

Клинический случай лечения папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности больших размеров

А.А. Томилов¹, И.В. Серегин^{1, 2}, Е.И. Валиев^{1, 2}, О.В. Паклина¹, Г.Р. Сетдикова¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Андрей Александрович Томилов toandrei33@yandex.ru

В текущей классификации Всемирной организации здравоохранения 2016/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) папиллярных опухолей мочевого пузыря выделена уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP), характеризующаяся минимальными признаками атипии, а также низкими рисками развития рецидива и прогрессирования. В настоящей статье описан клинический случай лечения PUNLMP большого размера.

Ключевые слова: папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности, PUNLMP, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, ТУР мочевого пузыря

Для цитирования: Томилов А.А., Серегин И.В., Валиев Е.И. и др. Клинический случай лечения папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности больших размеров. Онкоурология 2018;14(3):139–42.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-139-142

Large papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: a case report

A.A. Tomilov¹, I.V. Seregin^{1, 2}, E.I. Valiev^{1, 2}, O.V. Paklina¹, G.R. Setdikova¹

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Last World Health Organization 2016/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) papillary urinary tumor classification include papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP). This type of tumor is characterized by minimal atypia as well as low recurrence and progression rates. The article describes a clinical case of large PUNLMP treatment.

Key words: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP, non-muscle-invasive bladder cancer, TUR bladder tumor

For citation: Tomilov A.A., Seregin I.V., Valiev E.I. et al. Large papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: a case report. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(3):139–42.

Введение

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016/ISUP (International Society of Urologic Pathologists) среди опухолей, классифицированных ранее как G₁, выделена папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP). Гистологически опухоль характеризуется наличием папиллярных структур с минимальной атипией, а размер ее обычно ограничивается 1–2 см [1]. Представляем клинический случай лечения пациента с PUNLMP большого размера.

Клинический случай

Пациент А., 60 лет, обратился в клинику урологии ГКБ им. С.П. Боткина в октябре 2016 г. с жалобами на примесь крови в моче со сгустками, учащенное мочеиспускание, ноктурию до 3–4 раз. Из анамнеза известно, что впервые примесь крови в моче отметил 1,5 года назад, за медицинской помощью на тот момент больной не обращался. В сентябре 2016 г. при ультразвуковом исследовании выявлена опухоль мочевого пузыря. По данным магнитно-резонансной томографии определяется исходящая из левой боковой стенки опухоль размером 90,5 × 69,7 × 72,3 мм с признаками инвазии



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография (а, б — аксиальные проекции, в — сагиттальная проекция): опухоль мочевого пузыря
Fig. 1. Axial (a, б) and sagittal (в) magnetic resonance images: bladder tumor

в паравезикальную клетчатку. Увеличенных лимфатических узлов не обнаружено (рис. 1).

В ноябре 2016 г. пациенту выполнена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря. Интраоперационно: слизистая оболочка уретры не изменена. Из полости мочевого пузыря в простатический отдел уретры пролабируют ворсины опухоли. Практически всю полость мочевого пузыря занимает ворсинчатая опухоль с крупным экзофитным компонентом. Визуализируемая слизистая оболочка мочевого пузыря бледно-розового цвета. Устье правого мочеточника визуализируется в типичном месте, регистрируется ритмичный выброс светлой мочи, устье левого мочеточника не визуализируется. Ножка опухоли визуализируется частично. Пациенту проведена поэтапная электрорезекция экзофитной части опухоли. Визуализировано устье левого мочеточника. Отдельно выполнена резекция основания опухоли, а также ткани вблизи основания опухоли. Длительность операции составила 300 мин. Кровопотеря минимальная. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уретральный катетер удален на 4-е сутки.

Микроскопически экзофитная часть опухоли представлена папиллярными структурами, выстланными утолщенным уротелием с повышенной клеточностью и рядностью по сравнению с нормой, при этом стратификация рядов и полярность ядер сохранена. Ядерная атипия минимальная, фигуры митоза отсутствуют. В основании опухоли и ткани рядом с ним элементов опухоли нет, целостность базальной мембраны уротелия не нарушена. Заключение: в стенке мочевого пузыря неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности (PUNLMP, ICD-O 8130/1) (рис. 2).

В декабре 2016 г. пациенту выполнена повторная трансуретральная резекция. Интраоперационно: в шейке мочевого пузыря на 12 ч условного циферблата определяется нежноворсинчатое образование размером около 7 мм. От устья левого мочеточника по левой боковой стенке с переходом на заднюю стенку определяется зона предшествующей резекции. Проведена электрорезекция

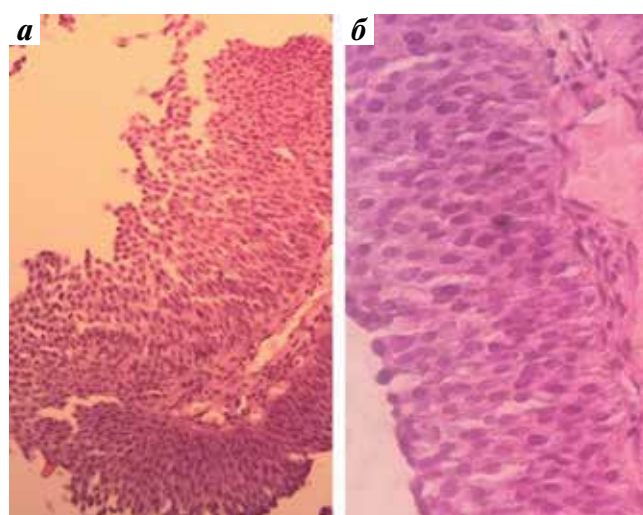


Рис. 2. Неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности (окраска гематоксилином и эозином; × 200 (а), × 400 (б))

Fig. 2. Non-invasive low-grade papillary urothelial carcinoma (hematoxylin and eosin staining; × 200 (a), × 400 (б))

мочевого пузыря в зоне предшествующей резекции и резекция опухоли шейки мочевого пузыря. Гистологическое заключение: в зоне предшествующей резекции — хронический цистит с дисциркуляторными изменениями. Опухолевого роста не выявлено. В шейке мочевого пузыря — уротелиальная неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (PUNLMP).

Обсуждение

PUNLMP — высокодифференцированная опухоль папиллярного строения, характеризующаяся низкой частотой развития рецидива и прогрессирования. Согласно классификации ВОЗ 2016/ISUP папиллярная уротелиальная опухоль относится к неинвазивным уротелиальным повреждениям низкой степени злокачественности (ICD-O 8130/1) [2]. PUNLMP — солитарные или множественные экзофитные уротелиаль-

ные папиллярные повреждения любого размера, отличающиеся от уротелиальной папилломы повышенной клеточностью, утолщением уротелия без потери стратификации рядов и клеточной атипии. Митозы редки, как правило в базальном слое [1]. Клинически PUNLMP проявляется гематурией. При цистоскопии опухоли обычно имеют размер 1–2 см и чаще локализируются на боковой стенке или в области устьев [1, 3]. В исследовании Y. Fujii и соавт. описаны 53 случая PUNLMP, среди которых опухоль размером >3 см выявлена лишь у 1 пациента (точные размеры не указаны) [4]. Связь размера опухоли (>3 см) с риском развития рецидива и прогрессирования показана в нескольких исследованиях [5], однако в отношении PUNLMP не описана. Согласно таблице рисков Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) вероятность развития рецидива через 1 и 5 лет у описанного пациента составляет 32 и 62 % соответственно, вероятность прогрессирования — 1 и 6 % соответственно [6]. Однако риски рассчитаны с учетом классификации ВОЗ 1973 [7].

В настоящее время показано, что частота развития рецидивов и прогрессирования PUNLMP ниже, чем при high-grade и low-grade опухолях. В исследовании X.K. Zhang и соавт. у 71 пациента с PUNLMP при медиане наблюдения 50 мес частота развития рецидива составила 19,7 %, среди них у 12 (85,7 %) пациентов отмечено прогрессирование (9 — low-grade, 3 — high-grade). Случаев прогрессирования до мышечно-инвазивного рака и случаев летального исхода от рака мочевого пузыря не выявлено. При многофакторном анализе установлено, что наличие митозов, мультифокальность, размер опухоли и возраст — независимые факторы риска развития рецидива, в то время как независимыми факторами риска прогрессии были мультифокальность опухоли и наличие митозов [8]. В работе J.P. Maxwell и соавт. проведен анализ 187 случаев PUNLMP. При медиане наблюдения 61 мес рецидив диагностирован у 20,1 % пациентов (9 % — PUNLMP, 9,5 % — low-grade, 1,6 % — high-grade, включая 1,0 % — мышечно-инвазивный рак). Интересно, что прогрессирование до high-grade уротелиальной карциномы/мышечно-инвазивного рака выявлялось только среди мужчин старше 65 лет. У пациентов с рецидивом с PUNLMP и low-grade уротелиальной карциномой мышечной инвазии не обнаружено. Авторы отмечают, что при анализе 14 исследований, включавших

1026 пациентов, прогрессирование PUNLMP в low-grade уротелиальную карциному отмечено в 0–34 % случаев, в high-grade уротелиальную карциному — в 0–3,6 % случаев, в мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря — в 0–8 % случаев [9].

В исследовании T.K. Lee и соавт. описаны 34 случая первичной PUNLMP. При медиане наблюдения 42 мес у 13 пациентов отмечен рецидив, при этом у 9 больных выявлено усугубление степени дифференцировки (8 — low-grade и 1 — high-grade). Прогрессирования в отношении стадии (>pTa) и смерти от опухоли не отмечено [10].

В работе C.C. Pan и соавт. представлены результаты лечения и наблюдения 1515 пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Показано, что частота развития рецидива PUNLMP по сравнению с low-grade и high-grade уротелиальной карциномой достоверно ниже (17,9; 35,0 и 34,0 % соответственно; $p < 0,0001$). При этом внутрипузырная инстилляция достоверно уменьшала риск развития рецидива только low-grade опухолей (с 41,0 до 31,8 %; $p = 0,031$), но не PUNLMP и high-grade. Относительный риск развития рецидива low-grade опухолей в 1,83 раза выше, чем при PUNLMP. Прогрессирование PUNLMP отмечено в 1,9 % случаев. Относительный риск прогрессии low-grade опухолей в 2,95 раза выше, чем PUNLMP [11].

Несмотря на различия в частоте развития рецидива и прогрессирования, в настоящее время отдельных клинических рекомендаций, отличных от рекомендаций по немышечно-инвазивному раку, в отношении наблюдения и лечения пациентов с PUNLMP нет [1]. Необходимы дальнейшие исследования влияния различных факторов, включая размер опухоли, на риск развития рецидива и прогрессирования PUNLMP.

Заключение

Несмотря на признаки инвазии по результатам визуализирующих методов исследования, достоверные свидетельства распространения опухоли в мышечную стенку можно получить лишь при гистологическом исследовании послеоперационного материала. У пациентов с PUNLMP благоприятный прогноз в отношении рецидива и прогрессии. Для определения факторов, влияющих на риск развития рецидива и прогрессирования PUNLMP, требуются дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jones T.D., Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol* 2006;175(6):1995–2003. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00267-9. PMID: 16697785.
2. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2016.
3. Cheng L., Neumann R.M., Bostwick D.G. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biological implications. *Cancer* 1999;86:2102.

4. Fujii Y., Kawakami S., Koga F. et al. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int* 2003;92(6):559–62. PMID: 14511033.
5. Vedder M.M., Márquez M., de Bekker-Grob E.W. et al. Risk prediction scores for recurrence and progression of non-muscle invasive bladder cancer: an international validation in primary tumours. *PLoS One* 2014;9(6):e96849. DOI: 10.1371/journal.pone.0096849. PMID: 24905984.
6. Babjuk M., Burger M., Compérat E. et al. EAU Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines, 2016. Available at: <http://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/>.
7. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031. PMID: 16442208.
8. Zhang X.K., Wang Y.Y., Chen J.W., Qin T. Bladder papillary urothelial neoplasm of low malignant potential in Chinese: a clinical and pathological analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(5):5549–55. PMID: 26191263.
9. Maxwell J.P., Wang C., Wiebe N. et al. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol* 2015;10:3. DOI: 10.1186/s13000-015-0234-z. PMID: 25886613.
10. Lee T.K., Chaux A., Karram S. et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Human Pathol* 2011;42(11):1799–803. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.006. PMID: 21777949.
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 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010;133(5):788–95. DOI: 10.1309/AJCP12MRVVHTCKEJ. PMID: 20395527.

Вклад авторов

А.А. Томилов: разработка идеи написания статьи, лечение и наблюдение за пациентом, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

И.В. Серегин: лечение и наблюдение за пациентом, написание текста рукописи;

Е.И. Велиев: разработка идеи написания статьи, лечение и наблюдение за пациентом, написание текста рукописи;

О.В. Паклина, Г.Р. Сетдикова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.A. Tomilov: development of the idea of writing an article, treatment and monitoring of patients, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.V. Seregin: treatment and monitoring of patients, article writing;

E.I. Veliev: development of the idea of writing an article, treatment and monitoring of patients;

O.V. Paklina, G.R. Setdikova: article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Томилов/A.A. Tomilov: <https://orcid.org/0000-0001-9286-5930>

Е.И. Велиев/E. I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

О.В. Паклина/O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

Г.Р. Сетдикова/G.R. Setdikova: <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 25.07.2018. **Принята к публикации:** 18.08.2018.

Article received: 25.07.2018. **Accepted for publication:** 18.08.2018.