32). İnvazyon olusunun muskularis proprianın bulunup bulunmadığı raporda belirtilmelidir. İnvaze olan kas tipinin muskularis mukoza (pT1) ya da muskularis propriaya (pT2) ait olduğu açıkça belirtilmelidir. Çünkü, muskularis propria invazyonu konservatif tedavi ile agresif tedavi arasında günümüzde kabul edilen sınırdır. Ancak bazen kas demetlerinin muskularis mukoza ya da muskularis propriaya ait olduğu değerlendirilemez. Bu durumda, invazyon derinliğine karar verilemediği açıkça belirtilmelidir.

Muskularis mukozanın invazyon düzeyine göre yapılan pT1 alt evrelemesi önerilmekle birlikte invazyon yaygınlığının bilgisi, klinik ilgiyi artırmak için yapılmalı ve raporda yer almalıdır. Patoloji raporunda belirtilen "yüzeysel kas doku invazyonu" karışıklığa yol açacağı için bu terimi kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tümör evresinin en azından pT1 ya da pT2 olduğunun belirtilmesi gereklidir. pT2 alt evrelemesi (pT2a ve pT2b), biyopsi ve TUR materyalinde uygulanabilir değildir. Lamina propria ve muskularis propriada yağ dokunun bulunması, biyopsi /TUR materyalinde pT3 kanserin göstergesi olmayıp ekstrevezikal yayılımı ön görmede güvenilir bir bulgu değildir. Ancak TUR materyalinde invazyon derinliğinin 4 mm ve üzeri olması, ekstrevezikal yayılımın en olası bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathol Int* 2010;60(1):1-8.
2. Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage pT1 bladder carcinoma: diagnostic criteria, pitfalls and prognostic significance. *Pathology*. 2003;35(6):484-91.
3. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 2009;22 Suppl 2:S70-95.
4. Palapattu GS, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Cancer specific outcomes in patients with pT0 disease following radical cystectomy. *J Urol* 2006;175: 1645-1649.
5. Kassouf W, Spiess PE, Brown GA, et al. p0 stage at radical cystectomy for bladder cancer is associated with improved outcome independent of traditional clinical risk factors. *Eur Urol* 2007;52:769-774.
6. Thrasher JB, Frazier HA, Robertson JE, et al. Does of stage pT0 cystectomy specimen confer a survival advantage in patients with minimally invasive bladder cancer? *J Urol* 1994;152:393-396.
7. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch Jr G, et al. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer* 2005;104:2384-2391.
8. Yiou R, Patard JJ, Benhard H, et al. Outcome of radical cystectomy for bladder cancer according to the disease type at presentation. *BJU Int* 2002;89:374-378.
9. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol* 2007;51:889-898.
10. Farrow G, Utz D, Rife C. Morphological and clinical observations of patients with early bladder cancer treated with total cystectomy. *Cancer Res* 1976; 36:2495-2501.
11. Farrow G, Utz D, Rife C, et al. Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res* 1977;37:2794-2798.
12. Farrow GM, Utz DC. Observation on microinvasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Oncol* 1982;1:609-615.
13. McKeeney JK, Gomez JA, Desai S, et al. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: a detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2001;25:356-362.
14. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch* 2002;440:3-11.
15. Platz CE, Cohen MB, Jones MP, et al. Is microstaging of early invasive cancer of the urinary bladder possible or useful? *Mod Pathol* 1996;11:1035-1039.
16. Kondylis FI, Demirci S, Ladaga L, et al. Outcomes after intravesical bacillus Calmette-Guerin are not affected by substaging of high grade T1 transitional cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:1120-1123.
17. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al. 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;22:1435-1448.
18. Yu RJ, Stein JP, Cai J, et al. Superficial (pT2a) and deep (pT2b) muscle invasion in pathological staging of bladder cancer following radical cystectomy. *J Urol* 2006;176:493-499.
19. Cheng L, Neumann RM, Scherer BG, et al. Tumor size predicts the survival of patients with pathologic stage T2 bladder carcinoma: a critical evaluation of the depth of muscle invasion. *Cancer* 1999;85: 2638-2647.
20. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2000 Sep;24(9):1286-90.
21. Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW, Amin MB. Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping: implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1420-9.
22. Vakar-Lopez F, Shen SS, Zhang S, Tamboli P, Ayala AG, Ro JY. Muscularis mucosae of the urinary bladder revisited with emphasis on its hyperplastic patterns: a study of a large series of cystectomy specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(6):395-401. Epub 2007 Oct 24.
23. Bochner BH, Nichols PW, Skinner DG. Overstaging of transitional cell carcinoma: clinical significance of lamina propria fat within the urinary bladder. *Urology* 1995 Mar;45(3):528-31.
24. Quek ML, Stein JP, Clark PE, et al. Microscopic and gross extravesical extension in pathological staging of bladder cancer. *J Urol* 2004;171:640-645.
25. Bastian PJ, Hutterer GC, Shariat SF, et al. Macroscopic, but not microscopic, perivesical fat invasion at radical cystectomy is an adverse predictor of recurrence and survival. *BJU Int* 2008;101:450-454.
26. Palou J, Baniel J, Klotz L, et al. Urothelial carcinoma of the prostate. *Urology* 2007;1(Suppl):50-61.
27. Donat SM, Genega EM, Herr HW, et al. Mechanisms of prostatic stromal invasion in patients with bladder cancer: clinical significance. *J Urol* 2001;165: 1117-1120.
28. Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol* 1996;156:1071-1076.
29. Montironi R, Cheng L, Mazzucchelli R, et al. Critical pathological evaluation of the prostate from cystoprostatectomies for bladder cancer: insights from complete sampling with the whole mount technique. *Eur Urol* 2009; 55(6):1305-9.
30. Daneshmand S, Stein JP, Lesser T, et al. Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2004;172:81-84.
31. Volkmer BG, Kuefer R, Maier S, et al. Outcome in patients with seminal vesicle invasion after radical cystectomy. *J Urol* 2003;169:1299-1302.
32. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. *Hum Pathol* 2006;37:1371-1388.