

Классификационные и морфологические аспекты диагностики немышечно-инвазивных папиллярных опухолей мочевого пузыря

Н.А. Горбань, В.В. Пугачев, О.Б. Карякин
 Медицинский радиологический научный центр, Обнинск
 Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Диагностика поверхностных папиллярных опухолей мочевого пузыря (МП) остается серьезной проблемой и имеет 2 аспекта: классификационный и морфологический. В настоящее время равноправно используются 2 классификации поверхностных опухолей МП, в основу которых положены разные принципы, — ВОЗ 1973 г. и ВОЗ 2004 г. Патологоанатомы и клиницисты должны знать критерии обеих классификаций и понимать их различия, преимущества и недостатки. Адекватное стадирование немышечно-инвазивных опухолей невозможно без знания нормального строения МП и особенностей работы с материалом трансуретральной резекции.

Ключевые слова: классификация поверхностных опухолей мочевого пузыря, классификация ВОЗ 1973 г., классификация ВОЗ 2004 г., папиллярный уротелиальный рак, уротелиальная папиллома, карцинома *in situ*

Diagnosis of non-muscle-invasive papillary bladder tumors: classificational and morphological aspects

N.A. Gorban, V.V. Pugachev, O.B. Karyakin
 Medical Radiology Research Center, Obninsk

The diagnosis of superficial papillary bladder tumors remains a serious problem and has 2 aspects: classificational and morphological ones. As of now, 2 classifications of superficial bladder tumors, the basis for which is different principles (the 1973 WHO and the 2004 WHO ones) are equally used. Pathologists and clinicians must know criteria for both classifications and understand their differences, advantages, and disadvantages. If they are unaware of the normal structure of the bladder and the specific features of work with transurethral resection material, they cannot adequately stage non-muscle-invasive tumors.

Key words: classification of superficial bladder tumors; the 1973 WHO classification; the 2004 WHO classification; papillary urothelial cancer; urothelial papilloma; carcinoma *in situ*

Диагностика поверхностных папиллярных опухолей мочевого пузыря (МП), несмотря на кажущуюся простоту, до сих пор остается серьезной проблемой и имеет 2 аспекта: классификационный и морфологический. С одной стороны, особенности нормального гистологического строения МП определяют и особенности его патологических состояний, в том числе опухолевых, а также стадирования злокачественных процессов. С другой стороны, существуют одновременно 2 классификационные схемы, которые основаны на разных принципах.

Наиболее известная и распространенная классификация немышечно-инвазивных (поверхностных) уротелиальных опухолей МП — классификационная схема ВОЗ 1973 г. [1] — включает в себя уротелиальную папиллomu и 3 градации папиллярного уротелиального рака (G1, G2, G3), которые коррелируют с вероятностью рецидива, инвазии, метастазирования и выживаемости. Она до сих пор равноправно используется в клинической практике

несмотря на то, что ВОЗ в 2004 г. рекомендовала новую классификационную схему [2]. В основу классификационной схемы ВОЗ 1973 г. положены морфологические признаки папиллярных новообразований.

В классификации ВОЗ 1973 г. были даны следующие определения для немышечно-инвазивных папиллярных уротелиальных опухолей:

папиллома;

карцинома G1 — характеризуется наименьшей степенью анаплазии, согласующейся с диагнозом злокачественного новообразования;

карцинома G3 — опухоль с наиболее выраженной клеточной анаплазией;

карцинома G2 — занимает промежуточное положение.

Затем были даны более подробные характеристики этих категорий:

G1 — карцинома, которая состоит из более 7 слоев уротелиальных клеток с минимальным увеличением

ядер и минимальными изменениями архитектуры. Митозы редки или отсутствуют;

G2 — характеризуется большим ядерным полиморфизмом, грубым хроматином и нарушениями архитектуры;

G3 — характеризуется выраженным ядерным полиморфизмом, увеличением клеточности, клеточной анаплазией, нарушением клеточной полярности, наличием большого количества митозов и гигантских опухолевых клеток.

Впервые в 1968 г. определение уротелиальной папилломы дал F.K. Mostofi: экзофитная уротелиальная папиллома состоит из тонкой деликатной фиброваскулярной основы, покрытой уротелием, неотличимым от нормального [1, 3]. Морфологически папиллома — маленькое, обычно одиночное папиллярное образование с тонкой фибриллярной основой, покрытой уротелием, близким к нормальному, без фигур митоза, хотя не исключена и слабая цитологическая атипия, особенно при наличии воспалительной инфильтрации. В обеих классификациях определение уротелиальной папилломы идентично [1, 2, 4].

В результате молекулярно-генетических исследований и накопления информации выяснилось, что на генетическом уровне уротелиальные инвазивные опухоли МП сильно отличаются от неинвазивных наличием большого количества генетических повреждений, вовлекающих различные области хромосом, которые имеют морфологическое отражение [2, 5, 6]. Таким образом, опухоли разделились на **генетически стабильные**: гиперплазия, дисплазия, папиллома, папиллярная уротелиальная опухоль низкого злокачественного потенциала (НЗП), или PUNLMP, папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности (НСЗ), или PUCLG, и **генетически нестабильные**: инвазивные формы рака и папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности (ВСЗ), или PUCHG, карцинома *in situ* (Cis). Этот принцип и лег в основу новой классификации, предложенной ВОЗ в 2004 г. По этой классификационной схеме неинвазивные папиллярные новообразования разделили:

- на уротелиальную папиллому;
- папиллярную уротелиальную опухоль НЗП;
- папиллярный уротелиальный рак НСЗ;
- папиллярный уротелиальный рак ВСЗ.

Первые 2 новообразования генетически стабильны и сходны с нормальным уротелием, клинически имеют очень низкий риск рецидива или прогрессии, особенно после радикального удаления. Определение уротелиальной папилломы осталось без изменений.

Папиллярная уротелиальная опухоль НЗП в классификации ВОЗ 2004 г. определена как папиллярная опухоль, которая напоминает папиллому, но с увели-

ченной клеточной пролиферацией в утолщенном нормальном уротелии.

Морфологически эта опухоль характеризуется дискретными, тонкими, неслитыми сосочками, покрытыми несколькими слоями (утолщенным слоем) уротелия с минимальными признаками или без признаков атипии. Клеточная плотность увеличена по сравнению с нормой. Базальные клетки выстраиваются в палисад, а поверхностный слой зонтичных клеток отчетлив. Митозы редки и располагаются в базальных слоях.

Прогноз при этих опухолях хороший. Рецидивы наблюдаются реже, чем при папиллярном раке НСЗ, в 35–47 % случаев рецидивы без прогрессии. В некоторых работах указывают и на прогрессирование заболевания [2].

Если провести интерполяцию на классификационную схему ВОЗ 1973 г., определения уротелиальной папилломы совпадают, а категория папиллярной уротелиальной опухоли НЗП представляет собой карциному G1. Таким образом, большая часть опухолей, которые классифицировали как карциному G1, оказалась вынесенной за пределы рака как такового [4, 7–9].

Папиллярный уротелиальный рак НСЗ считается генетически стабильной опухолью, а папиллярный уротелиальный рак ВСЗ — генетически нестабильной и по своим характеристикам близкой к инвазивному уротелиальному раку. Категория G3 по классификации ВОЗ 1973 г. оказалась папиллярным уротелиальным раком ВСЗ, а категория G2 большей частью отнесена к папиллярному уротелиальному раку ВСЗ и частью к папиллярному уротелиальному раку НСЗ [4, 7–10].

Папиллярный уротелиальный рак НСЗ гистологически характеризуется тонкими сосочковыми структурами, которые часто ветвятся, иногда сливаются. В отличие от папиллярной уротелиальной опухоли НЗП легко определяются различия в ядерной полярности, размерах, форме, характере хроматина. Ядра однообразно удлинены, различия в размерах, форме и характере хроматина выражены умеренно. Ядрышки могут быть, но в основном незаметны. Митозы нечасты и располагаются в базальных слоях.

Прогрессирование в инвазивные формы и смерть от рака при папиллярном уротелиальном раке НСЗ отмечаются в менее 5 % случаев, а рецидивирование — в 48–71 %. Единичные опухоли встречаются у 78 % пациентов, 2 и более — у 22 % [2].

Папиллярный уротелиальный рак ВСЗ характеризуется выраженной архитектурной и цитологической атипией, представлен сосочковыми структурами или узловыми солидными массами. Сосочки часто сливаются и ветвятся, хотя могут быть и тонкими. Выражены цитологические различия в размерах, форме,

ядерной полярности, характере хроматина. Ядра полиморфные, видны ядрышки, часты митозы, причем на всех уровнях, включая поверхностный, встречаются атипические. Прогрессирование к инвазии и смертность при карциноме высокой степени злокачественности достигают 65 %.

Н. Miyamoto и соавт. приводят следующие данные: только 3,6–4,5 % опухолей по классификации ВОЗ 1973 г. были отнесены к градации G3, а по классификации ВОЗ 2004 г. 21,6–28 % отнесены к карциноме ВСЗ, причем в большинстве случаев при G3 на момент диагностики уже выявлялся инвазивный рак [4]. М. Мау и соавт. провели сравнительный анализ прогностической точности этих классификаций. По классификации ВОЗ 1973 г. пациенты распределились следующим образом: G1 – 82 (41 %), G2 – 109 (54,5 %) и G3 – 9 (4,5 %). На основании классификации ВОЗ 2004 г. эти же пациенты распределились по новым категориям: папиллярная уротелиальная опухоль НЗП – 1 (0,5 %), папиллярный уротелиальный рак НСЗ – 149 (74,5 %), папиллярный уротелиальный рак ВСЗ – 50 (25 %).

На основании анализа рецидивирования и прогрессии опухолей авторы делают вывод, что обе классификации эффективны, а в некоторых аспектах классификация ВОЗ 2004 г. обладает большей прогностической ценностью [11].

A. Lopez-Beltran и R. Montironi представили сравнительные клинические данные по категориям классификации ВОЗ 2004 г. [12] (см. таблицу).

Важной категорией в обеих классификациях является *Cis* – непапиллярное плоское поражение, в котором покровный уротелий состоит из клеток с выраженной клеточной атипией и признаками злокачественности. Этот процесс имеет выраженный инвазивный потенциал: при наличии *Cis* прогрессирование неинвазивного рака до инвазии отмечается в 63 % случаев [7]. Первичная *Cis* изолированно встречается в 1–3 % уротелиальных опухолей, но при этом 45–65 % случаев инвазивного рака и 7–15 % папиллярных карцином сочетаются с *Cis* [7]. Если в МП присутствует *Cis*, в 20–67 % случаев она распространяется в уретре, в 40 % вовлекает простатические же-

лезы. Поэтому важность правильной диагностики этого процесса не вызывает сомнений, наличие таких изменений обязательно должно быть отражено в морфологическом заключении. Морфологически для *Cis* характерна выраженная ядерная анаплазия, идентичная папиллярному уротелиальному раку ВСЗ.

Большинство опухолей МП (70–80 %) на момент диагностики являются неинвазивными – стадия pTa, около 20 % имеют инвазию в собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) – pT1. Необходима трансуретральная резекция (ТУР) всех видимых поражений для точной оценки глубины опухолевой инвазии. Инвазия в *lamina propria* может быть от единичных опухолевых клеток или мелких кластеров опухолевых клеток до широкой инвазии на всю толщу *lamina propria* [13]. Опухолевые клетки имеют цитологические признаки, отражающие степень злокачественности поверхностной неинвазивной опухоли. Строма может быть отечна, инвазия часто сопровождается десмопластической или воспалительной реакцией стромы, что затрудняет выявление инвазивного компонента, особенно если он минимальный [13]. В таких случаях может помочь иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с СК7, особенно при выраженной стромальной или воспалительной реакции. Затрудняют диагностику инвазии тангенциальные срезы уротелиального пласта, наличие гнезд фон Брунна, особенно пораженные *Cis*, выраженные артифициальные изменения.

Гнезда инвазивной опухоли в *lamina propria* могут имитировать сосудистую инвазию из-за ретракционного артефакта. Сосудистая инвазия редка при T1 и должна быть доказана при помощи ИГХ-исследования (CD31, CD34) [13, 14].

В одном исследовании 35 % карцином, первоначально диагностированных как pT1, при пересмотре экспертами оказались pTa и 3 % оказались pT2–4; в другом исследовании в 80 % случаев оценка pT1 после пересмотра изменилась: 56 % опухолей были отнесены к pTa и 13 % – к pT2–3 [15]. Таким образом, имеют место преимущественно гиперстадирование стадии pT1 и неадекватная диагностика мышечной инвазии.

Прогноз для неинвазивных папиллярных уротелиальных опухолей

Параметр	Папиллома	Папиллярная уротелиальная опухоль НЗП	Папиллярный уротелиальный рак НСЗ	Папиллярный уротелиальный рак ВСЗ
Рецидив, %	0–8	27–47	48–71	55–58
Прогрессия степени злокачественности, %	2	11	7	–
Прогрессия стадии, %	0	0–4	2–12	27–61
Выживаемость, %	100	93–100	82–96	74–90

При стадировании инвазивной опухоли необходимо помнить особенности нормального строения стенки МП. Слизистая оболочка, выстилающая МП, состоит из уротелиальных клеток с 5–7 слоями от базального слоя до поверхности. Большинство поверхностных клеток, так называемых зонтичных, относительно крупные и располагаются как капли над подлежащими мелкими клетками промежуточного слоя. Присутствие поверхностных зонтичных клеток указывает на нормальную структуру уротелиального пласта. Уротелий располагается на базальной мембране, отделяющей его от богато васкуляризированной подлежащей стромы. Эта свободная соединительная ткань между покровным уротелием и мышечной оболочкой является *lamina propria*. В 1987 г. Ро и соавт. идентифицировали мышечную пластинку в подслизистом слое (*muscularis mucosa*). В *lamina propria*, мышечной и серозной оболочках может присутствовать жировая ткань [16].

Опухоль, инфильтрирующая мышечный слой (T2), не эквивалентна инвазии в мышечную пластинку *lamina propria* (T1), а инвазия в жировую ткань не всегда указывает на экстравезикальное распространение, так как жир может в норме присутствовать во всех слоях стенки МП. Это важно помнить при исследовании фрагментированного материала после ТУР опухоли,

где слои стенки не всегда могут быть отчетливо идентифицированы [13, 14].

Предпринимаются попытки разделить стадию T1 на подстадии, которые определяют относительно *muscularis mucosae*: подстадия T1a – инвазия без вовлечения *muscularis mucosae*, T1b – с вовлечением ее. Но *muscularis mucosae* выявляется в 15–85 % материала ТУР, и даже в 6 % цистэктомий ее не находят. В таком случае за суррогатный маркер принимают крупные сосуды в *lamina propria*. Крайне сложно субстадирование опухолей, локализованных в треугольнике, из-за особенности строения этой зоны. Поэтому предложен 2-й вариант подстадирования: T1a – глубина инвазии до 1,5 мм, T1b – более 1,5 мм. Пока в клинической практике субстадирование не нашло широкого применения [14].

Заключение

В настоящее время равноправно используются 2 классификации поверхностных опухолей МП, в основу которых положены разные принципы, – ВОЗ 1973 г. и ВОЗ 2004 г. Патологоанатомы и клиницисты должны знать критерии обеих классификаций и понимать их различия, преимущества и недостатки. Адекватное стадирование немышечно-инвазивных опухолей невозможно без знания нормального строения МП и особенностей работы с материалом ТУР.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мостофи Ф.К., Собин Л.Г., Торлони Г. и др. Гистологическая классификация опухоли мочевого пузыря. Женева: ВОЗ, 1977. 35 с.
2. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
3. Mostofi F.K. Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. JAMA 1968;206(8):1764–9.
4. Miyamoto H., Miller J.S., Fajardo D.A. et al. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: the 2004 WHO/ISUP classification system. Pathol Int 2010;60(1):1–8. Erratum in: Pathol Int 2010;60(2):147.
5. Simon R., Bürger H., Brinkschmidt C. et al. Chromosomal aberrations associated with invasion in papillary superficial bladder cancer. J Pathol 1998;185(4):345–51.
6. Lopez-Beltran A., Cheng L., Mazzucchelli R. et al. Morphological and molecular profiles and pathways in bladder neoplasms. Anticancer Res 2008;28(5B):2893–900.
7. Hofmann T., Knuchel-Clarke R., Hartmann A. et al. Clinical Implications of the 2004 WHO Histological Classification on Non-Invasive Tumours of the Urinary Bladder. EAU-EBU Update Series 4 (2004):83–95.
8. Montironi R., Lopez-Beltran A., Scarpelli M. et al. Morphological classification and definition of benign, preneoplastic and non-invasive neoplastic lesions of the urinary bladder. Histopathology 2008;53(6):621–33.
9. Montironi R., Mazzucchelli R., Scarpelli M. et al. Morphological diagnosis of urothelial neoplasms. J Clin Pathol 2008;61(1):3–10.
10. MacLennan G.T., Kirkali Z., Cheng L. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. Eur Urol 2007;51(4):889–97.
11. May M., Brookman-Amisshah S., Roigas J. et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. Eur Urol 2010;57(5):850–8.
12. Lopez-Beltran A., Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. Eur Urol 2004;46(2):170–6.
13. Montironi R., Cheng L., Scarpelli M. et al. How much do you know about benign, preneoplastic, non-invasive and invasive neoplastic lesions of the urinary bladder classified according to the 2004 WHO scheme? Diagn Pathol 2011;6:31.
14. Cheng L., Montironi R., Davidson D.D., Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. Mod Pathol 2009;22(Suppl 2):70–95.
15. Pan C.C., Chang Y.H., Chen K.K. et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. Am J Clin Pathol 2010;133(5):788–95.
16. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. Urologic Pathology. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 636 p.