

Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Н.В. Тупикина, О.А. Цыбуля, И.А. Рева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Наталия Владимировна Тупикина tatatu@yandex.ru

Введение. Гистологическая система стадирования — важный прогностический фактор рака мочевого пузыря. Стадирование уротелиальной карциномы мочевого пузыря является предметом дискуссий с момента внедрения в 1973 г. трехступенчатой системы.

Цель исследования — оптимизировать гистологическую систему стадирования уротелиальной карциномы.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы, посвященный оценке диагностической значимости, вариабельности и межнаблюдательной воспроизводимости имеющихся на сегодняшний день классификаций уротелиального рака мочевого пузыря: 1973, 1998, 1999 и 2004 гг.

Результаты. Предложенная в 1973 г. классификация — наиболее распространенный и проверенный временем метод стадирования опухолей мочевого пузыря. В 1998 г. она была модифицирована Международным обществом урологической патологии. В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила новую классификацию, которая осталась трехступенчатой, но отличалась от ранее предложенных тем, что опухоли подразделялись на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, уротелиальную карциному I, II и III степеней злокачественности. Определение папилломы было одинаковым во всех этих классификациях. В 2004 г. утверждена новая классификация ВОЗ, в которой неинвазивные уротелиальные опухоли подразделяются на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, карциному низкой и высокой степеней злокачественности. Все предложенные системы градации имели ту или иную степень субъективности и межнаблюдательной воспроизводимости, однако воспроизводимость между незнакомыми друг с другом патологами была намного больше, чем в группах патологов, которые учились или работали вместе. Важной задачей классификации ВОЗ 2004 г. было предоставить детализированное объяснение гистологических критериев для каждой диагностической категории и, таким образом, улучшить воспроизводимость между разными патологами. Однако улучшения воспроизводимости между патологами по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г. не зафиксировано. Более того, среди патологов отмечена лучшая воспроизводимость классификации ВОЗ 1973 г. по сравнению с классификациями 1999 и 2004 гг. Воспроизводимость с диагнозом папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности составила всего 48 %. В то же время воспроизводимость классификации ВОЗ 1973 г. уротелиальных опухолей также проблематична. Наибольшую критику этой системы вызывает неопределенность критериев диагностики в разделении 3 степеней уротелиальной карциномы.

Выводы. Стандартизация системы стадирования поверхностного рака мочевого пузыря позволяет валидизировать сравнение результатов лечения в различных центрах. Введение классификации 2004 г. является первым шагом в стандартизации лечения и режимов наблюдения, однако все предложенные ВОЗ классификации имеют недостатки, обусловленные значительной гетерогенностью среди папиллярных уротелиальных опухолей. Значительная межнаблюдательная воспроизводимость между папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности и папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности указывает на нецелесообразность выделения отдельной диагностической категории папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома мочевого пузыря, гистологическая система стадирования, воспроизводимость

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95

Grading of urothelial carcinoma of the bladder

M.V. Kovylyna, E.A. Prilepskaya, N.V. Tupikina, O.A. Tsybulya, I.A. Reva

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Introduction. Histological grading system is an important prognostic factor of bladder cancer. Grading of urothelial carcinoma has been a matter of debate since the three-grade system was introduced in 1973.

Objective. Optimization of the grading system for urothelial carcinoma.

Materials and methods. An analysis of literature devoted to evaluation of diagnostic significance, variability and interobserver reproducibility of the existing classifications of urothelial cancer of the bladder proposed in 1973, 1998, 1999 and 2004.

Results. The classification proposed in 1973 is the most popular and time honored method of grading bladder tumors. In 1998 it was modified by the International Society of Urological Pathology. In 1999 the World Health Organization (WHO) approved a new classification which preserved the three-grade system but differed from the previous ones. According to this new classification, tumors could fall into the following categories: papilloma, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, urothelial carcinoma of I, II, and III malignancy grade. The definition

of papilloma was identical in all of these classifications. In 2004 a new WHO classification was introduced in which non-invasive urothelial tumors were subdivided into papilloma, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low and high grade carcinoma. All of the proposed grading systems had a certain level of subjectivity and interobserver reproducibility, but reproducibility between unfamiliar pathologists was considerably higher than in groups of pathologists who had studied or worked together. Importantly, the 2004 WHO classification aimed to provide a detailed explanation of histological criteria for each diagnostic category and therefore improve reproducibility between different pathologists. However, no improvement of reproducibility in comparison with the 1973 WHO classification was observed. Moreover, among the pathologists better reproducibility of the 1973 WHO classification was registered compared to the 1999 and 2004 classifications. Reproducibility of the papillary urothelial neoplasm of low malignant potential diagnosis was only 48 %. At the same time, reproducibility of the 1973 WHO classification too has its problems. The biggest criticism is ambiguity in the diagnostic criteria of the 3 grades of urothelial carcinoma.

Conclusions. Standardization of the grading system of superficial bladder cancer allows to validate comparison between treatment outcomes in different centers. Introduction of the 2004 classification is the first step to treatment and monitoring standardization, but all of the classifications proposed by the WHO have shortcomings caused by considerable heterogeneity of papillary urothelial neoplasms. Significant interobserver reproducibility between papillary urothelial neoplasm of low malignant potential and low grade papillary urothelial carcinoma shows inadvisability of creating a separate diagnostic category for papillary urothelial neoplasm of low malignant potential.

Key words: urothelial carcinoma of the bladder, histological grading system, reproducibility

Введение

Стадирование уротелиальной карциномы мочевого пузыря является предметом дискуссий с момента внедрения в 1973 г. трехступенчатой системы [1]. В 1998 г. она была модифицирована и одобрена Международным обществом урологической патологии (International Society of Urological Pathology, ISUP) [2]. В 1999 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила новую классификацию, которая осталась трехступенчатой (степени I, II и III). По сравнению с классификацией 1973 г., I степень была разделена на папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности и уротелиальную карциному I степени злокачественности [3]. В классификации 1999 г., которая отличалась от клас-

сификаций 1973 и 1998 гг., опухоли подразделялись на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, уротелиальную карциному I, II и III степеней злокачественности [2, 3]. Определение папилломы было одинаковым во всех классификациях — папиллярная опухоль с деликатной фиброваскулярной стромой, покрытой цитологически и архитектурно нормальным уротелием. В 2004 г. появилась классификация ВОЗ, в которой неинвазивные уротелиальные опухоли подразделяются на папиллому, папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности, карциному низкой и высокой степени злокачественности [2, 3]. Вышеописанные классификации представлены в табл. 1.

Таблица 1. Известные системы стадирования уротелиальной карциномы (Всемирная организация здравоохранения)

Table 1. Prominent grading systems for urothelial carcinoma (World Health Organization)

Классификация, год Classification, year			
1973	1998	1999	2004
Папиллома Papilloma	Папиллома Papilloma	Папиллома Papilloma	Папиллома Papilloma
Карцинома I степени Grade I carcinoma	ПУОНЗП PUNLMP	ПУОНЗП PUNLMP	ПУОНЗП PUNLMP
	Карцинома низкой степени злокачественности Low grade carcinoma	Карцинома I степени Grade I carcinoma	Карцинома низкой степени злокачественности Low grade carcinoma
Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома высокой степени злокачественности High grade carcinoma	Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома высокой степени злокачественности High grade carcinoma
Карцинома III степени Grade III carcinoma		Карцинома III степени Grade III carcinoma	

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПУОНЗП — папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом.

Note. Here and in table 2: PUNLMP — stands for papillary urothelial neoplasm of low malignant potential.

Классификация 1973 г. — наиболее распространенный и проверенный временем метод стадирования опухолей мочевого пузыря [3, 4]. Классификация 1998 г. и ее обновленная версия 2004 г. вызывают обсуждений и много противоречий [5, 6]. В частности, в отношении этих классификаций существует плохая согласованность среди патологов. Наиболее противоречивыми являются такие диагностические категории, как папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности и карцинома низкой степени злокачественности [6, 7]. Некоторые авторы рекомендуют использовать одновременно 2 классификации. Стандартизация системы стадирования поверхностного рака мочевого пузыря позволит валидизировать сравнение результатов лечения в различных центрах. Введение классификации 2004 г. — первый шаг в стандартизации лечения и режимов наблюдения. Тем не менее папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности является противоречивой диагностической единицей в свете высокой частоты рецидивирования, несогласованности в использовании этого термина среди патологов и морфологическим пересечением с карциномой с низким потенциалом злокачественности. К тому же клиническая тактика по отношению к папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности не отличается от таковой для карциномы с низким потенциалом злокачественности, что ставит под сомнение необходимость выделения этого диагноза (табл. 2). L. Cheng и соавт. считают нецелесообразным использование термина папиллярной уротелиальной опухоли с низкой степенью злокачественности и предлагают применять четырехступенчатую систему классификации неинвазивной карциномы мочевого пузыря [2].

Классификация 1973 г.

Гистологическая система стадирования — наиболее важный прогностический фактор рака мочевого пузыря. Классификация 1973 г. была первой принятой в мире широко распространенной классификацией, которая разделяла папиллярные уротелиальные опухоли на 4 категории: папиллома, карцинома I, II и III степеней злокачественности [1]. Гистологическое стадирование основывается на степени клеточной анаплазии. Минимальная степень клеточной анаплазии характеризует опухоли I степени злокачественности, максимальная и атипичии — опухоли III степени. Анаплазия представляет собой увеличение клеточности, нарушение полярности клеток, ядерный полиморфизм, различный размер клеток, вариации в форме ядер и расположении хроматина, наличие митотических фигур, в том числе атипичических и гигантских многоядерных клеток.

Уротелиальная папиллома. Уротелиальная папиллома — доброкачественная экзофитная опухоль, состоящая из тонких фиброваскулярных папилл, покрытых нормальным уротелием [1, 3]. Зонтичные клетки часто выражены, митозы отсутствуют, но могут определяться единичные митозы в базальном слое. Строма отечна, может наблюдаться воспалительный инфильтрат, в том числе пенистые макрофаги. Папилломы составляют менее 1 % всех опухолей мочевого пузыря [1, 3]. У мужчин папиллому выявляют в 2 раза чаще, чем у женщин. Большинство папиллом являются единичными образованиями, располагающимися около устьев мочеточников. Уротелиальные папилломы могут рецидивировать, но не прогрессируют.

Карцинома I степени злокачественности. Уротелиальная карцинома I степени злокачественности представляет собой папиллярную опухоль, состоящую

Таблица 2. Сравнение классификаций 1973 и 2004 гг.

Table 2. Comparison of the 1973 and 2004 classifications

Классификация Всемирной организации здравоохранения 1973 г. Classification of the World Health Organization, 1973	Новая классификация New classification	Классификация Всемирной организации здравоохранения 2004 г. Classification of the World Health Organization, 2004
Карцинома I степени Grade I carcinoma	Карцинома I степени Grade I carcinoma	ПУОНЗП PUNLMP
Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома II степени Grade II carcinoma	Карцинома низкой степени злокачественности Low grade carcinoma
Карцинома III степени Grade III carcinoma	Карцинома III степени Grade III carcinoma	Карцинома высокой степени злокачественности High grade carcinoma
	Карцинома IV степени Grade IV carcinoma	

из тонких папилл, покрытых уротелием с минимальным нарушением архитектоники и минимальной атипией ядер. Пациенты с этим заболеванием имеют риск развития локального рецидива, прогрессирования, летального исхода. По данным S. Holmang и соавт., в течение 20 лет 14 % пациентов с неинвазивной карциномой I степени злокачественности умирают от рака мочевого пузыря [8]. В. Leblanc и соавт. в своей работе показали, что уротелиальная карцинома I степени злокачественности рецидивирует у 55 % больных, при этом у 36 % из них отмечено прогрессирование заболевания [9]. По данным исследования L. Green и соавт., 10 (10 %) из 100 пациентов с уротелиальной карциномой I степени злокачественности умерли от рака мочевого пузыря в течение 15 лет, у 73 больных диагностировали рецидив заболевания, из них в 22 % случаев отмечено прогрессирование [10]. Средний интервал между первичным диагнозом и развитием инвазивной опухоли составил 8 лет. Таким образом, пациентам с опухолью мочевого пузыря I степени злокачественности рекомендовано длительное наблюдение.

Карцинома II степени злокачественности. Уротелиальная карцинома II степени злокачественности представляет собой группу опухолей с умеренным нарушением полярности, ядерным полиморфизмом и нарушением текстуры хроматина при малом увеличении [2, 3, 11]. Прогноз этого заболевания намного хуже, чем у карциномы I степени злокачественности. Риск его рецидивирования составляет 45–67 %. По данным различных исследований, вероятность инвазии в подслизистый слой достигает 20 %. У пациентов с инвазией в подслизистый слой риск развития рецидива составляет 67–80 %, мышечно-инвазивный рак диагностируют в последующем у 17–51 % больных [2, 3]. Некоторые авторы предлагают разделять карциному II степени злокачественности на группы ПА и ПВ на основании выраженности ядерного полиморфизма и количества митотических фигур [2, 3, 11]. Однако такая субклассификация не рекомендована, так как нет согласованности патологов в отношении этого вопроса.

Карцинома III степени злокачественности. Карцинома III степени злокачественности характеризуется наиболее тяжелыми изменениями структуры ядра из всех уротелиальных карцином по сравнению с карциномой *in situ*. Клеточная атипия представлена увеличенной клеточностью, нарушением полярности, отсутствием нормальной дифференцировки, ядерным плеоморфизмом, нерегулярностью в размерах ядер, вариацией в форме ядер, митозами, многоядерными клетками. Риск рецидивирования при отсутствии инвазии в подслизистый слой составляет 65–85 %, прогрессирования — 20–52 % [2, 3, 12]. Смертность, ассоциированная с заболеваемостью, достигает 35 %

после хирургического лечения. Все это говорит о необходимости агрессивной тактики лечения данной категории пациентов.

Таким образом, определение и диагностические критерии уротелиальной папилломы соответствуют классификации 1973 г.

Гистологическая классификация

Всемирной организации здравоохранения, 1998/2004 гг.

Папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности. Согласно классификации ВОЗ 2004 г., данная опухоль определена как папиллярная уротелиальная опухоль, напоминающая уротелиальную папиллomu, но с более высокой клеточной пролиферацией и большим количеством слоев клеток по сравнению с нормальным уротелием [6]. По классификации 1973 г. эту опухоль стадировали как уротелиальную карциному I степени злокачественности [1]. Клинически она в 3 раза чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин; средний возраст больных составляет 65 лет [6, 7]. По данным цистоскопии эти образования имеют размер 1–2 см и расположены преимущественно на латеральных стенках мочевого пузыря или рядом с устьями мочеточников. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности характеризуется высоким риском рецидивирования, но низким риском прогрессирования. Однако по данным различных исследований частота рецидивирования составляет 8–60 %, прогрессирования — 2–34 % [6, 7]. J.S.R. Osterhuis и соавт. в своей работе показали отсутствие разницы в частоте рецидивирования и прогрессирования по сравнению с уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности и сделали вывод о недостаточности данных для выделения новой диагностической категории [13]. При этом частота прогрессирования уротелиальной карциномы I степени злокачественности (ВОЗ, 1973) составляет 11 % [12]. Эти данные свидетельствуют о том, что папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности — не доброкачественное образование, а, напротив, является опухолью с высокой частотой рецидивирования и прогрессирования. Клинические исследования подтверждают необходимость длительного наблюдения таких пациентов. По данным L. Cheng, средний интервал между первичным диагнозом и развитием инвазивной карциномы составляет 13 лет.

Карцинома низкой степени злокачественности (ВОЗ, 2004) Карцинома низкой степени злокачественности имеет строение папиллярной опухоли, состоящей из тонких ветвящихся папилл, и нарушение полярности ядер. Ядра увеличены в размерах, имеют нерегулярный и везикулярный хроматин, часто видны ядрышки. Митотические фигуры могут обнаруживаться на любом уровне клеток. Эти опухоли по классифи-

кации ВОЗ 1973 г. стадировали как уротелиальные карциномы I и II степеней злокачественности. У мужчин опухоль встречается в 2,9 раза чаще, чем у женщин; средний возраст пациентов составляет 70 лет [12, 14]. Первым симптомом у большинства пациентов является гематурия. При этом опухоль чаще всего локализуется на задней или латеральных стенках мочевого пузыря. По данным различных авторов, частота рецидивирования, прогрессирования и летальных исходов, ассоциированных с заболеванием, достигает 50, 18 и 7 % соответственно [12, 14, 15].

Карцинома высокой степени злокачественности (ВОЗ, 2004). Папиллярная карцинома высокой степени злокачественности имеет строение папиллярной опухоли, состоящей из ветвящихся папилл, покрытых уротелием с выраженной атипией ядер, нарушением их полярности и митозами [6]. Согласно классификации ВОЗ 1973 г. все опухоли с Grade 3 считаются карциномами высокой степени злокачественности, при этом некоторые опухоли с Grade 2 также попадают в эту группу [14]. Архитектурная и цитологическая атипии хорошо видны уже при небольшом увеличении. Толщина уротелия может значительно варьировать. В окружающем уротелии часто определяется карцинома *in situ*. Гематурия является частым симптомом, эндоскопически опухоль может иметь папиллярное, узловое или солидное строение. Прогрессирование и летальные исходы, обусловленные заболеванием, отмечаются у 65 % пациентов [6]. По данным литературы, частота рецидивирования составляет 37 %, прогрессирования — 40 % [6, 14, 15].

Вариабельность и межнаблюдательная воспроизводимость классификаций уротелиального рака мочевого пузыря

Все системы градации имеют ту или иную степень субъективности и межнаблюдательной воспроизводимости. Опубликованные исследования воспроизводимости часто основаны на оценке работы небольших групп патологов, которые учились или работали вместе. Таким образом, воспроизводимость между патологами, незнакомыми друг с другом, будет намного больше, чем в группах. Важной задачей классификации ВОЗ 2004 г. было представить детализированное объяснение гистологических критериев для каждой диагностической категории и таким образом улучшить воспроизводимость между разными патологами.

Несмотря на детализацию критериев диагностики в классификации ВОЗ 2004 г., улучшения воспроизводимости между патологами, по сравнению с классификацией ВОЗ 1973 г., не зафиксировано [12, 14, 16]. Более того, данные литературы свидетельствуют о лучшей воспроизводимости среди патологов классифи-

кации ВОЗ 1973 г. по сравнению с классификациями ВОЗ 2004 г. и ISUP 1999 г. В исследовании K. Yurukoglu и соавт. воспроизводимость классификаций анализировали 6 уропатологов. Каждый из них независимо оценивал 30 микропрепаратов неинвазивных уротелиальных опухолей мочевого пузыря. Исследователи показали отсутствие статистически значимой разницы в воспроизводимости классификаций [17]. При этом воспроизводимость с диагнозом папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности составила всего 48 %.

Воспроизводимость классификации ВОЗ 1973 г. уротелиальных опухолей также проблематична. Наибольшую критику этой системы вызывает неопределенность критериев диагностики в разделении 3 степеней уротелиальной карциномы. Отсутствие четких и точных критериев диагностики между 3 степенями дифференцировки приводит к разногласию среди патологов в градации неинвазивных опухолей. Наибольшую трудность вызывает отличие II степени от I в одном конце спектра и II степени от III — в другом. Таким образом, имеет место широкая вариация частоты (от 13 до 69 %) диагностики уротелиальной карциномы II степени клеточной анаплазии [3, 12, 14, 15].

Таким образом, классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. имеют недостатки, обусловленные значительной гетерогенностью среди папиллярных уротелиальных опухолей. Согласно терминологии и системе классификации, неинвазивные папиллярные уротелиальные опухоли должны считаться заболеванием с широким спектром биологических и морфологических проявлений. Значительная межнаблюдательная воспроизводимость между папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности и папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности указывает на нецелесообразность выделения отдельной диагностической категории папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности.

Гистологическая классификация уротелиальной карциномы — новое видение

Гистопатологическая классификация уротелиальных опухолей — один из лучших факторов прогноза биологического поведения опухолей. Тем не менее критерии гистологического стадирования являются дискуссионными на протяжении уже нескольких десятилетий. Было предложено много схем, но наиболее распространенной и используемой стала система классификации ВОЗ 1973 г. Наибольшей критики в ней подвергаются критерии морфологического стадирования из-за отсутствия четких критериев диагностики степеней клеточной анаплазии. В связи с этим среди морфологов нет согласованности в стадировании,

особенно опухолей со степенью дифференцировки I и II. Это является результатом различного понимания морфологами сущности Grade II и приводит к тому, что в разных лабораториях частота диагностики уротелиальной опухоли II степени клеточной анаплазии варьирует от 13 до 69 % [6, 14].

В 1998 г. ВОЗ и ISUP предложили новую классификацию, предполагающую более точные морфологические критерии стадирования и осторожное использование термина «карцинома» по отношению к опухолям с низким риском рецидивирования и прогрессирования. Для этого был введен термин «папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности» [6, 7]. В 1999 г. ВОЗ изменила классификацию, которая была близка к трехступенчатой системе 1973 г., включающей папиллярную уротелиальную опухоль с низким потенциалом злокачественности в самую низкую категорию риска [6]. Однако, по данным литературы, по биологическому поведению и молекулярным характеристикам данную опухоль следует отнести к категории карцином. Папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности имеет неблагоприятный клинический исход, который не отличается от исхода уротелиальной карциномы с низким риском рецидивирования и прогрессирования по классификации ВОЗ 2004 г. [12, 14, 15]. По данным литературы, при среднем периоде наблюдения 7,2 года 5-летняя выживаемость для пациентов с папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности составила 94 %, с карциномой с низким риском рецидивирования и прогрессирования — 93 % [7, 12, 14].

Также причиной противоречий при стадировании опухолей мочевого пузыря является тот факт, что карциномами мочевого пузыря называют неинвазивные опухоли. Тем не менее термины «карцинома» и «аденокарцинома» используют также в отношении неинвазивных неоплазий других органов (например, тела матки и др.). Другая проблема классификации ВОЗ 1973 г. заключается в том, что неинвазивные опухоли очень низкой степени злокачественности с низким потенциалом прогрессирования стадируют как карциномы, что приводит к психологическим проблемам у пациентов, а также к увеличению финансовых затрат страховых компаний как следствие диагноза «рак». Поэтому был введен термин папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности. По данным литературы, частота возникновения рецидивов этой опухоли достигает 60 %, прогрессии — 8 % [7]. Таким образом, утверждение, что папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности является доброкачественным образованием, неправомерно, а спекуляции вокруг психологиче-

ского здоровья пациента не оправданы. С другой стороны, некоторые карциномы мочевого пузыря как низкой, так и высокой степени злокачественности могут никогда не рецидивировать после удаления. При этом стандарты лечения и динамического наблюдения для папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности и карциномы мочевого пузыря с низкой степенью рецидивирования и прогрессирования одинаковы. Поэтому целесообразность выделения отдельной диагностической категории для папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности дискуссионна. L. Cheng и соавт. предложили разделять уротелиальные опухоли на 5 категорий: папиллома, опухоли I (низкой), II (низкой), III (высокой), IV (высокой) степеней злокачественности [2].

Уротелиальная папиллома. Диагностические критерии уротелиальной папилломы идентичны в классификациях ВОЗ 1973 и 2004 гг.

Уротелиальная карцинома I степени клеточной анаплазии (низкой степени злокачественности). Диагностические критерии уротелиальной карциномы I степени клеточной анаплазии идентичны критериям папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности классификации ВОЗ 2004 г. [2]. Эти опухоли характеризуются минимальной цитологической атипией, нерезко выраженными архитектурными нарушениями и сохраненной полярностью. Митотические фигуры редкие, могут встречаться в базальном слое. Опухоли I степени клеточной анаплазии необходимо отличать от уротелиальной папилломы, которая является доброкачественным образованием, не имеет инвазивного потенциала и риска прогрессирования. Ключевой момент в дифференциальной диагностике папилломы и уротелиальной карциномы I степени клеточной анаплазии — увеличенное количество слоев уротелия, покрывающих папиллы [2]. Критерии дифференциальной диагностики уротелиальной папилломы и карциномы I степени клеточной анаплазии представлены в табл. 3.

Уротелиальная карцинома II степени клеточной анаплазии (низкой степени злокачественности). Диагностические критерии уротелиальной карциномы II степени клеточной анаплазии идентичны критериям уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности классификации ВОЗ 2004 г. [2]. Отличием от карциномы I степени клеточной полярности являются увеличение размеров ядер, ядерный плеоморфизм. Митотические фигуры встречаются нечасто, могут быть на разных уровнях уротелия.

Диагностические критерии новой классификации уротелиальной карциномы мочевого пузыря представлены в табл. 4.

Таблица 3. Дифференциальная диагностика уротелиальной папилломы и карциномы I степени клеточной анаплазии (низкой степени злокачественности)

Table 3. Differential diagnostics of urothelial papilloma and urothelial carcinoma of grade I cellular anaplasia (low grade)

Характеристика Characteristic	Уротелиальная папиллома Urothelial papilloma	Уротелиальная карцинома I степени клеточной анаплазии Urothelial carcinoma of grade I cellular anaplasia
Возраст Age	Молодой Young	Пожилой Old
Мужчины:женщины Men:Women	2:1	3:1
Размер Size	Маленький, менее 2 см Small, less than 2 cm	Большой Big
Хорошо сформированные сосочки Well-formed papillae	Присутствуют Present	Присутствуют, могут быть ветвящимися Present, can be branching
Толщина уротелия Urothelium thickness	Менее 7 слоев Less than 7 layers	Более 7 слоев More than 7 layers
Поверхностные зонтичные клетки Superficial umbrella cells	Присутствуют Present	Обычно присутствуют Usually present
Цитологические признаки атипии Cytological signs of atypia	Минимальные или отсутствуют Minimal or absent	Минимальные, умеренно выраженные Minimal, moderately pronounced
Увеличение размера ядер Nuclear enlargement	Редко или нет Rare or absent	Нет или незначительно увеличены Absent or insignificant
Гиперхромазия ядер Nuclear hyperchromasia	Редко или нет Rare or absent	Умеренно или слабо выраженная Moderate or mild
Хроматин Chromatin	Обычный Normal	Обычный или немного гранулированный Normal or slightly granulated
Увеличение ядрышек Nucleolar enlargement	Нет Absent	Нет или слабо выраженное Absent or mildly pronounced
Ядерный плеоморфизм Nuclear pleomorphism	Отсутствует Absent	Отсутствует Absent
Митотические фигуры Mitotic figures	Нет Absent	Нет или единичные в базальном слое Absent or very few in the basal layer
Стромальная инвазия Stromal invasion	Нет Absent	Нет Absent

Уротелиальная карцинома III степени клеточной анаплазии (высокой степени злокачественности). Поскольку спектр опухолей высокой степени злокачественности по классификации ВОЗ 2004 г. довольно широк, назрела необходимость разделения этих опухолей на 2 подкатегории. Уротелиальная карцинома III степени клеточной анаплазии характеризуется промежуточной степенью архитектурных и цитологических нарушений между уротелиальной карциномой II и IV степеней клеточной анаплазии [2]. Архитектурные нарушения ярко выражены, характеризуются ветвящимися папиллами, но при этом еще различимы признаки

полярности [2]. Тяжелая анаплазия не характерна для этих опухолей. Все опухоли III степени клеточной анаплазии классифицируют как опухоли высокой степени злокачественности согласно системы 2004 г.

Уротелиальная карцинома IV степени клеточной анаплазии (высокой степени злокачественности). Опухоли IV степени клеточной анаплазии характеризуются тяжелой ядерной анаплазией, полным нарушением архитектурного строения с отсутствием полярности, отсутствием поверхностных зонтичных клеток, многочисленными митотическими фигурами. Тяжелая клеточная атипия присутствует во всех полях зрения.

Таблица 4. Диагностические критерии новой классификации уротелиальной карциномы мочевого пузыря

Table 4. Diagnostic criteria of the new classification of urothelial carcinoma of the bladder

Характеристика Characteristic	I степень (низкая) Grade I (low)	II степень (низкая) Grade II (low)	III степень (высокая) Grade III (high)	IV степень (высокая) Grade IV (high)
Увеличение числа слоев уротелия Increase in number of urothelium layers	Да Yes	Вариабельно Variable	Вариабельно Variable	Обычно, менее 7 слоев Usually less than 7 layers
Зонтичные клетки Umbrella cells	Определяются Detectable	Обычно определяются Usually detectable	Обычно отсутствуют Usually absent	Обычно отсутствуют Usually absent
Полярность Polarity	Сохранена Preserved	Сохранена Preserved	Умеренно нарушена Moderately disrupted	Нарушена Disrupted
Размер ядер Nuclei size	Нормальный или незначительно увеличенный Normal or insignificantly increased	Умеренно увеличенный Moderately increased	Умеренно увеличенный Moderately increased	Увеличенный Increased
Ядерный плеоморфизм Nuclear pleomorphism	Ядра одной формы Nuclei of the same size	Незначительно выраженный Mildly pronounced	Умеренно выраженный Moderately pronounced	Сильно выраженный Severely pronounced
Ядерная гиперхромазия Nuclear hyperchromasia	Минимальна Minimal	Незначительно выраженная Mildly pronounced	Умеренно выраженная Moderately pronounced	Сильно выраженная Severely pronounced
Ядрышки Nucleoli	Не видны Non-observable	Не видны Non-observable	Часто видны Frequently observed	Множественные видимые ядрышки Multiple observed nucleoli
Митотические фигуры Mitotic figures	Не определяются или единичные в базальном слое Undetectable or very few in the basal layer	Могут быть на любом уровне Can be in any layer	Часто присутствуют Frequently present	Большое количество, в том числе атипические формы Multiple, including atypical
Стромальная инвазия Stromal invasion	Не определяется Undetectable	Редко определяется Rarely detectable	Может иметь место Can be present	Часто имеет место Frequently present

Опухоли IV степени клеточной анаплазии в отличие от опухолей I и II степеней имеют число слоев уротелия менее 7 [2]. Эти случаи, как правило, характеризуются стромальной инвазией.

Нетипичные агрессивные варианты уротелиальной карциномы, включая гнездный вариант, саркоматоидную карциному, мелкоклеточную карциному, крупноклеточную недифференцированную карциному, плеоморфную гигантоклеточную карциному, следует стадировать как карциномы IV степени клеточной анаплазии [2].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод о том, что стандар-

тизация системы стадирования поверхностного рака мочевого пузыря позволит валидизировать сравнение результатов лечения в различных центрах. Введение классификации 2004 г. — первый шаг в стандартизации лечения и режимов наблюдения, однако все предложенные ВОЗ классификации имеют недостатки, обусловленные гетерогенностью папиллярных уротелиальных опухолей. Значительная межнаблюдательная воспроизводимость между папиллярной уротелиальной опухолью с низким потенциалом злокачественности и папиллярной уротелиальной карциномой низкой степени злокачественности указывает на нецелесообразность выделения отдельной диагностической категории папиллярной уротелиальной опухоли с низким потенциалом злокачественности.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента России МК-6070.2015.7

«Клинико-морфологическая характеристика рака мочевого пузыря.

Поиск биологических маркеров прогноза».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva: World Health Organization, 1973. 36 p. URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/41533>.
2. Cheng L., MacLennan G.T., Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. *Hum Pathol* 2012;43(12):2097–108. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.01.008. PMID: 22542126. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542126>.
3. 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): S70–95. DOI: 10.1038/modpathol.2009.1. PMID: 19494855. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494855>.
4. Chaux A., Karam S., Miller J.S. et al. High-grade papillary urothelial carcinoma of the urinary tract: a clinicopathologic analysis of a post-World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. *Hum Pathol* 2012;43(1):115–20. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.04.013. PMID: 21820145. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21820145>.
5. van Rhijn B.W., van Leenders G.J., Ooms B.C. et al. The pathologists mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol* 2010;57(6):1052–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.09.022. PMID: 19765886. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765886>.
6. Eble J., Sauter G., Epstein J. et al. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: World Health Organization, 2004. 359 p. URL: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Pathology-And-Genetics-Of-Tumours-Of-The-Urinary-System-And-Male-Genital-Organs-2004>.
7. Lee T.K., Chaux A., Karam S. et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol* 2011;42(11):1799–803. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.006. PMID: 21777949. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777949>.
8. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C. et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):702–7. PMID: 10458347. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10458347>.
9. Leblanc B., Duclos A.J., Benard F. et al. Long term follow-up of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1999;162(6):1946–50. PMID: 10569544. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569544>.
10. Greene L.F., Hanash K.A., Farrow G.M. Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1973;110(2):205–7. PMID: 4722612. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4722612>.
11. 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 1515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):788–95. DOI: 10.1309/AJCP12MRVVHTCKEJ. PMID: 20395527. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20395527>.
12. Pellucchi F., Frensch M., Ibrahim B. et al. Clinical reliability of the 2004 WHO histological system compared with the 1973 WHO system for pTa primary bladder tumors. *J Urol* 2011;186(6):2194–9. DOI: 10.1016/j.juro.2011.07.070. PMID: 22019037. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019037>.
13. Oosterhuis J.W., Schapers R.F., Janssen-Heijnen M.L. et al. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of bladder: prognostic value of 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002;55(12):900–5. PMID: 12461053. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1769816>.
14. May M., Brookman-Amis 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 Organization classification. *Eur Urol* 2010;57(5):850–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.052. PMID: 19346063. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346063>.
15. Otto W., Denzinger S., Fritsche H.M. et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2010;107(3):404–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09515.x. PMID: 20707791. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707791>.
16. Miyamoto H., Brimo F., Schultz L. et al. Low grade papillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of a post-World Health Organization/international Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(8):1160–3. DOI: 10.1590/S1677-55382010000400020. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20670136>.
17. Yorukoglu K., Tuna B., Dikicioglu E. et al. Reproducibility of the 1998 WHO/ISUP classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2003;443(6):734–40. DOI: 10.1007/s00428-003-0905-0. PMID: 14534785. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14534785.