

О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания

А.А. Киричек¹, Б.Ш. Камолов², Н.А. Савёлов³, В.Б. Матвеев¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

³ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., Красногорский район, пос. Истра, 27

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

С 1 января 2018 г. вступает в силу действие обновленной международной TNM-классификации злокачественных опухолей 8-го издания, созданной 2 ведущими организациями: Американским объединенным комитетом по изучению рака (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC). На основании консенсусных конференций Международного общества уропатологов (ISUP), пересмотревших текущие подходы к патоморфологии и стадированию злокачественных опухолей предстательной железы (2009 г.), почек (2012 г.), яичек и полового члена (2015 г.), Всемирной организацией здравоохранения утверждена современная морфологическая классификация опухолей мочевыделительной и мужской половой систем. Впервые в TNM-классификации указан уровень доказательности.

Ключевые слова: TNM-классификация, стадирование, уровень доказательности, микрометастаз рака предстательной железы, предикторная модель, классификация Всемирной организации здравоохранения

Для цитирования: Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Савёлов Н.А., Матвеев В.Б. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания. Онкоурология 2018;14(1):166–72.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-166-172

On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification

A.A. Kirichek¹, B.Sh. Kamolov², N.A. Savyolov³, V.B. Matveev¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²European Medical Center; 35 Shchepkina St., Moscow 129090, Russia;

³Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Healthcare Department; 27 Istra Settlement, Krasnogorsk District, Moscow Region 143423, Russia

On January 1, 2018, an updated 8th edition of the international TNM Classification of Malignant Tumors comes into effect. The classification was developed by 2 leading organizations: the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC). Based on consensus conferences of the International Society for Urological Pathology (ISUP) which reconsidered the current approaches to pathomorphology and staging of malignant tumors of the prostate (2009), kidneys (2012), testicles and penis (2015), the World Health Organization approved the new morphological classification of tumors of the urinary and male reproductive systems. At the first time, the TNM Classification indicates evidence level.

Key words: TNM classification, staging, evidence level, micrometastasis of prostate cancer, predictive model, World Health Organization classification

For citation: Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Savyolov N.A., Matveev V.B. On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):166–72.

Введение

С 1 января 2018 г. вступает в силу действие обновленной международной TNM-классификации злокачественных опухолей 8-го издания. Над ее составлением совместно работали 2 ведущие организации — Амери-

канский объединенный комитет по изучению рака (AJCC) и Международный противораковый союз (UICC). Несмотря на тесное сотрудничество и единую цель — составление универсального пособия для стадирования и прогнозирования течения злокачественных

заболеваний, — каждая из организаций опубликовала свою версию обновленной TNM-классификации.

Версия стадирования, подготовленная AJCC, основана на данных современного 4-го издания морфологической классификации опухолей мочевыделительной и мужской половой систем, утвержденного в 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и результатах крупных исследований. При составлении морфологической классификации ВОЗ учитывала результаты консенсусных конференций Международного общества уропатологов (ISUP), пересмотревших текущие подходы к патоморфологии и стадированию злокачественных опухолей предстательной железы (2009 г.), почек (2012 г.), яичек и полового члена (2015 г.).

В целях объективизации изменений в стадировании экспертами AJCC впервые был указан уровень доказательности [1]. Более того, предусмотрена опция постоянного их обновления на официальном сайте AJCC [2]. Эксперты панельных групп AJCC постарались максимально учесть современные клинические рекомендации и отразить персонализированный подход к лечению пациентов с онкоурологическими заболеваниями.

Другую версию TNM-классификации, подготовленную экспертами UICC, отличают меньшая детализированность (253 против 1024 страниц в версии AJCC), удобство и простота в применении. Основная ее цель заключается в анализе данных о заболеваемости населения и прогнозе лечения в большинстве стран мира, в том числе с менее развитой системой здравоохранения [3]. По замыслу авторов, классификация универсальна и должна одинаково применяться в разных странах, однако существенным недостатком становится все более нарастающий ее отрыв от достижений современной молекулярной и клинической онкологии. Многие разделы обновленной TNM-классификации 8-го издания UICC остались прежними, без каких-либо изменений по сравнению с 7-м изданием.

Рак предстательной железы

Гистологическая градация рака предстательной железы (РПЖ) в настоящее время должна проводиться согласно положениям, утвержденным на консенсусной конференции ISUP 2014 г., где подробно описаны критерии степени анаплазии простатической аденокарциномы и внутрипротоковой карциномы [4, 5]. Например, при обнаружении в опухоли крибровых или гломерулоидных структур по умолчанию устанавливается градация 4 по шкале Глисона, а при выявлении муцинозного компонента анаплазия оценивается на основании исключительно архитектурных особенностей строения железы.

Согласно обеим версиям (AJCC и UICC) TNM-классификации 8-го издания, при биопсии предста-

Система градации рака предстательной железы
Prostate cancer grading

Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason score	Группа ISUP ISUP group
2–6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4), или (5 + 3), или (3 + 5) 8 (4 + 4), or (5 + 3), or (3 + 5)	4
9–10	5

Примечание. ISUP — Международное общество уропатологов.

Note. ISUP stands for the International Society for Urological Pathology.

тельной железы или простатэктомии современное гистологическое заключение должно обязательно включать общепринятый показатель суммы баллов по шкале Глисона, а также группу градации по новой классификации ISUP 2014 г. (см. таблицу). По сравнению с выделением 3 вариантов — высоко-, умеренно или низкодифференцированного РПЖ (с суммой баллов по шкале Глисона 6, 7 и 8–10 баллов соответственно) — новая классификация из 5 групп градации показала преимущество в стратификации риска по результатам крупного многоцентрового исследования [6]. Новая классификация ISUP в 2016 г. была одобрена ВОЗ [7], в феврале 2017 г. — Колледжем американских патологов (CAP) и учитывается в текущих клинических рекомендациях ведущих профессиональных сообществ [8, 9].

Полярные различия в классификациях AJCC и UICC имеются в отношении патоморфологического стадирования (pT) локализованного РПЖ. Версия AJCC не предусматривает подразделение патологоанатомической стадии T2 в зависимости от объема поражения опухолью долей предстательной железы; существует только стадия pT2 (с уровнем доказательности III). Во многих исследованиях продемонстрировано отсутствие убедительных прогностических преимуществ субстадирования pT2, в том числе в отношении риска развития биохимического рецидива [10–12]. Кроме того, при субстадировании T2 не исключена ситуация завышения стадии заболевания, преимущественно для небольших опухолей предстательной железы с мультифокальным характером роста [13]. По сравнению с субстадированием большее прогностическое значение при локализованном РПЖ имеет размер наибольшего опухолевого очага [14]. Для местно-распространенного РПЖ сохраняется субстадирование на категории pT3a (однако уточнен

билатеральный характер экстракапсулярного роста) и pT3b (инвазия в семенные пузырьки).

Патологоанатомическое стадирование по версии UICC не только сохраняет 3 традиционные подстадии локализованного РПЖ (pT2a, pT2b и pT2c), но и впервые вводит понятие микрометастазов в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) (pNmi), которые соответствуют опухолевому поражению $\leq 0,2$ см в наибольшем измерении. Стоит отметить, что эксперты AJCC в настоящее время воздерживаются от включения pNmi в свою версию классификации, учитывая неясное клиническое значение и необходимость дальнейших исследований для окончательных выводов.

Клиническое стадирование РПЖ не претерпело изменений по сравнению с прежними изданиями TNM-классификации. Для клинической стадии T2 сохраняется трехуровневая градация cT2a, cT2b и cT2c, позволяющая адекватнее стратифицировать риск и определить тактику лечения у пациентов с локализованным РПЖ.

Еще одно расхождение позиций AJCC и UICC обнаружено при составлении прогностической группировки по стадиям РПЖ. Если в версии UICC учитываются только традиционные анатомические факторы (распространенность первичной опухоли, состояние регионарных ЛУ, наличие отдаленных метастазов), то в классификацию AJCC впервые включены 2 неанатомических фактора — уровень простатического специфического антигена (ПСА) крови и группа градации по ISUP. Так, согласно положениям AJCC, локализованный РПЖ (T1–2) теперь может соответствовать не только ранним стадиям (I–II), но и устанавливается стадия заболевания IIIA (при наличии любого из 2 неблагоприятных факторов: уровне ПСА ≥ 20 нг/мл и/или высокой группе градации 5 по ISUP) [15]. Другую категорию также III стадии (IIIB) составляют пациенты с неметастатическим местно-распространенным РПЖ (T3–4) и градацией ≤ 4 по ISUP, для которых может быть рекомендовано проведение адъювантной лучевой терапии. Благодаря внесенным изменениям в стадировании РПЖ для больных локализованным РПЖ (T1–2) с неблагоприятными факторами риска (высоким уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл и/или максимальной группой градации 5 по ISUP) могут быть назначены такие же опции лечения, как для пациентов с местно-распространенным РПЖ (T3–4) менее агрессивного течения согласно клиническим рекомендациям лечения по NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [9]. К другим изменениям следует отнести появление новой стадии ICS, разделение IV стадии на подкатегории IVA и IVB. Прогностическая ценность новой системы стадирования РПЖ была подтверждена и валидирована в крупном независимом исследовании B. Bhindi и соавт. из клиники Мейо [16].

Принципиально новым подходом стало включение в TNM-классификацию РПЖ (по версии AJCC) прогностических и предикторных статистических моделей. Из 15 многофакторных моделей, созданных для прогнозирования отдаленных результатов лечения у больных РПЖ, лишь 2 предикторные модели признаны экспертной группой AJCC полностью соответствующими качественным требованиям [17, 18]: обе модели валидированы для прогнозирования ответа на химиотерапию у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным РПЖ. В настоящее время для больных локализованным или местно-распространенным РПЖ продолжают отсутствовать утвержденные прогностические модели, в том числе при агрессивной форме заболевания; рекомендовано использование современной системы стадирования и оценки риска заболевания.

Рак почки

В обновленной TNM-классификации AJCC применяется новая четырехуровневая система градации почечно-клеточного рака (ПКР) вместо традиционной градации по Фурман (уровень доказательности II) [19]. Согласно выводам консенсусной конференции ISUP 2012 г. современные градации ПКР (G_{1–4}) основаны только на оценке строения внутриклеточных ядрышек и более объективны при интерпретации патоморфологом, в отличие от градации по Фурман, требующей сложной оценки и клеточных ядер, и внутриклеточных ядрышек.

Градация G_{1–4} по классификации ВОЗ/ISUP может быть применима для большинства подтипов ПКР (светлоклеточного, папиллярного), за исключением хромофобного. Выявление саркоматоидного компонента или рабдоидной дифференцировки опухоли является фактором плохого прогноза для больных ПКР [20, 21] и независимо от гистологического подтипа относится к градации G₄ (уровень доказательности II).

Еще один неблагоприятный прогностический фактор — наличие микроскопической инвазии кровеносных и лимфатических сосудов [21], которое коррелирует с меньшими медианами опухолевоспецифической выживаемости и временем до развития отдаленных метастазов. UICC в своей версии TNM-классификации сохранил прежнюю систему градации по Фурман, а также воздержался от включения в прогностические факторы показателей рабдоидной дифференцировки и лимфоваскулярной инвазии.

По сравнению с 7-м изданием TNM-классификации стадирование ПКР по обновленной версии UICC осталось без каких-либо изменений. Небольшой пересмотр, касающийся только стадии T3a, осуществлен в версии стадирования, подготовленной AJCC. Если ранее стадии T3a соответствовало только макроскопи-

ческое распространение опухоли на почечную вену и ее сегментарные ветви, то в обновленной версии не уточняется характер инвазии (макро- или микроскопический) в сосудах (уровень доказательности II). Согласно рекомендации ISUP патоморфологи должны проводить микроскопическое исследование вен в области ворот почки. Также пересмотрена терминология относительно анатомии почечной вены: вместо определения «ветви, содержащие гладкомышечную ткань» принят термин «сегментарные ветви почечной вены». Наконец, стадия T3a расширена за счет включения всех случаев опухолевой инвазии в чашечно-лоханочную систему (уровень доказательности II). После внесения изменений в стадирование T3a, вероятно, будут пересмотрены протоколы клинических исследований по адъювантному лечению неметастатического ПКР высокого риска рецидивирования.

Рак мочевого пузыря

AJCC признает практическую значимость субстадирования T1 по результатам гистологического исследования материала при трансуретральной резекции мочевого пузыря. К сожалению, к настоящему времени не существует утвержденных критериев для субстадирования T1 рака мочевого пузыря (РМП), однако в качестве перспективных методик предложены количественные показатели на основе измерения глубины инвазии. Так, по данным M.Z. Leivo и соавт., при оценке всех прогностических факторов прогрессирования и инвазии мышечной стенки мочевого пузыря оптимальным оказался микроскопический показатель суммарной линейной длины инвазивной карциномы $\geq 2,3$ мм [22]. Внедрение субстадирования позволит адекватнее стратифицировать риск прогрессирования у пациентов с РМП стадии T1 в дополнение к общепринятым сегодня факторам риска — высокой степени злокачественности, размеру опухоли ≥ 3 см, мультифокальному росту, наличию карциномы *in situ*, рецидиву заболевания [23].

По сравнению с 7-м изданием в обновленной системе TNM-классификации (по версии AJCC) подробно уточнены особенности стадирования РМП при инвазии в стромальную ткань предстательной железы: разграничены понятия трансмурального опухолевого роста из мочевого пузыря (стадируется по-прежнему как pT4a) и субэпителиальной инвазии по уретре (теперь относится к стадии pT2) с учетом более благоприятного прогноза выживаемости, подтвержденного по данным нескольких исследований [24, 25].

Инвазивные карциномы дивертикулов мочевого пузыря рекомендовано не стадировать как T2: в связи с отсутствием мышечного слоя в стенке приобретенных дивертикулов инвазивные опухоли сразу прорастают из подслизистого слоя в перивезикальную клетчатку.

В крупном исследовании ($n = 1991$) В. Ну и соавт. обнаружили большую частоту повышения стадии pT после проведения радикальной цистэктомии у пациентов с инвазивным раком дивертикулов мочевого пузыря, чем в контрольной группе больных мышечно-инвазивным РМП (48 % против 39 %; $p = 0,031$) [26].

В отдельную группу регионарных ЛУ при РМП выделены перивезикальные ЛУ (уровень доказательности II), которые обнаруживаются в околопузырной клетчатке по ходу лимфооттока из мочевого пузыря. Метастатическое поражение данных ЛУ обнаруживается у 7–10 % больных после радикальной цистэктомии и является независимым прогностическим фактором выживаемости [27]. В зависимости от количества пораженных ЛУ AJCC и UICC рекомендовали разделение прогностической группы стадии III на 2 категории: IIIA и IIIB (уровень доказательности II).

На основании различий в прогнозе выживаемости в зависимости от наличия висцеральных метастазов [28] AJCC и UICC утвердили разделение больных метастатическим РМП на 2 подстадии: M1a — с метастазами в нерегионарные ЛУ (все ЛУ, расположенные выше общих подвздошных сосудов) и M1b — с отдаленными метастазами в другие органы. Аналогичным образом выделены 2 подгруппы прогностической стадии IVA и IVB (уровень доказательности II).

Опухоли яичка

Если по версии UICC не внесено изменений в TNM-стадирование опухолей яичка по сравнению с 7-м изданием, то эксперты AJCC существенно обновили критерии стадирования категорий T и M.

Согласно классификации опухолей яичка ВОЗ 2016 г. при описании неинвазивного опухолевого поражения яичка стадии Tis следует использовать новый термин «герминогенная опухоль *in situ*» (GCNIS) вместо ранее используемого определения «внутриканальцевая герминогенная неоплазия» [29, 30], что обусловлено дифференциальной диагностикой с внутриканальцевым опухолевым ростом при внутриканальцевой семиноме или эмбриональном раке.

Другим изменением в терминологии с 2016 г. стало переименование сперматоцитарной семиномы, новое название которой «сперматоцитарная опухоль яичка» отражает отличие от классической семиномы. С учетом практически исключительно благоприятного течения заболевания у пациентов с данной гистологической формой рекомендовано не выполнять стадирование первичной опухоли и не проводить адъювантную лучевую или химиотерапию.

При верификации классической семиномы яичка стадии T1 AJCC предусматривает с наивысшим I уровнем доказательности субстадирование в зависимости от размера первичной опухоли: pT1a (соответствует опухолевому очагу < 3 см в наибольшем измерении)

и pT1b (соответствует очагу >3 см). В проведенных исследованиях продемонстрированы прогностическая ценность субстадирования в отношении рецидива заболевания и преимущества риск-адаптированной стратегии адъювантного лечения, однако в качестве факторов риска были выбраны разные количественные критерии (от 3 до 4 см) [31]. По заключению панели экспертов AJCC из группы опухолей мужских половых органов, оптимальным критерием для субстадирования T1 должен быть размер опухоли 3 см.

Категория pT2 в обновленной версии классификации расширена за счет включения случаев опухолевой инвазии в придаток яичка и мягкие ткани ворот яичка — жировой и соединительнотканый компоненты, расположенные за *rete testis* (уровень доказательности II). В большинстве (80 %) случаев врастанию в ткань ворот яичка патоморфологически предшествует инвазия в *rete testis*, при этом, по данным исследования A. Yilmaz и соавт., оба фактора на момент установления диагноза имеют выраженную корреляцию с наличием метастазов, т.е. с первично распространенным заболеванием [32]. В то же время опухолевое врастание в *rete testis* не определяет стадию (может соответствовать pT1 или pT2 с лимфоваскулярной инвазией), несмотря на то что по данным ряда исследований может быть независимым фактором риска прогрессирования [33, 34]. Решение не учитывать распространение опухоли на *rete testis* обосновано в том числе сложностью дифференциальной диагностики между педжетоидным опухолевым ростом и истинной инвазией в *rete testis*.

Стадия pT3 по-прежнему устанавливается при распространении опухоли на семенной канатик путем прямого врастания. Однако случаи поражения канатика без прямого врастания, в том числе при вовлечении в опухолевый процесс мягких тканей канатика посредством лимфоваскулярной инвазии, теперь рассматриваются как метастатические очаги и соответствуют стадии pM1 (уровень доказательности III).

Рак полового члена

Внесены существенные изменения в стадирование первичной опухоли и регионарных ЛУ у больных раком полового члена (РПЧ). Если в 7-м издании TNM стадия Ta устанавливалась только при неинвазивной веррукозной карциноме без деструктивного инвазивного роста, то в новом 8-м издании с высоким уровнем доказательности II эта категория расширена и теперь включает все гистоподтипы неинвазивного локализованного плоскоклеточного рака — не только веррукозный, но и базалиоидный, бородавчатый, папиллярный, смешанный [7]. Существенным моментом также является исключение из термина определения «без деструктивного инвазивного роста», так как часто адекватная оценка его патоморфологом затруднительна

и такое определение раньше давало возможность гипердиагностики Ta с включением всех случаев веррукозной карциномы.

С учетом различной структуры поверхностных слоев над телами полового члена, топически обусловленной (в зависимости от отделов — головки, крайней плоти, тела или основания полового члена), с наивысшим уровнем доказательности I пересмотрены критерии стадии T1 — инвазивного РПЧ без врастания в кавернозные или губчатые тела. В прежней версии классификации указывалось обобщенное понятие «врастание в субэпителиальную соединительную ткань», которое теперь уточняется в зависимости от расположения первичного очага.

Субстадирование T1 позволяет стратифицировать риск метастазирования в регионарные ЛУ (10,5–18,1 % при T1a, 33,3–50,0 % при T1b) и имеет практическое значение при определении показаний к паховой лимфаденэктомии [35]. Новым критерием для субстадирования T1 стало наличие перинеуральной инвазии, в дополнение к 2 уже известным прогностическим факторам — лимфоваскулярной инвазии и низкой степени дифференцировки (G₃) [35].

Случаи стадии T2 ограничены только инвазивным РПЧ, врастающим в губчатое тело (уровень доказательности II). Опухолевое врастание в кавернозное тело, ранее стадируемое как T2, по новой классификации переведено в категорию T3, что обусловлено меньшей выживаемостью и большей частотой поражения паховых ЛУ (48,5–52,5 %), чем в случае инвазии губчатого тела (33,0–35,8 %) [36].

В новой классификации снижена прогностическая ценность случаев инвазии уретры. Если ранее все случаи опухолевого врастания в уретру стадировали как T3, то по современным положениям они могут соответствовать T3 или T2 в зависимости от наличия или отсутствия опухолевого роста в кавернозном теле.

Стадирование регионарных ЛУ также претерпело определенные изменения (по версии AJCC). На основании данных опухолевоспецифической выживаемости в зависимости от числа пораженных ЛУ [37] в обновленной классификации расширена категория pN1: включает метастаз не только в 1 паховом ЛУ (как указывалось в 7-м издании), но и в 2 паховых ЛУ при обязательных условиях одностороннего поражения и отсутствия экстракапсулярного роста. К pN2 теперь относится поражение 3 и более ипсилатеральных паховых ЛУ (ранее — поражение и 2 ЛУ) или двустороннее их поражение (уровень доказательности II) также без экстракапсулярного роста. Таким образом, пациентам с метастатическим интранодальным поражением 2 паховых ЛУ с одной стороны не потребуются проведение адъювантной химиотерапии согласно современным клиническим рекомендациям [38].

Категория pN3 по-прежнему включает метастатическое поражение паховых ЛУ с экстракапсулярным ростом, а также любые случаи поражения тазовых ЛУ. При этом прогностически неблагоприятнее поражение тазовых ЛУ. Так, 3-летняя опухолевоспецифическая выживаемость достигает соответственно 47,9 и 28,6 % [38, 39].

Вместо традиционной с 1921 г. четырехуровневой системы градации плоскоклеточного РПЧ по Broder

утверждена новая трехуровневая градация по классификации ВОЗ/ISUP. Высокая степень злокачественности (G₃) является прогностическим фактором риска поражения регионарных ЛУ, остается критерием при субстадировании T1 с наивысшим уровнем доказательности I. При обнаружении саркоматоидного опухолевого компонента у пациентов с РПЧ стадии T1 рекомендовано по умолчанию стадирование как высокоагрессивной (high-grade) карциномы T1b.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B. et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93–9. DOI: 10.3322/caac.21388. PMID: 28094848.
2. Kattan M.W., Hess K.R., Amin M.B. et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA Cancer J Clin* 2016;66(5):370–4. DOI: 10.3322/caac.21339. PMID: 26784705.
3. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. 8th edn. Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2017.
4. Epstein J.I., Egevad L., Amin M.B. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016;40(2):244–52. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
5. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.E., Humphrey P.A. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41(4):e1–7. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000820. PMID: 28177964.
6. Epstein J.I., Zelefsky M.J., Sjöberg D.D. et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69(3):428–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. PMID: 26166626.
7. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2016.
8. Sanda M.G., Chen R.C., Crispino T. et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline, 2017. Available at: [http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-\(aua/astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017)).
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Published February 21, 2017. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
10. Kordan Y., Chang S.S., Salem S. et al. Pathological stage T2 subgroups to predict biochemical recurrence after prostatectomy. *J Urol* 2009;182(5):2291–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.020. PMID: 19758638.
11. Chun F.K., Briganti A., Lebeau T. et al. The 2002 AJCC pT2 substages confer no prognostic information on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2006;49(2):273–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.009. PMID: 16413103.
12. Epstein J.I. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol* 2011;186(3):790–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.02.2695. PMID: 21788055.
13. van der Kwast T.H., Amin M.B., Billis A. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 sub-staging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 2011;24(1):16–25. DOI: 10.1038/modpathol.2010.156. PMID: 20818340.
14. Ettel M., Kong M., Lee P. et al. Modification of the pT2 substage classification in prostate adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2016;56:57–63. DOI: 10.1016/j.humpath.2016.05.016. PMID: 27251951.
15. Buyyounouski M.K., Choyke P.L., McKenney J.K. et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):245–53. DOI: 10.3322/caac.21391. PMID: 28222223.
16. Bhandi B., Karnes R.J., Rangel L.J. et al. Independent validation of the American Joint Committee on Cancer 8th edition prostate cancer staging classification. *J Urol* 2017;198(6):1286–94. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.085. PMID: 28669765.
17. Halabi S., Lin C.Y., Kelly W.K. et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(7):671–7. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.3696. PMID: 24449231.
18. Halabi S., Lin C.Y., Small E.J. et al. Prognostic model predicting metastatic castration-resistant prostate cancer survival in men treated with second-line chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(22):1729–37. DOI: 10.1093/jnci/djt280. PMID: 24136890.
19. Delahunt B., Chevillet J.C., Martignoni G. et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1490–504. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f0fb. PMID: 24025520.
20. Przybycin C.G., McKenney J.K., Reynolds J.P. et al. Rhabdoid differentiation is associated with aggressive behavior in renal cell carcinoma: a clinicopathologic analysis of 76 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2014;38(9):1260–5. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000251. PMID: 25127094.
21. Михайленко Д.С., Телешова М.В., Перепечин Д.В. и др. Герминальные нонсенс-мутации в гене *SMARCB1* у российских пациентов с рабдоидными опухолями почек. *Онкоурология* 2017;13(2):14–9. [Mikhaylenko D.S., Teleshova M.V., Perepechin D.V. et al. Germline nonsense-mutations of the *SMARCB1* gene in Russian patients with rhabdoid renal tumors. *Onko-urologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-14-19.
22. Leivo M.Z., Sahoo D., Hamilton Z. et al. Analysis of T1 bladder cancer on biopsy and transurethral resection specimens: comparison and ranking of T1 quantification approaches to predict progression to muscularis propria invasion. *Am J Surg Pathol* 2018;42(1):e1–10. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000964. PMID: 29076872.
23. Babjuk M., Bohle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on non-muscle-invasive

- urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
24. Knoedler J.J., Boorjian S.A., Tollefson M.K. et al. Urothelial carcinoma involving the prostate: the association of revised tumour stage and coexistent bladder cancer with survival after radical cystectomy. *BJU Int* 2014;114(6):832–6. DOI: 10.1111/bju.12486. PMID: 24119219.
 25. Patel A.R., Cohn J.A., Abd El Latif A. et al. Validation of new AJCC exclusion criteria for subepithelial prostatic stromal invasion from pT4a bladder urothelial carcinoma. *J Urol* 2013;189:53–8. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.006. PMID: 23164389.
 26. Hu B., Satkunasivam R., Schuckman A. et al. Urothelial carcinoma in bladder diverticula: outcomes after radical cystectomy. *World J Urol* 2015;33(10):1397–402. DOI: 10.1007/s00345-014-1472-5. PMID: 25549760.
 27. Bella A.J., Stitt L.W., Chin J.L., Izawa J.I. The prognostic significance of metastatic perivesical lymph nodes identified in radical cystectomy specimens for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003; 170(6 Pt 1):2253–7. DOI: 10.1097/01.ju.0000095804.33714.ea. PMID: 14634391.
 28. Galsky M.D., Moshier E., Krege S. et al. Nomogram for predicting survival in patients with unresectable and/or metastatic urothelial cancer who are treated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 2013;119(16):3012–9. DOI: 10.1002/cncr.28146. PMID: 23720216.
 29. Verrill C., Yilmaz A., Srigley J.R. et al. Reporting and staging of testicular germ cell tumors: the International Society of Urological Pathology (ISUP) testicular cancer consultation conference recommendations. *Am J Surg Pathol* 2017;41(6):e22–32. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000844. PMID: 28368923.
 30. Williamson S.R., Delahunt B., Magi-Galluzzi C. et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology* 2017;70(3):335–46. DOI: 10.1111/his.13102. PMID: 27747907.
 31. Chung P., Daugaard G., Tyldesley S. et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015;4(1):155–60. DOI: 10.1002/cam4.324. PMID: 25236854.
 32. Yilmaz A., Cheng T., Zhang J., Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. *Mod Pathol* 2013;26:579–86. DOI: 10.1038/modpathol.2012.189. PMID: 23238629.
 33. Aparicio J., Maroto P., Garcia del Muro X. et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 2014;25:2173–8. DOI: 10.1093/annonc/mdl437. PMID: 25210015.
 34. Kamba T., Kamoto T., Okubo K. et al. Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol* 2010;17(12):980–7. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02645.x. PMID: 20955354.
 35. Sun M., Djajadiningrat R.S., Alnajjar H.M. et al. 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;116:734–43. DOI: 10.1111/bju.12677. PMID: 24552303.
 36. Velázquez E.F., Ayala G., Liu H. et 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(7):974–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181641365. PMID: 18460979.
 37. Li Z.S., Yao K., Chen P. et al. Modification of N staging systems for penile cancer: a more precise prediction of prognosis. *Br J Cancer* 2015;113(12):1746. DOI: 10.1038/bjc.2015.457. PMID: 26695555.
 38. Hakenberg O.W., Comperat E.M., Minhas S. et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(1):142–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.017. PMID: 25457021.
 39. Li Z., Guo S., Wu Z. et al. Subclassification of pN3 staging systems for penile cancer: proposal for modification of the current TNM classification. *Urol Oncol* 2017;35(9):543. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.04.009. PMID: 28578871.

Вклад авторов

А.А. Киричек: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Б.Ш. Камолов, Н.А. Савёлов, В.Б. Матвеев: написание текста рукописи, редактирование текста рукописи, научная консультация.

Authors' contributions

A.A. Kirichek: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

B.Sh. Kamolov, N.A. Savyolov, V.B. Matveev: article writing, article editing, scientific consultation.

ORCID авторов

А.А. Киричек: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

Б.Ш. Камолов: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>

В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

ORCID of authors

A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>

B.Sh. Kamolov: <https://orcid.org/0000-0003-0010-6043>

V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 13.01.2018. **Принята к публикации:** 14.03.2018.

Article received: 13.01.2018. **Accepted for publication:** 14.03.2018.