



Erkek Genital ve Üriner Sistem Kansерlerinde 8. TNM Evrelemesinde Yapılan Değişiklikler

Summary of the Changes in 8th TNM Staging of Urological and Male Genital Organs Cancers

Yasemin YUYUCU KARABULUT

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Patoloji Anabilim Dalı, MERSİN

ÖZET

Evreleme, kanserle mücadelede oldukça önemli bir yere sahip olup Amerikan Ortak Kanser Komitesi tarafından 2016 yılının sonlarına doğru 8. kez revize edilmiştir. Bu revizyon, güncel yayınlar ve tedavi rehberleri eşliğinde, Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği uzlaşma konferanslarından ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Evrelemesi 4. baskısından destek alınarak yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Üriner ve Erkek Genital Sistem 4. baskısı 2016 yılı başında yayınlanmış olması nedeniyle 2016 sonlarında şekillenen evrelemedeki tüm değişiklikleri barındırmamaktadır. Üriner ve erkek genital sistem tümörlerinin evrelemesindeki değişiklikler başlıca testis, prostat ve penil kanserlerde hasta takip, prognoz ve tedavisinde yeni düzenlemelere olanak sağlamıştır.

Bu derlemede böbrek, mesane, idrar yolları, prostat, testis ve penil kanserlerdeki değişiklikler özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Erkek genital sistem, Üriner sistem, Evreleme

ABSTRACT

Cancer staging has an important role in combating cancer. The American Joint Committee on Cancer has recently published its 8th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Contributions from genitourinary pathology are evident in the American Joint Committee classification from many of the International Society of Urological Pathology consensus conferences on prostate, renal, testicular, and penile neoplasms that addressed staging issues and the 4th edition of the World Health Organization Classification of Urinary and Male Genital Organ Tumors, which was published in early 2016 and was incorporated as the histologic classification system in the 8th edition of the American Joint Committee, but revised form of staging was not encompassed by the World Health Organization totally. Actual grading systems were adopted for renal, prostat and penile cancers. In fact, major changes are fixed in testicular, penile, and prostate cancer.

This review respectively summarizes the changes for renal, bladder, urinary tract, prostatic, testicular and penile cancers in 8th TNM staging systems.

Key Words: Male genital systems, Urinary systems, Staging

GİRİŞ

Evreleme, kanserle mücadelede oldukça önemli bir yere sahip olup Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 2016 yılının sonlarına doğru 8. kez revize edilmiştir (1). Bu revizyon, güncel yayınlar ve tedavi rehberleri eşliğinde, Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği (ISUP) uzlaşma konferanslarından ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri Evrelemesi 4.

baskısından destek alınarak yapılmıştır. WHO Üriner ve Erkek Genital Sistem 4. baskısı 2016 yılı başında yayınlanmış olması nedeniyle 2016 sonlarında şekillenen evrelemedeki tüm değişiklikleri barındırmamaktadır (2). Üriner ve erkek genital sistem tümörlerinin evrelemesindeki değişiklikler başlıca testis, prostat ve penil kanserlerde hasta takip, prognoz ve tedavisinde yeni düzenlemelere olanak sağlamıştır. Bu derlemede böbrek, mesane, idrar yolları, prostat, testis ve penil kanserlerdeki değişiklikler özetlenmektedir.

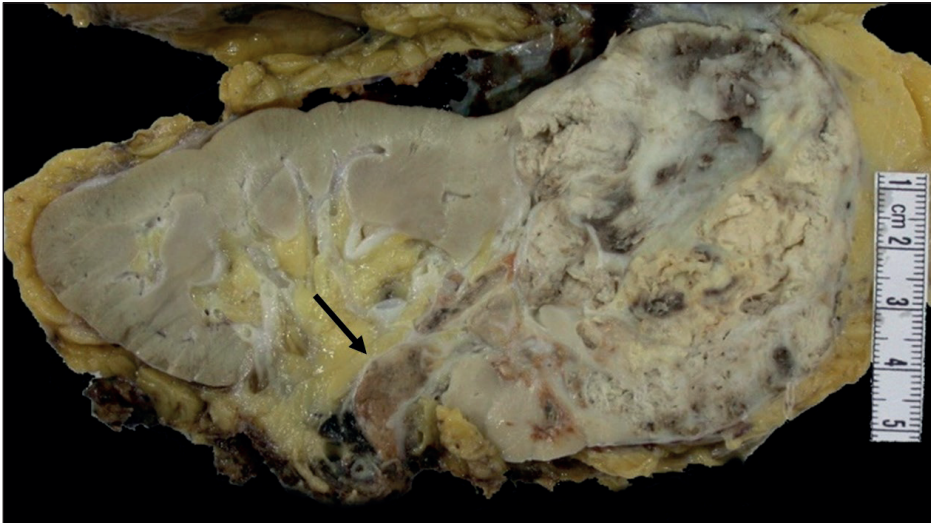
8. TNM EVRELEMESİNDE BÖBREK KANSERLERİNDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Patolojik evreleme açık veya minimal invaziv yöntemlerle yapılan cerrahiler sonrası mümkün olabilmektedir. Optimal evreleme yapılabilmesi için böbreğin Gerota fasyası ve perinefrik yağ ile birlikte rezeksiyonu önerilir (3, 4). Böbrek kanseri evrelemesindeki değişiklikler, erkek genital sistem ve üriner sistemin diğer bölgelerine kıyasla oldukça sınırlıdır. 7. TNM evrelemesindeki T3a kriterlerinden, hiler vasküler yapı invazyonunun değerlendirilmesinde makroskopik değerlendirme oldukça önemliken, renal ven ve dallarına olan tümör invazyonunun makroskopik değerlendirmede atlanabileceği dolayısıyla değerlendirmenin mikroskopik olarak yapılmasının daha sağlıklı olacağı vurgulanmıştır. Böbrek damarları ve özellikle dalları minimal kas içeriği nedeniyle oldukça ince olabilir, bu nedenle vasküler yapıların saptanmasında duvar kalınlığı zayıf bir parametre olarak kabul edilir (5). Histolojik incelemede renal sinüs içinde tümör nodüllerinin varlığı intravasküler tümör varlığı ile bağlantılıdır (5). Bu nedenlerle evrelemede pT3a için kullanılan “makroskopik olarak” sözcüğü terk edilmiştir. Ayrıca toplayıcı sistemin bir parçası olarak pelvikalisel sistem invazyonu pT3a kategorisinde değerlendirmeye alınmıştır (Şekil 1). Perinefrik ve renal sinüs yağ doku invazyonu mikroskopik olarak değerlendirilmeli ve bu değerlendirme yapılırken; dezmoplastik reaksiyon varlığı veya yokluğunda tümör hücrelerinin yağ doku içine girmesi, perinefrik veya renal sinüs içinde vasküler invazyon, perinefrik /renal sinüs invazyonu olarak değerlendirilmelidir. T3a kategorisindeki değişiklikler klinik yaklaşımda lokal invaziv hastalık tesbiti ve adjuvan kemoterapi planlanmasında önem taşımaktadır.

Fuhrman nükleer dereceleme sistemi yerini, şeffaf hücreli ve papiller renal hücreli karsinomlar için geçerli olan, yeni dördüncü dereceleme sistemi olan WHO/ISUP nükleolar dereceleme sistemine bırakmıştır (2,4,6).

8. TNM EVRELEMESİNDE MESANE KANSERLERİNDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

AJCC 2017 yılı revizyonunda mesane evrelemesinde de değişiklikler önermiştir (1). Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) da T (tümör), N (lenf nodu), M (metastaz) kategorisindeki bu değişiklikleri onayladı (7). Değişikliklerin büyük kısmı N ve M kategorilerinde yapılırken, T kategorisi ile ilgili bir takım netlikler de sağlandı (8). Revize formda yer bulamamakla birlikte bazı yazarlar tarafından pT1 evresinde “erken invazyon (mikroinvaziv hastalık)” ve “yaygın invazyon” şeklinde ayrıntılandırmaya gidildi. pT1 kategorisinde önerilen bu ileri evrelemede henüz bir optimizasyon sağlanamamış olmakla birlikte **mikroinvaziv hastalık** farklı gruplar tarafından şu şekilde tanımlandı; invaziv tümör 1 BBA'dan daha küçük bir alanı işgal edecek ve en büyük invaziv odak 1 mm çapını aşmayacak, veya muskularis mukoza üzerindeki invaziv odak en fazla 2 mm derinliğinde olacak. Bu ayrıntılandırmanın prognostik önemi olduğu vurgulanarak, bahsi geçen yöntemlerden birini referans olarak günlük rutinde pT1 kategorisinde alt gruplandırmayı kuvvetle öneren çalışmalar vardır (9-11). Mesane ve prostatik üretrada eş zamanlı olarak görülen ürotelyal karsinomlarda evreleme ile ilgili elimizde sınırlı veri bulunmaktadır. Çok sayıda çalışmada mesane kanserinde prostatik üretra aracılığıyla olan prostatik stroma invazyonunun transmural invazyondan daha iyi prognoza sahip olduğunun anlaşılması üzerine (12-14) 7. TNM evrelemesinde transüretral yol ile olan prostat stroma invazyonunun pT4a evresinden çıkarılması kararlaştırıldı ve sonrasında yapılan çok sayıda çalışma ile bu değişikliğin haklılığı vurgulandı (15, 16). İntraüretral prostat stroma invazyonunun yeri 7. TNM evrelemesinde henüz belirlenmemiş olduğundan 8. TNM evrelemesinde bu konuya değinildi ve “intraüretral prostatik stroma invazyonu üretral evreleme baz alınarak T2 kategorisinde değerlendirilmeli,



Şekil 1: Böbrek tümöründe renal ven invazyonu.

mesane için ayrıca bir T kategorisi verilmeli” şeklinde netleştirildi. Ancak eş zamanlı mesane ve üretra kanseri varlığında nasıl davranılması gerektiği net olmamakla birlikte, en yüksek evrenin raporda belirtilmesinin uygun olacağı kanaatine varıldı (Tablo I).

Bilindiği üzere mesane divertiküllerinin büyük çoğunluğu edinilmiş divertikül olup, muskularis propriaya ait kas tabakası içermemektedir (17). Divertikül zemininde gelişen kanserlerde T2 kategorisinden bahsetmek mümkün olmamakta ve lamina propriadan doğrudan perivezikal yağ dokuya çıkış görülmektedir. Günlük rutinde değerlendirme

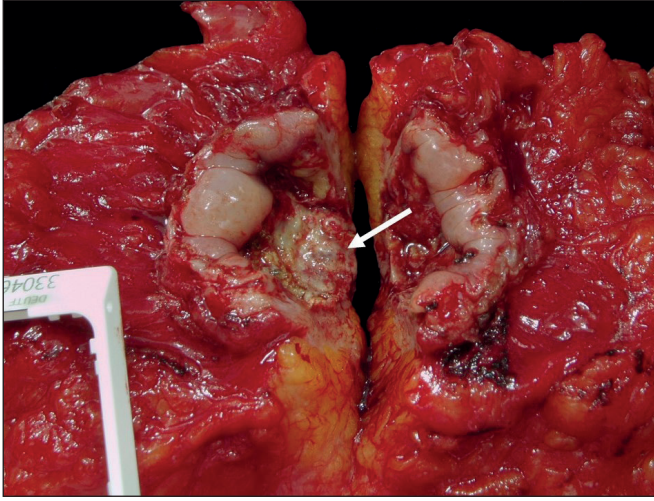
güçlüğü yaratan bu durum 8. TNM evrelemesine divertiküler kanserlerde evrelemede T2 kategorisinin atlanması şeklinde yansımıştır (Şekil 2). Divertiküler tümörler üzerine yapılmış az sayıda çalışma vardır. T kategorisi ve prognoz ile ilgili karşılaştırmalı çalışmaların (18, 19) sınırlı sayıda olması yakın gelecekte olası başka değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi gereğini doğuracaktır.

Lenf nodu değerlendirmesinde ekseye edilen lenf nodüllerinin sayısı ve lateralizasyonundan bağımsız hareket edilmesi gerektiği önerilirken, lenf nodu eksizyonunun yapılmadığı olgular alışlageldiği üzere pNx kategorisinde değerlendirildi (20).

Tablo I: Erkek genital sistem kanserleri ve ürolojik kanserlerde 8. TNM evrelemesindeki değişikliklerin özeti.

Organ	Değişiklikler
Böbrek	WHO/ISUP histolojik derecelendirmesi kabul edildi. T3a kategorisinde değişiklikler; - “makroskobik” kelimesi çıkarıldı. - Kas içeren kelimesi segmental ven olarak revize edildi. - Pelvikalisel sistem invazyonu eklendi.
Mesane	T1 TUR materyallerinde “mikroinvaziv” ve “invaziv” subgrupları eklendi. T2 Divertiküler invaziv kanserlerde T2 kategorisi değerlendirme dışı bırakıldı. T4 Prostatik stroma invazyonu mesane duvarından transmural yayılımla olduğu takdirde T4, prostatik üretradan subepitelyal stromal invazyon şeklinde olduğunda T2 olarak değerlendirildi. N Nonperivezikal bölgesel lenf nodülleri N kategorisine eklendi. M Bölgesel olmayan lenf nodülleri M1a, uzak metastazlar M1b olarak tanımlandı.
Üretra	Tis Prostatik üretra ve prostatik duktus için ayrı ayrı kullanılan insitu tanımlaması tek bir Tis çatısında birleştirildi. T4 Doğrudan mesane yayılımı T4 kategorisinde değerlendirildi. N1 Perivezikal lenf nodülleri N1 kategorisine eklendi. N1 ve N2 ayrımının metastatik lenf nodu sayısına göre belirlenmesi kararlaştırıldı.
Prostat	Histolojik derecelemeye ek olarak raporda “prognostik derece” verilmesi uygun görüldü. pT2 Tümör yaygınlığı ve lateralitesine göre yapılan pT2 alt gruplandırması sonlandırıldı. pT3 İki kategoriye ayrıldı: pT3a lokalizasyon fark etmeksizin prostat dışı yayılım pT3b prostat dışı yayılım olsun veya olmasın seminal vezikül invazyonu
Testis	Tis Germ hücreli neoplazi insitu (GCNIS) terimi eklendi. pT1 Saf seminomlarda 3 cm tümör boyutu sınırı ile pT1a ve pT1b alt sınıflandırmasına gidildi. pT2 Epididim invazyonu T1’den T2’ye taşındı Hiler yumuşak doku invazyonu T2 kategorisine dahil edildi. Spermatik kord invazyonu olmaksızın spermatik kordda LVI varlığı T2 kategorisinde değerlendirildi. M1 Spermatik kord invazyonu ile birlikte spermatik kordda LVI varlığı M1 kategorisinde değerlendirildi.
Penis	Histolojik derecelendirmede üçlü WHO/ISUP derecelendirmesi kabul edildi. Ta kategorisi non-invaziv saf verrüköz karsinomlar, noninvaziv papiller, bazaloid ve mikst karsinomları da kapsayacak şekilde genişletildi. T1 LVI, PNI ve yüksek histolojik derece parametreleri kullanılarak T1a ve T1b olarak ayrıldı. T2 Korpus spongiosum invazyonu T2 kategorisinde değerlendirildi. T3 Korpus kavernozum invazyonu T3 kategorisinde değerlendirildi. pN1 Unilateral en fazla 2 inguinal lenf nodu metastazı pN2 Unilateral veya bilateral 2’den fazla lenf nodu metastazı

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Birliği, LN: Lenf nodu, LVI: lenfovasküler invazyon, PNI: Perinöral invazyon, WHO: Dünya Sağlık Örgütü,



Şekil 2: Mesane divertikülünde gelişen invaziv ürotelyal kansinom.

Karşılaştırmalı çalışmalar sonucu optimal değerlendirme için değerlendirilmesi önerilen lenf nodu sayısı 12 olarak vurgulandı (19-21). Perivezikal ve nonperivezikal bölgesel lenf nodu tutulumlarının survival açısından farklılık göstermediğinin saptanması üzerine (19) revize formda bölgesel lenf nodüllerinin de perivezikal lenf nodu gibi N kategorisinde değerlendirilmesinin uygun olacağı kararlaştırıldı. Böylece son haliyle 8. AJCC sınıflamasında common iliak distalindeki LN (bölgesel olmayan lenf nodülü) pozitifliği M1a, lenf nodu dışı diğer metastazlar M1b olarak değerlendirildi.

8. TNM EVRELEMESİNDE RENAL PELVİS VE ÜRETERAL KANSERLERDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Renal pelvis ve üreteral tümörlerde tek değişiklik N kategorisinde yapıldı. Metastatik 5 cm üzeri lenf nodülleri N3 kategorisinden N2'ye taşındı (1).

8. TNM EVRELEMESİNDE ÜRETRAL KANSERLERDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Revize formda non-invaziv papiller ürotelyal kansinomlar düşük ve yüksek dereceli olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Prostatik ürotelyal kansinomların, insitu prostatik üretra (Tis pu) ve insitu prostatik duktus (Tis pd) yerine tek bir Tis kategorisinde değerlendirilmesinin uygun olacağı kararlaştırıldı. Benzer şekilde prostatik asiner tutulum da aynı Tis kategorisinde değerlendirildi. Mesane kanseri evrelemesinde olduğu gibi komşu organlara yayılım, ekstraprostatik yayılımla mesane duvarına invazyonu da içerecek şekilde, T4 kategorisinde değerlendirildi.

Üretral kanserler için 8. AJCC evrelemesinde perivezikal lenf nodu tutulumu N kategorisinde değerlendirilirken, N kategorisindeki 2 cm eşik değeri yerini metastatik lenf nodu sayısına bıraktı (Tablo I).

8. TNM EVRELEMESİNDE PROSTAT KANSERİNDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

İlk kez 7. AJCC sınıflamasında değerlendirmeye alınan prostat spesifik antijen (PSA) değeri ve tümör derecesi 8. revizyonda da önemini korudu (1). Radikal prostatektomi spesmenlerinde pT1 kategorisine yer verilmezken, tümör yayılım ve lokalizasyonuna göre yapılan pT2a, pT2b ve pT2c subgruplarının uzun süreli takiplerde prognostik açıdan anlamlı olmadığına saptanması üzerine 8. revizyonda pT2 olarak sadeleştirme yoluna gidildi.

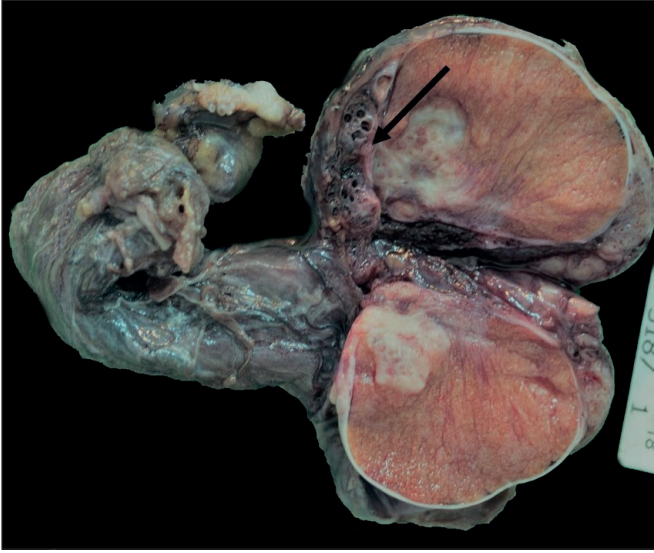
Ekstraprostatik yayılımın eşlik ettiği ve etmediği seminal vezikül invazyon değerlendirmesi yapılarak pT3 hastalık pT3a ve pT3b olarak alt gruplara ayrıldı. Distal cerrahi sınırı temsil eden apekte cerrahi sınırdan saptanan tümörün ekstraprostatik yayılım kategorisinde değerlendirilmemesi uygun görüldü. Ekstraprostatik yayılım için fokal (en çok 2 kesitte olmak üzere 1 BBA'dan az yayılım) ve yaygın (fokal sınırını aşan yayılım) değerlendirmesinin yapılması önerildi. Yedinci versiyona benzer şekilde mikroskopik mesane boynu invazyonu pT3a olarak kabul gördü. Seminal vezikül çevresi yumuşak doku invazyonu ekstraprostatik yayılım kategorisinde pT3a olarak değerlendirildi. Prostat kanserlerinde lenf nodu kategorisinde değişikliğe gerek duyulmadı (Tablo I).

8. TNM EVRELEMESİNDE TESTİS KANSERLERİNDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Testis kanserlerinde evrelemede histolojik değerlendirme kaçınılmaz derecede önemlidir. Alışlageldiği üzere makroskopik tümör çapı ve multiple nodüller halinde izlenen tümörlerde en büyük tümörün çapı kaydedilir. Bu durum revize formda özellikle testiste sınırlı ve lenfovasküler invazyon izlenmeyen seminomlar için evrelemede ayrıca önem kazanmaktadır. 8. TNM evrelemesinde <3 cm, testiste sınırlı ve lenfovasküler invazyon içermeyen seminomlar pT1a kategorisinde değerlendirilirken >3 cm seminomların pT1b kabul edilmeleri uygun bulundu. Ancak bu değerlendirme saf seminomlar için kabul gördü, mikst formlar bu alt evrelemenin dışında tutuldu.

İki santimetrenin altındaki tümörlerde tümörün tümüyle örneklenmesi önerilirken, sıklıkla saptadığımız mikst tümörlerde tüm komponentlerin atlanmadan değerlendirilebilmesi amacıyla genişletilmiş örnekleme önem taşımaktadır. Ayrıca 2016 yılında WHO Üriner ve Erkek Genital Sistem 4. baskısı ile rutinimize giren ve testis tümörleri sınıflamasında anahtar rol oynayan germ hücreli neoplazi in situ'nun (GCNIS) değerlendirilebilmesi ve yine evrelemede önemli bir kriter olan vasküler invazyonun saptanabilmesi amacıyla tümör- tümör dışı testis parankimi geçiş örnekleri zenginleştirilmelidir (22-23).

Eski ismi ile spermatositik seminom olarak bilinen "spermatositik tümör" de uzun süreli takiplerde mükemmel prognoz sergilediği için revize formda TNM evrelemesinde değerlendirme dışı bırakıldı.



Şekil 3: Epididim invazyonu gösteren mikst germ hücreli testis tümörü.



Şekil 4: Rete testis invazyonu gösteren seminom.

Rete testis stroma invazyonu 8. TNM evrelemesinde yer bulamamış olmakla birlikte adjuvan kemo-radyoterapi kararında önemli olduğunun saptanması üzerine raporda mutlaka belirtilmesi gerektiği vurgulandı.

Revize formda epididim ve hiler yumuşak doku invazyonu pT2 olarak değerlendirmeye alındığı için orşiektomi materyallerinin dikkatli makroskobik değerlendirmesi yanı sıra hiler bölgeye ait örneklerin ayrıca mikroskobik incelenmesi bir kat daha önem kazandı (Şekil 3,4).

Doğrudan spermatik kord invazyonu pT3 olarak değerlendirilirken, revize formda spermatik kordda vasküler tümör trombüsü aracılığıyla kesintili tümör invazyonu, metastatik deposit (pM1) olarak kabul edildi. Kord invazyonu olmaksızın vasküler tümör trombüsü ise pT2 olarak değerlendirildi.

8. TNM EVRELEMESİNDE PENİL KANSERLERDE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Sekizinci versiyonda eskisinden farklı olarak penil eksizyon materyallerinde lokalizasyonlar anatomik isimleri ile tanımlandı (1).

Güncel evrelemede en fazla değişiklik günlük pratikte çok sık karşılaşmadığımız penil kanserlerde yapıldı. Ta kategorisi destrüktif invazyon yapmayan saf verrüköz karsinomlar, noninvaziv papiller, bazaloid ve mikst karsinomları da kapsayacak şekilde genişletildi (1). Bir önceki evrelemede subepitelyal doku şeklinde genel bir tanımlama yapılırken, revize formda glans, sünnет derisi veya shaft bölgeleri gibi lokalizasyonların T1 hastalık için daha net bir kategorizasyona izin verdiği düşüncesi paylaşıldı. Metastaz ve inguinal lenf

nodu tutulum kapasiteleri göz önünde bulundurularak T1 ayrıca T1a ve T1b olarak alt gruplara ayrıldı (10.5-18.1% vs 33.3-50%) (31,32).

T1a tümörlerin T1b tümörlerden ayrımında perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon ve yüksek tümör derecesi gibi histomorfolojik parametrelerin önemi vurgulandı (33,34). Korpus spongiosum invazyonu T2 kategorisinde değerlendirilirken, korpus kavernozum invazyonu T3 kategorisine taşındı. pN1 ve pN2 kategorilerinde prognostik açıdan anlamlı bir farklılık olmadığının saptanması (35) ve bir takım çalışmalarla kanıtlanan metastatik lenf nodu lateralitesinin prognostik açıdan daha kıymetli olduğunun saptanması üzerine (36-39), pN1 tek taraflı 1 ve/veya 2 inguinal lenf nodu metastazı, pN2 3 ve daha fazla metastatik inguinal lenf nodu veya bilateral inguinal lenf nodu metastazı olarak revize edildi.

SONUÇ

Evreleme kanser hastalarında prognoz ve tedavi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle yeni takip ve tedavi modalitelerinin belirlenebilmesi amacıyla düzenli aralıklarla revizyonu gereklidir. Bu derlemede üriner ve erkek genital sistemleri için uygun görülen ve 8. TNM evrelemesinde açıklanan revizyonları özetleme yoluna gidilmiştir. Görüldüğü üzere değişikliklerin büyük kısmı T kategorisinde gerçekleştirilirken, N ve M kategorilerinde de bir takım düzenlemeler yapılmıştır. Oldukça dinamik bir cerrahi branş olan patolojide yeni tanımlamalar ve yeni prognostik parametrelerin belirlenmesi bu revizyonları kaçınılmaz kılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Ed. 8 Cham, Switzerland: Springer; 2017.
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67:913-924.
- Kankaya D. Current Status of Histologic Grading in Prostate Carcinoma and Renal Cell Carcinoma. *J Urol Surg*. 2017;4:102-105.
- Bonsib SM. Renal veins and venous extension in clear cell renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2007;20:44-53.
- Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1490-504.
- Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Clark PE, Downs TM, Efstathiou JA, Flaig TW, Friedlander T, Greenberg RE, Guru KA, Hahn N, Herr HW, Hoimes C, Inman BA, Jimbo M, Kader AK, Lele SM, Meeks JJ, Michalski J, Montgomery JS, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Preston MA, Sexton WJ, Siefker-Radtke AO, Sonpavde G, Tward J, Wile G, Dwyer MA, Gurski LA. Bladder cancer , version5. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:1240-67.
- 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 variances. *Adv Anat Pathol*. 2017;24:113-27.
- Brimo F, Wu C, Zeizafoun N. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol*. 2013;44:95-102.
- Hu, Mudaliar K, Quek ML, Paner GP, Barkan GA. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18:49-52.
- Van Rhijn BW, van der Kwast TH, Alkhateeb SS. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol*. 2012;61 (2):378-384.
- Njinou Ngninkeu B, Lorge F, Moulin P, Jamart J, Van Cangh PJ. Transitional cell carcinoma involving the prostate: a clinicopathological retrospective study of 76 cases. *J Urol*. 2003;169:149-52.
- Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, Stein JP, Chen SC, Groshen S, Simoneau A, Skinner EC, Lieskovsky G, Boyd SD, Cote RJ, Skinner DG. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol*. 1996;156:1071-6.
- Pagano F, Bassi P, Ferrante GL, Piazza N, Abatangelo G, Pappagallo GL, Garboglio A. Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer?. A necessary distinction for contiguous or noncontiguous involvement. *J Urol*. 1996;155:244-7.
- Patel AR, Cohn JA, Abd El Latif A, Miocinovic R, Steinberg GD, Paner GP, Hansel DE. Validation of new AJCC exclusion criteria for subepithelial prostatic stromal invasion from pT4a bladder urothelial carcinoma. *J Urol*. 2013;189:53-8.
- Knoedler JJ, Boorjian SA, Tollefson MK, Cheville JC, Thapa P, Tarrell RF, Frank I. Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int*. 2014;114:832-6.
- Hansel DE, Paner GP, Nese N, Amin MB. Limited smoothelin expression within the muscularis mucosae: validation in bladder diverticula. *Hum Pathol*. 2011;42:1770-6.
- Tamas EF, Stephenson AJ, Campbell SC, Montague DK, Trusty DC, Hansel DE. Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:791-6.
- Hu B, Satkunasivam R, Schuckman A, Miranda G, Cai J, Daneshmand S. Urothelial carcinoma in bladder diverticula: outcomes after radical cystectomy. *World J Urol*. 2015;33:1397-402.
- Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol*. 2004;171: 139-44.
- Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol*. 2004;171: 1830-4.
- Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D, Humphrey PA, Montironi R, Wheeler TM, Srigley JR, Egevad L, Delahunt B; ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol*. 2011;24:16-25.
- Verrill C, Perry-Keene J, Srigley JR, Zhou M, Humphrey PA, Lopez-Beltran A, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Epstein JI, Compérat E, Berney DM; Members of the ISUP Testicular Tumor Panel. Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:e33-e43. doi: 10.1097/PAS.0000000000001049.
- Brimo F, Srigley JR, Ryan CJ, et al. Chapter 59: Testis. In: Amin MB, Edge S, Greene F, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer; 2016.
- Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*. 2018;73:560-569.

26. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, Warde P. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4:155-160.
27. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T, Swenoteca. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. *Andrology*. 2015;3: 102-10.
28. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC. et al. Testicular Tumors: What Radiologists Need to Know-Differential Diagnosis. Staging, and Management. *Radiographics* 2015;35:400-415.
29. Dry SM, Renshaw AA. Extratesticular extension of germ cell tumors preferentially occurs at the hilum. *AmJ Clin Pathol*. 1999;111:534-8.
30. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy, 7th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014.
31. Sun M, Djajadiningrat RS, Alnajjar HM, Trinh QD, Graafland NM, Watkin N, Karakiewicz PI, Horenblas S. Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2015;116:734-743.
32. Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, et al. Penile cancer: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:594-615.
33. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J, Cho SI, Barreto JE, Soares F, Cubilla AL. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:974-9.
34. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol* 2008;180:933-8,
35. Li ZS, Yao K, Chen P, Wang B, Chen JP, Mi QW, Li YH, Liu ZW, Qin ZK, Zhou FJ, Han H. Modification of N staging systems for penile cancer: a more precise prediction of prognosis. *Br J Cancer*. 2015;113:1746.
36. Zhu Y, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL. New N staging system of penile cancer provides a better reflection of prognosis. *J Urol*. 2011;186:518-23.
37. Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:142-50.
38. Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the skin: a study of 256 cases. *Ann Surg*. 1921;73:141-60.
39. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Aguero F, Cubilla AL. Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1152-8.