



Klasyfikacje nowotworów pęcherza moczowego

Radziław Kordek

Zakład Patologii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź

Rep Pract Oncol Radiother 2004;9:173-7, review paper

Received February 19th, 2004; received in a revised form June 26th, 2004; accepted July 27th, 2004

Streszczenie

Obecnie stosowane klasyfikacje rozrostów nienaciekających pęcherza moczowego dość istotnie się różnią, a te same określenia są różnie rozumiane. Klasyfikacja WHO 99, która miała ujednolicić system, nie spotkała się z powszechną akceptacją, szczególnie ze strony klinicystów, których oczekiwania nie są aż tak rozbudowane. Szczególne wątpliwości budzi wyróżnienie nowej, dodatkowej jednostki PUNLMP (*papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*) oraz zmiana kryteriów diagnostycznych dla raka brodawkowatego wysoko dojrzałego (G1). Jednak z punktu widzenia urologa, najważniejsza jest ocena głębokości naciekania, a w kwestii złośliwości histologicznej często wystarczająca jest informacja, czy jest to rak brodawkowaty o wysokim ryzyku progresji (G2/3), czy też rozrost o niskim ryzyku (PUNLMP, brodawkczak, rak G1). Te rozbieżności oczekiwań i klasyfikacji powinny być przedmiotem porozumienia pomiędzy patologiem i klinicystą, aby stosować nazewnictwo obopólnie akceptowane i zrozumiałe.

Nowe światło na klasyfikacje nowotworów pęcherza moczowego rzucają wyniki badań molekularnych, wskazujące na ograniczoną i ubogą możliwość klasycznej histopatologii. Takim przykładem jest wynik badania mutacji *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3*), które są stosunkowo częste w rakach Ta/G1-2, natomiast rzadko pojawiają się w bardziej zaawansowanych lub bardziej złośliwych nowotworach. Wykazano przy tym, że związek pomiędzy mutacją *FGFR3* a ryzykiem progresji jest bardziej istotny niż ocena histologiczna stopnia złośliwości, czy też stopień zaawansowania klinicznego. Mutacje *FGFR3* jawią się zatem jako marker „łagodności” i alternatywna dla mutacji P53 droga kancerogenezy raka pęcherza moczowego. Wydaje się zatem, że duża część raków naciekających i o wysokiej złośliwości powstaje *de novo*, a nie na podłożu zmian o niskiej złośliwości histologicznej.

Słowa kluczowe: pęcherz moczowy, klasyfikacja, rak brodawkowaty.

Histological classifications of tumours of the urinary bladder

Summary

There are several classifications of tumours of the urinary bladder still being used: the WHO classification of 1973, the WHO classification of 1999, the “Scandinavian” system, the “American” system. These classifications use different names and different criteria, which cause important problems in communication. The WHO classifications published in 1999, was supposed to clarify these problems, but it was not widely accepted both by clinicians and pathologists. Especially urologists did not accept such a wide scale of tumours, with a new entity: PUNLMP (*papillary urothelial neoplasm of low malignant potential*). From the clinical point of view, the most important information is the clinical stage and histological grade but only on a dual scale: high grade (G2/3) or low grade (PUNLMP, papilloma, carcinoma G1). These differences between histological classifications and clinicians need to be clarified.

Molecular studies provide important information for histological and clinical classifications of the bladder tumors. Mutations of *FGFR3* (*fibroblast growth factor receptor 3* gene) often occur in low grade and early stage tumours, whereas they are very rare in high grade or advanced cancers. Moreover, *FGFR3* mutation seems to be a better prognostic factor than histological grade and stage. Thus, *FGFR3* mutations may be regarded as a “marker” of benign tumours, and as recently reported alternative genetic pathway for *P53* mutations, which occur in more malignant tumours. From these studies, it seems possible that a majority of high grade, advanced tumours growth “*de novo*”, not on the basis of previous low grade tumour.

Key words: urinary bladder, classification, urothelial carcinoma, papillary carcinoma.

Wstęp

Klasyfikacje patomorfologiczne nowotworów pęcherza moczowego wzbudzają wśród patologów istotne kontrowersje - współcześnie na świecie stosuje się równolegle kilka systemów, a próby ujednolicenia podejmowane przez WHO nie spotykają się z powszechną akceptacją.

Jakie cele powinna spełniać klasyfikacja patomorfologiczna? Wydaje się, że przede wszystkim powinna stanowić „wspólny język” dla patomorfologów, zapewniający powtarzalność rozpoznania. Ten język powinien być zatem stosunkowo prosty i doskonale zdefiniowany. Jednak klasyfikacje histologiczne służą nie tylko patomorfologom - ich nadrzędnym celem jest przecież przydatność kliniczna. Muszą być zatem użyteczne - określać jednostki histokliniczne, różniące się nie tylko morfologią, ale i rokowaniem oraz postępowaniem terapeutycznym, przy czym wiedza leżąca u podstaw tych klasyfikacji powinna być oparta na badaniach naukowych, a nie na przekonaniu kilku specjalistów. Tak zdefiniowane cele klasyfikacji histoklinicznych dość jasno wskazują, że trudno o rozwiązania obiektywne i ponadczasowe, a każda nowa klasyfikacja jest wyrazem kompromisu i nigdy nie jest doskonała. Przy czym nie zawsze nowsze oznacza lepsze.

Klasyfikacje nowotworów pęcherza

Pierwszą czterostopniową klasyfikację histologiczną nowotworów wprowadził w latach 20-tych Broders. Nowotwory łagodne odpowiadały przeważnie pierwszemu stopniowi tej skali, a anaplastyczne czwartemu. System był bardzo prymitywny i nie odzwierciedlał stopnia inwazji. Kolejni badacze podejmowali próby lepszego klasyfikowania nowotworów, w tym raka pęcherza moczowego. Szczególnie powszechne stały się klasyfikacje Asha i Bergkvista [1]. Ta pierwsza zakładała podział nowotworów brodawkowatych pęcherza na IV stopnie, a klasyfikacja Bergkvista na pięć stopni [1].

Próbie uporządkowania sytuacji podjęło WHO publikując kompromisową klasyfikację w 1973 roku. Opierała się ona głównie na ocenie stopnia anaplazji i zakładała istnienie trzech podstawowych grup: brodawkczaków, raków brodawkowatych nienaciekających o trzech stopniach złośliwości histologicznej i raka naciekającego [20]. Klasyfikacja WHO 73' zyskała powszechną akceptację i była szeroko propagowana w podręcznikach.

Jednak nie wszędzie. Skandynawowie pozostali „wierni” klasyfikacji Bergkvista, którą w latach 80-tych zmodyfikował Malmstrom i wsp. [9]. W opinii tych badaczy klasyfikacja WHO 73' jest „zbyt uboga”, gdyż w grupie nienaciekających raków brodawkowatych w pierwszym stopniu złośliwości mieściły się zarówno zmiany praktycznie nie ulegające progresji, jak i cechujące się niską - a jednak - złośliwością. I tak typ 1 według Bergkvista/Malmstroma charakteryzuje się brakiem progresji, a nawroty występują w 35% przy-

padków, podczas gdy w typie 2a - progresja wystąpiła u 2.4% chorych, a nawroty aż u 71% [8,9]. W klasyfikacji WHO 73' obydwa te rozrosty są kwalifikowane jako raki brodawkowate G-1 i w opinii zwolenników „opcji skandynawskiej” było to nie do zaakceptowania. Na spotkaniach w 1997 i 1998 roku pod auspicjami WHO i Międzynarodowego Towarzystwa Patologii Urologicznej (ISUP) opracowano kompromis, przyjmując praktycznie klasyfikację skandynawską [6]. I tak brodawkczak to stopień 0 w klasyfikacji „skandynawskiej”. Stopień 1 nazwano brodawkowatym nowotworem urotelialnym o niskiej złośliwości (*papillary urothelial (transitional cell) neoplasm of low malignant potential, PUNLMP*), stopień 2A - rakiem brodawkowatym G-1, stopień 2B - rakiem brodawkowatym G-2, a stopień 3 - rakiem brodawkowatym G-3. Zmieniono jednak nieco kryteria diagnostyczne.

Klasyfikacja WHO 99'

W skrócie można przedstawić ją następująco [11]:

1. **Nowotwory nabłonkowe** (*epithelial tumours of the bladder*).
 - 1.1. Łagodne (*benign*).
 - 1.1.1. Brodawkczak urotelialny (*urothelial (transitional cell) papilloma*).
 - 1.2. Brodawkowate nowotwory urotelialne o niskiej złośliwości (*papillary urothelial (transitional cell) neoplasm of low malignant potential*).
 - 1.3. Złośliwe (*malignant*).
 - 1.3.1. Rak urotelialny (*urothelial (transitional cell) carcinoma*).
 - 1.3.1.1. Brodawkowaty rak urotelialny (*papillary urothelial (transitional cell) carcinoma*).
 - 1.3.1.2. Naciekający rak urotelialny (*infiltrating urothelial (transitional cell) carcinoma*).
 - 1.3.1.3. Rak urotelialny *in situ* (*urothelial (transitional cell) carcinoma in situ*).

Nowotwory brodawkowate

Podział rozrostów brodawkowatych pęcherza moczowego, który został przyjęty na wspomnianej konferencji WHO/ISUP opiera się na systemie stosowanym w Skandynawii. Jednak podział WHO nieco inaczej ujął poszczególne definicje, kierując się zapewne dążeniem do podania jednoznacznych, powtarzalnych kryteriów diagnostycznych oraz zachowaniem podobieństwa do poprzedniego podziału WHO.

Brodawkczak urotelialny (*urothelial papilloma, transitional cell papilloma*) to twór brodawkowy, którego kosmki pokrywa nabłonek prawidłowej grubości o prawidłowej morfologii. Podział WHO definiuje ten nabłonek jako „nierozróżnialny od prawidłowego”. Wariantem brodawkczaka jest brodawkczak urotelialny odwrócony (*inverted urothelial papilloma, inverted transitional cell papilloma*) o budowie cyto-

logicznej takiej jak brodawczak zwykły, lecz tworzący ogniska podwarstwą nabłonka pęcherza.

Oba typy brodawczaków są rzadkimi zmianami łagodnymi występującymi często u młodych ludzi, rzadko bywają mnogie, a wycięte doszczętnie - rzadko nawracają. W nielicznych przypadkach mogą współistnieć z rakiem. Według statystyk zachodnich brodawczaki stanowią 1% zmian brodawkowatych pęcherza. W wieloletniej obserwacji u 8% chorych wystąpił nawrót brodawczaka, a u 2% nawrót miał morfologię PUNLMP; nie stwierdzono progresji do raka [5].

Brodawkowaty nowotwór urotelialny o niskiej złośliwości (*papillary urothelial (transitional cell) neoplasm of low malignant potential - PUNLMP, grade I transitional cell tumour*) - odpowiada I stopniowi klasyfikacji „skandynawskiej”. Według WHO/ISUP rozrosty tego typu pokryte są nabłonkiem wykazującym nieznaczne odchylenia od normy pod postacią zaburzenia architektury lub dysplazji, niezależnie od grubości nabłonka, który jednak jest zawsze pogrubiały. Podział WHO zdefiniował ten rozrost jednoznacznie jako przekraczający grubość sześciu „warstw”.

PUNLMP obejmuje lepiej zróżnicowaną część rozrostów określanych w poprzednim podziale WHO nazwą raka brodawkowatego o pierwszym stopniu złośliwości. Różnicowanie z brodawczakiem zwykłym opiera się zatem według WHO na grubości nabłonka, a według WHO/ISUP również na cechach strukturalnych i cytologicznych, natomiast różnicowanie z rakiem opiera się na ocenie nasilenia dysplazji/atypii.

Brodawkowaty rak urotelialny (*papillary urothelial (transitional cell) carcinoma*) wykazuje atypię komórkową cechującą się różnorodnością kształtów i wielkości jąder oraz inną strukturą chromatyny. Figury podziału (często nieliczne) można znaleźć powyżej warstwy podstawnej. Klasyfikacja WHO/ISUP dzieli te raki na dwa typy - o wysokiej i niskiej złośliwości (*high and low-grade*), podczas gdy nowa klasyfikacja WHO utrzymuje możliwość podziału na trzy stopnie złośliwości, przy czym stopnie II i III odpowiadają guzom o wysokiej złośliwości wg WHO/ISUP.

Naciekający rak urotelialny (*infiltrating urothelial (transitional cell) carcinoma*) jest każdym rakiem z nabłonka dróg moczowych przekraczającym błonę podstawną i naciekającym podłoże.

Wątpliwości

Znaczenie kliniczne wyodrębnienia PUNLMP jako oddzielnej jednostki jest dyskusyjne. W cytowanej wcześniej pracy Holmanga i wsp. w PUNLMP obserwuje się brak progresji, a nawroty występują w 35% przypadków, podczas gdy w raku G-1 - progresja występuje u 2,4% chorych, a nawroty aż u 71% [8]. Cheng i wsp. wykazali, że 5-letnie przeżycie bez progresji dla PUNLMP wynosi 93%, dla raków o niskiej złośliwości - 82%, a dla raków o wysokiej złośliwości - 61% [3,4]. Jednak w innych pracach stwierdzono, że w 13-letniej obserwacji u 30% osób wystąpił nawrót,

w tym u połowy był on związany z progresją do raka; 3% chorych zmarło na raka pęcherza! [3,4]. Są to odmienne wyniki i nakazują zadać pytanie, czy PUNLMP rzeczywiście różni się klinicznie od raków o niskiej złośliwości?

Bardzo kontrowersyjne wyniki przyniosła analiza dużej, międzynarodowej grupy uropatologów [12]. Dla PUNLMP obserwowano 5-letnie przeżycia bez nawrotów u 67%, a 5-letnie przeżycie bez progresji 97%; 1 chory zmarł. Dla raków brodawkowatych G-1 obserwowano 5-letnie przeżycia bez nawrotów u 65% chorych, a 5-letnie przeżycie bez progresji u 96%; 5 chorych zmarło. Natomiast dla raków brodawkowatych G-2/3 - 5-letnie przeżycia bez nawrotów wystąpiły u 56%, 5-letnie przeżycie bez progresji u 92%, a 2 chorych zmarło. Na pierwszy rzut oka widać pewne różnice, brak jednak istotności statystycznej. Z tej interesującej pracy wynika istotny wniosek: podział na PUNLMP i raki o niskiej i wysokiej złośliwości może mieć niewielkie znaczenie kliniczne. Autorzy tej pracy podkreślają, że zarówno w klasyfikacji WHO 73' jak i WHO 99' *grading* nie daje statystycznie istotnych różnic w ocenie progresji i rokowania.

Podobną świadomość mieli niektórzy autorzy klasyfikacji WHO 99' pisząc: „W klasyfikowaniu brodawkowatych guzów urotelialnych pęcherza, najbardziej istotne jest rozróżnienie pomiędzy brodawczakiem, PUNLMP i rakiem brodawkowatym G1 z jednej strony, a rakami G2/G3 z drugiej strony.” [11].

Piętą Achillesową klasyfikacji WHO jest niezadowalająca powtarzalność rozpoznań. W jednej z analiz, aż w 39% przypadków powtórne przejrzenie preparatów dało odmienną ocenę stopnia złośliwości [15]. Stąd propozycje uproszczonego, dwustopniowego systemu, cechującego się większą powtarzalnością [14].

Nie tylko histologia

W ocenie rokowania i podejmowaniu decyzji o terapii, ocena stopnia złośliwości ma jednak znaczenie drugorzędne. Dla urologów (i ich chorych!) najważniejsza jest jednak informacja o naciekaniu. Klasyfikacja TNM wydziela następujące stopnie:

- Ta - rak nienaciekający brodawkowaty,
- Tis - rak „in situ”,
- T1 - naciekanie błony śluzowej (podnabłonkowej tkanki łącznej),
- T2a - naciekanie do połowy błony mięśniowej,
- T2b - naciekanie ponad połowę błony mięśniowej,
- T3a - mikroskopowe naciekanie poza warstwę mięśniową,
- T3b - pozapęcherzowa masaguzowa,
- T4a - naciekanie gruczołu krokowego, macicy, pochwy,
- T4b - naciekanie ściany miednicy lub brzucha.

W praktyce urologicznej, „na co dzień” stosowany jest prostszy podział - na raki powierzchowne (Ta i T1) oraz „naciekające” (T2 i wyżej). Ten uproszczony podział jest dość

powszechnie krytykowany, jednak głęboko wrósł w praktykę urologiczną.

W statystykach zachodnich około połowy rozrostów brodawkowatych rozpoznaje się w zaawansowaniu Ta, około 20% - T1, a pozostałe 30% - w zaawansowaniu T2 i wyżej. W Polsce większość rozpoznań to raki „naciekające” [wg 7].

Rokowanie jest ściśle związane z zaawansowaniem klinicznym [wg 7]. W rakach nienaciekających (Ta) ryzyko nawrotu szacowane jest na 50%, a ryzyko progresji na 7-10% (w zależności od histologii). Dla zaawansowania T1, ryzyko nawrotu również wynosi około 50%, jednak prawdopodobieństwo progresji wynosi już 25-50% (50% dla G3). Ryzyko zgonu dla raków w zaawansowaniu T1 szacowane jest na 20%. Wyższe zaawansowanie wiąże się z ryzykiem zgonu co najmniej 50%.

Powtarzalność rozpoznań głębokości naciekania pozostawia wiele do życzenia. Powtórne przejrzenie preparatów rozpoznanych pierwotnie jako T1 dało wyniki odmienne aż w 44% przypadków - głównie w stronę Ta [15]. Podobnie istnieje dość duża rozbieżność pomiędzy oceną z wycinków a oceną pooperacyjną. Dla raków w zaawansowaniu T1 zgodność rozpoznań wynosiła 49%, dla T2 - tylko 22%, a dla T3 - 54% [13]. Może to być spowodowane nie dość głębokim pobraniem materiału do badania, jednak co najmniej równie często te różnice wynikają z niewłaściwej oceny preparatu przez patologa.

Nie tylko *grading* i *staging* wpływają na rokowanie. Podnoszona jest istotność wieloogniskowości zmiany, wielkości zmian, radykalności pierwszej resekcji, czasu do nawrotu i inne. Za guzy o niskim ryzyku nawrotu i progresji uważa się zmiany G1/Ta i G1/T1 - ale tylko, gdy są pojedyncze [10]. Zmiany G1/T1 wieloogniskowe oraz G2/Ta i G2/T1 pojedyncze - są zaliczane do ryzyka pośredniego. Inne zmiany są uważane za rozrosty o dużym ryzyku, szczególnie progresji.

Wnioski z biologii molekularnej

Rozrosty brodawkowate o niskiej złośliwości cechują inne zaburzenia niż rozrosty o wysokiej złośliwości. Brodawczaki, rozrosty dysplastyczne i raki nienaciekające o niskiej złośliwości prezentują nieliczne zmiany genomowe (głównie del 9) i są najczęściej diploidalne lub około-diploidalne. Raki o wyższej złośliwości lub bardziej zaawansowane (Ta-high grade, pT1-4, pTis) posiadają liczne zmiany w genach (loss 2q, 4, 8p, 11p, gain 17, ampl. 11q12q13) i są zazwyczaj poliploidalne [wg 2].

Najczęstszym zaburzeniem jest delecja 9q. Utrata dotyczy różnych regionów nawet w różnych guzach od tego samego chorego, co może dowodzić, że molekularnie są to różne nowotwory. W jednej z prac analizującej klonalność raka powierzchniowego i raka naciekającego, który pojawił się w wyniku progresji, wykazano, że większość przypadków nie wykazuje tej samej klonalności [19]. Może to oznaczać, że w znaczącej liczbie przypadków określanych jako

progresja mamy do czynienia z drugim nowotworem. Ta teoria zyskuje także potwierdzenie w badaniach nad mutacjami FGFR3.

Mutacje FGFR3 (*fibroblast growth factor receptor 3*) występują rzadko w nowotworach - opisano je m.in. w rakach pęcherza moczowego i rakach szyjki macicy. Badając te mutacje w różnych typach rozrostów pęcherza wykazano, że są one stosunkowo częste w rakach Ta/G1-2, natomiast rzadko pojawiają się w bardziej zaawansowanych lub bardziej złośliwych nowotworach [16]. Co więcej, obecność mutacji zmniejszała ryzyko wystąpienia nawrotu. W kolejnych pracach wykazano, że ten odwrotny związek pomiędzy mutacją FGFR3 a ryzykiem progresji, jest silniejszy niż związek pomiędzy rokowaniem a *gradingiem* lub *stagingiem* [17,18]. Mutacje FGFR3 jawią się zatem jako marker „łagodności” i alternatywna dla mutacji P53 droga kancerogenezy raka pęcherza moczowego. Ta obserwacja wskazuje, że duża część raków naciekających i o wysokiej złośliwości powstaje *de novo*, a nie na podłożu zmian o niskiej złośliwości histologicznej.

Podsumowanie

Stosowane obecnie klasyfikacje rozrostów nienaciekających pęcherza moczowego dość istotnie się różnią, a te same określenia są różnie rozumiane. Zwraca uwagę tendencja zwiększania liczby jednostek i związane z tym kłopoty z powtarzalnością rozpoznań. Z drugiej jednak strony dość wyraźnie widać, że oczekiwania klinicystów i potrzeby codziennej praktyki są znacznie prostsze, i tym samym następuje rozdźwięk pomiędzy coraz bardziej skomplikowanymi klasyfikacjami histologicznymi a praktyką urologiczną. Urolog oczekuje przede wszystkim oceny głębokości naciekania, a w kwestii złośliwości histologicznej wystarczająca jest informacja, czy jest to rak brodawkowaty o wysokim ryzyku progresji (G2/3), czy też rozrost o niskim ryzyku (PUNLMP, brodawczak, rak G1). Niezależnie od stosowanej klasyfikacji, podstawowe znaczenie ma porozumienie pomiędzy patologiem i klinicystą i stosowanie klasyfikacji obopólnie akceptowanej i zrozumiałej.

Piśmiennictwo

1. Bergkvist A, Ljungqvist A, Moberger G. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Preliminary report of a clinical-pathological study of 300 cases with a minimum follow-up of eight years. *Acta Chir Scand* 1965;130:375-8.
2. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999;2:443-7.
3. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential. Clinical and biological implication. *Cancer* 1999;86:2102-8.
4. Cheng L, Neumann RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic impli-

- cations in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1663-70.
5. Cheng L, Darson M., Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, et al. Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications. *Cancer* 1999;86:2098-101.
 6. Epstein JL, 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 Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
 7. Hamdy FC, Basler JW., Neal DE, Catalona WJ. Management of urologic malignancies. Churchill Livingstone, London 2002.
 8. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Busch Ch, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999;162:702-7.
 9. Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer: A retrospective analysis of 232 patients with 5-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21: 185-95.
 10. Milan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. *J Urol* 2000;164:680-4.
 11. Mostofi FK, Davis C, Sesterhenn IA, in collaboration with LH Sobin and pathologists in 10 countries. Histological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of tumours. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1999.
 12. Oosterhuis JWA, Schapers RFM, Janssen-Heijnen MLG, Pauwels RPE, Newling DW, Kate T: Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002; 55: 900-5.
 13. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. 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.
 14. Schapers RF, Pauwels RP, Wijnen JT, Arends JW., Thunnissen FB, Coebergh JW, et al. A simplified grading method of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: reproducibility, clinical significance and comparison with other prognostic parameters. *Br J Urol* 1994;73:625-31.
 15. Tosoni I, Wagner U, Sauter G. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2000;85:48-53.
 16. Van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, Kirkels WJ, van der Kwast TH, Zwarthoff EC. The fibroblast growth factor receptor (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001;61:1265-8.
 17. Van Rhijn BW, Monironi R, Zwarthoff EC, Jobsis AC, van der Kwast TH. Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma. *J Pathol* 2002;198:245-51.
 18. Van Rhijn BW, Vis AN, van der Kwast TH, Kirkels WJ, Radvanyi F, Ooms EC, et al. Molecular grading of urothelial cell carcinoma with fibroblast growth factor receptor 3 and MIB-1 is superior to pathologic grade for the prediction of clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003;21:1912-21.
 19. Volante M, Tizzani A, Casetta G, Zitella A, Pacchioni D, Bussolati G. Progression from superficial to invasive carcinoma of the bladder: genetic evidence of either clonal heterogeneous events. *Hum Pathol* 2001;32:468-74.
 20. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours International Histological Classification of Tumours. Geneva 1973.