



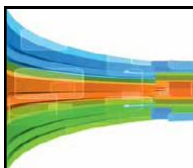
I Ежегодный Конгресс  
Ассоциации Онкопатологов  
Москва, 22-23 апреля 2016 года

## Немышечно-инвазивные опухоли мочевого пузыря



Н.А.Горбань, к.м.н.

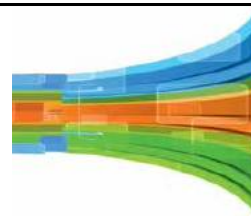
ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко», Кафедра  
онкологии и гематологии ФПКМР РУДН



### История развития классификационных схем

- Цель классификации – определить группы, которые различаются по клиническому течению и исходу
- Классификация должна быть воспроизводима, одинаково понимаема как морфологами, так и урологами
- Варианты: ВОЗ 1973, WHO-ISUP 1998, ВОЗ 1999, ВОЗ 2004, ВОЗ 2015
- В настоящее время равноправно используют 2 классификации: ВОЗ 1973 г. и ВОЗ 2004 (2016) г.

## Классификация ВОЗ 1973 г



- Папиллома
- G1 – характеризуется наименьшей степенью анаплазии, согласующейся с диагнозом злокачественного новообразования
- G3 – опухоль с наиболее выраженной клеточной анаплазией
- G2 - занимает промежуточное положение

## Классификация уротелиальных неоплазм мочевого пузыря WHO/ISUP декабрь 1998

- **Норма**
- **Гиперплазия**
  - Плоская
  - Папиллярная
- **Плоские поражения уротелия с атипией**
  - Реактивная (воспалительная гиперплазия)
  - Атипия неопределенной значимости
  - Дисплазия
  - Карцинома in situ
- **Папиллярные уротелиальные новообразования**
  - Уротелиальная папиллома
  - Инвертированная папиллома
  - Папиллярная опухоль с низким потенциалом злокачественности
  - Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности
  - Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности
- **Инвазивная уротелиальная карцинома**
  - Уротелиальный рак с инвазией собственной пластинки слизистой
  - Уротелиальный рак с инвазией в мышечный слой

## Классификация уротелиальных неоплазм мочевого пузыря WHO 1999

- **Норма**
- **Гиперплазия**
  - Плоская
  - Папиллярная
- **Плоские поражения уротелия**
  - Реактивная (воспалительная гиперплазия)
  - Атипия неопределенной значимости
  - Дисплазия
  - Карцинома in situ
- **Папиллярные уротелиальные новообразования**
  - Уротелиальная папиллома
  - Инертированная папиллома
  - Папиллярная опухоль с низким потенциалом злокачественности
  - Папиллярный уротелиальный рак Степень 1
  - Папиллярный уротелиальный рак Степень 2
  - Папиллярный уротелиальный рак Степень 3
- **Инвазивная уротелиальная карцинома**
  - Уротелиальный рак с инвазией собственной пластинки слизистой
  - Уротелиальный рак с инвазией в мышечный слой

- -годны ли детализированные морфологические критерии схемы ВОЗ1973 и для WHO -ISUP 1998, и ВОЗ 1999?
- -какая из классификаций WHO -ISUP 1998, или ВОЗ 1999 имеет лучшую воспроизводимость?
- -действительно ли PUNLMP (карцинома G1 по ВОЗ 1973) не является раком? И нужно ли использовать термин PUNLMP, чтобы избежать слова рак?
- - осуществима ли трансформация схем ВОЗ 1973 в WHO -ISUP 1998 и ВОЗ 1999, и легко ли это сделать?
- - как много клинической и прогностической информации имеется в схемах ВОЗ 1973 и WHO-ISUP 1998 и ВОЗ 1999?

## Классификация ВОЗ 2004г.

### WHO histological classification of tumours of the urinary tract

<b>Urothelial tumours</b>		<b>Neuroendocrine tumours</b>	
Infiltrating urothelial carcinoma with squamous differentiation	8120/3	Small cell carcinoma	8040/3
with glandular differentiation		Carcinoid	8240/3
with trophoblastic differentiation		Paranglioma	8060/3
Nested		<b>Melanocytic tumours</b>	
Microcystic		Malignant melanoma	8720/3
Micropapillary	8131/3	Nevus	
Lymphoepithelioma-like	8082/3	<b>Mesenchymal tumours</b>	
Lymphoma-like		Rhabdomyosarcoma	8900/3
Plasmacytoid		Leiomyosarcoma	8800/3
Sarcomatoid	8122/3	Angiosarcoma	9120/3
Giant cell	8031/3	Osteosarcoma	9180/3
Undifferentiated	8020/3	Malignant fibrous histiocytoma	8030/3
<b>Non-invasive urothelial neoplasias</b>		Leiomyoma	8800/3
Urothelial carcinoma in situ	8130/2	Haemangioma	9130/3
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade	8130/23	Other	
Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade	8130/21	<b>Haematopoietic and lymphoid tumours</b>	
Non-invasive papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	8130/1	Lymphoma	
Urothelial papilloma	8120/0	Plasmacytoma	9720/3
Inverted urothelial papilloma	8121/0	<b>Miscellaneous tumours</b>	
<b>Squamous neoplasms</b>		Carcinoma of Skene, Cowper and Littre glands	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Metastatic tumours and tumours extending from other organs	
Verrucous carcinoma	8051/3		
Squamous cell papilloma	8052/0		
<b>Glandular neoplasms</b>			
Adenocarcinoma	8140/3		
Enteric			
Mucinous	8480/3		
Signet-ring cell	8490/3		
Clear cell	8310/3		
Villous adenoma	8261/0		

\*Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (8000) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is code 0 for benign tumours, 1 for in situ carcinomas and grade III intraepithelial neoplasia, 2 for malignant tumours, and 1 for borderline or uncertain behaviour.

## Основные положения классификации ВОЗ 2004 (2016)г

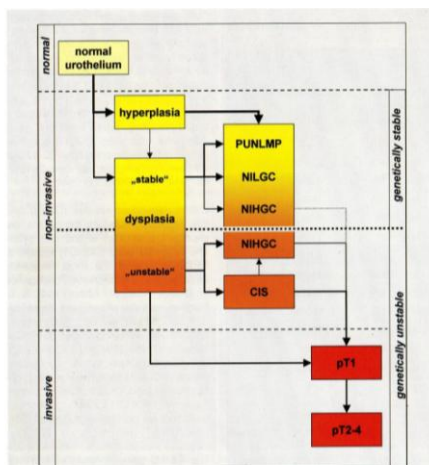


Fig. 222 Putative model of bladder cancer development and progression based on genetic findings. Thick arrows indicate the most frequent pathways, dotted lines the most rare events. The typical genetic alterations in genetically stable and unstable tumours are described in the text.

- по морфологии неинвазивные опухоли мочевого пузыря делят на папиллярные и плоские.
- - папиллярные и плоские поражения делят на опухоли низкой степени злокачественности (генетически стабильные) и высокой степени злокачественности (генетически нестабильные).
- - включает в себя четкие категории, что позволяет избежать двусмысленных градаций 1-2 или 2-3.
- - группа PUNLMP не должна оцениваться как рак.
- - группа PUCNG состоит из опухолей, которые обладают сходными биологическими свойствами (высоким уровнем генетической нестабильности) как инвазивный рак.

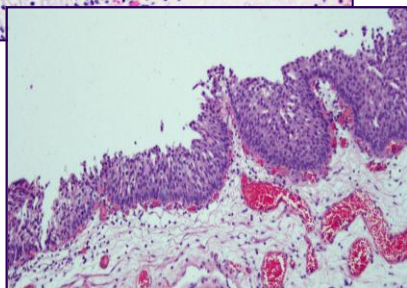
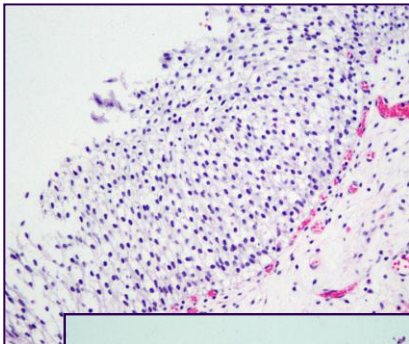
## Соотношение категорий в Классификациях ВОЗ 1973г и 2004 (2016) г

• <u>ВОЗ 1973</u>		<u>ВОЗ 2004</u>
• Папиллома	→	Папиллома
• G1	→	PUNLMP
• G2	→	PUCLG
• G3	→	PUCHG

## Генетически стабильные процессы

- **Плоские**
  - уротелиальная гиперплазия
  - реактивная атипия
  - атипия неизвестного значения
  - уротелиальная дисплазия
- **Папиллярные**
  - уротелиальная папиллома
  - инвертированная папиллома
  - папиллярная уротелиальная опухоль низкого злокачественного потенциала
  - папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности

## Уротелиальная гиперплазия

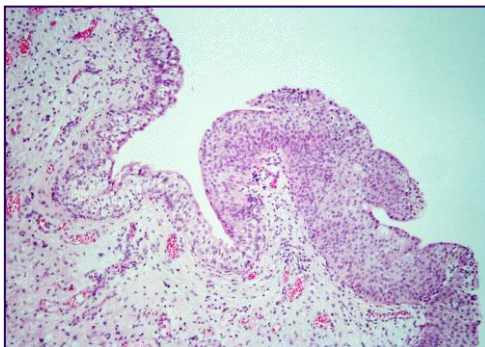


- Уротелиальная гиперплазия - заметно утолщенная слизистая оболочка без цитологической атипии. Это плоское поражение, как правило по соседству с папиллярными опухолями низкой степени злокачественности.
- Если этот процесс обнаруживается самостоятельно, это не является признаком предзлокачественного потенциала. Но генетический анализ показал, что уротелиальная гиперплазия может клонально относиться к папиллярным опухолям низкого злокачественного потенциала.  
**При наличии опухоли в анамнезе, рассматривается как рецидив, особенно папиллярная гиперплазия**

## Реактивная уротелиальная атипия

- Реактивная уротелиальная атипия имеет ядерные изменения, связанные с реактивными/регенеративными процессами при остром или хроническом воспалении. Клетки увеличены, с единичными ядрышками, могут быть митозы, но без атипических фигур. Воспаление может быть как в уротелии, так и в собственной пластинке.

## Уротелиальная дисплазия

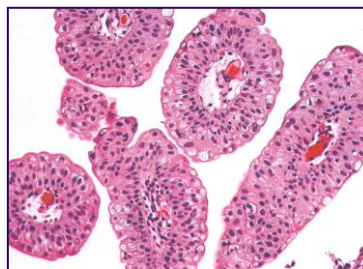


- Уротелиальная дисплазия – плоская уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности, которая имеет значительные цитологические и архитектурные изменения, но не достаточные для карциномы in situ. Присутствуют зонтичные клетки.
- Обнаруживают альтерацию 9 хромосомы и p53.
- Дисплазия прогрессирует до опухоли в 5-19% случаев

Необходимо проводить дифференциальный диагноз с гиперплазией, реактивной атипией. Если атипия при воспалении выражена и есть трудности в определении плоского процесса, то должны отнести его в **уротелиальную атипию неизвестного значения.**

## Уротелиальная папиллома

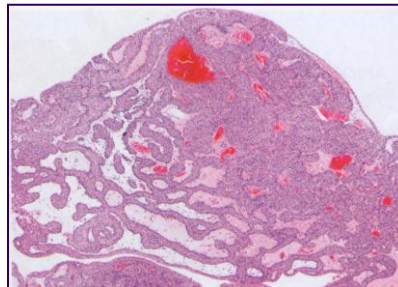
Экзофитная уротелиальная папиллома состоит из тонкой деликатной фиброваскулярной основы, покрытой уротелием, неотличимым от нормального.



- Встречается редко, не более 1-4% от всех опухолей мочевого пузыря, М:Ж 1,9:1, в молодом возрасте, у детей. Локализуется чаще на задней или боковых стенках, устье мочеточников и уретры. Как правило, это единичное образование, рецидивирует редко (8%).
- Образование часто маленькое, иногда может иметь участки инвертированного роста. Иногда папиллома может иметь экстенсивное вовлечение слизистой оболочки – диффузный папилломатоз.
- Это поражение диплоидное, СК20 как в нормальном уротелии, Ki-67 низкий, альтерации p53 нет.

## Инвертированная папиллома

Доброкачественная уротелиальная опухоль с инвертированным характером роста с минимальными проявлениями атипии опухолевых клеток или без нее.



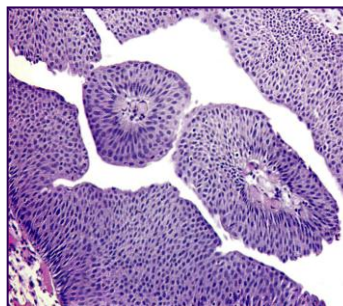
- Описана Paschkis в 1927г., переоткрыта и названа в 1963 Potts и Hirst
- Образование чаще одиночное, менее 1% от всех опухолей мочевого пузыря, М:Ж 4-5:1, возраст от 10 до 94 лет с пиком на 6 и 7 десятилетиях. Этиология неизвестна, как возможные причины могут быть гиперплазия гнезд фон Брунна и хроническое воспаление.
- Наиболее частая локализация – треугольник Лъето. Наиболее частый симптом – гематурия, возможен синдром обструкции.
- Инвертированная папиллома как правило менее 3см, но описаны опухоли до 8 см. Макроскопически опухоль представляет собой полиповидные образования с гладкой поверхностью.
- Микроскопически инвертированная папиллома имеет гладкую поверхность, покрытую нормальным уротелием.. Эндофитные анастомозирующие друг с другом тяжи располагаются в подслизистом слое, но не в мышечной стенке пузыря, не имеют признаков атипии. Описаны трабекулярный и glandулярный подтипы инвертированной папилломы.
- Рецидив редко – менее 1%.

## Папиллярная уротелиальная опухоль низкого злокачественного потенциала

- Это папиллярная уротелиальная опухоль, которая напоминает папиллому, но с увеличенной клеточной пролиферацией в утолщенном нормальном уротелии.
- М:Ж 5:1,
- Сосочки дискретные, тонкие, не слитые, покрыты несколькими слоями (утолщенным слоем) уротелия с минимальными признаками или без признаков атипии. Клеточная плотность увеличена по сравнению с нормой. Базальные клетки выстраиваются в палисад, а поверхностный слой зонтичных клеток отчетлив. Митозы редки и в базальных слоях.

Прогноз хороший. Рецидивы реже, чем при папиллярном раке низкой степени злокачественности, в 35%-47% без прогрессии.

В некоторых работах указывают и на прогрессирование заболевания.

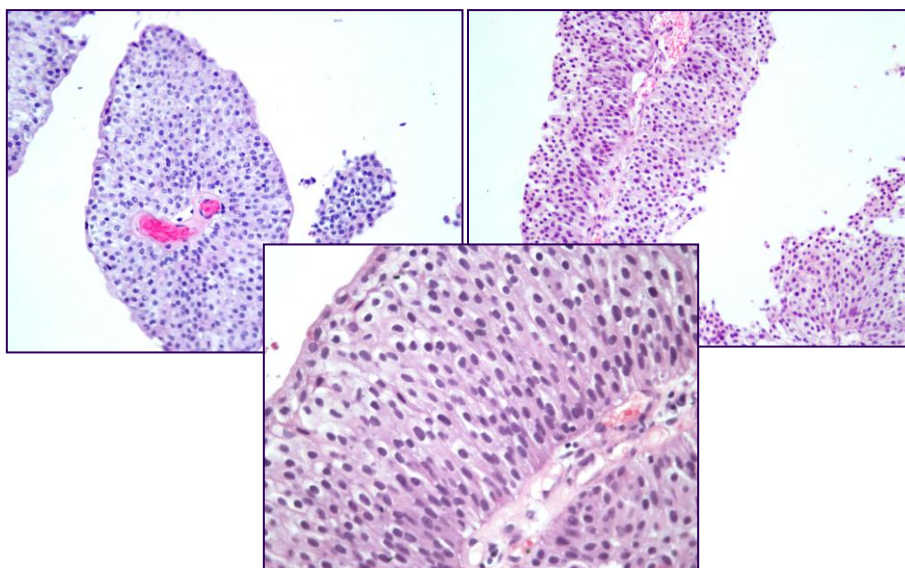




## Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности

- Папиллярная уротелиальная опухоль, с умеренно выраженными признаками архитектурной и цитологической атипии.
- М:Ж 2,9:1, локализация – задняя и латеральные стенки, устья мочеточников – 70% случаев. Единичные опухоли – 78%, две и более – 22%
- Опухоль характеризуется тонкими сосочковыми структурами, которые часто ветвятся, иногда сливаются. В отличие от папиллярной уротелиальной опухоли низкого злокачественного потенциала легко определяются различия в ядерной полярности, размерах, форме, характеру хроматина. Ядрышки могут быть, но не заметны. Митозы нечасты и располагаются в нижнем уровне, чаще базально.
- Прогрессирование к инвазивным формам и смерти от рака менее 5%, но рецидивирование – 48-71%.

## Папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности

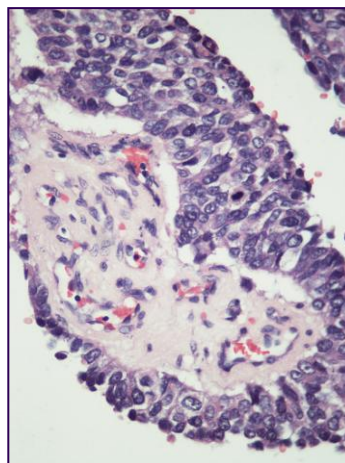


## Генетически нестабильные процессы

- Карцинома in situ
- Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности

## Папиллярный уротелиальный рак высокой степени злокачественности

- Опухоль с выраженными архитектурной и цитологической атипией.
- Сосочковые или узловые солидные массы.
- Сосочки часто сливаются и ветвятся, хотя могут быть и тонкими. Выраженная клеточная атипия – различия в размерах, форме, ядерной полярности, рисунку хроматина. Ядра полиморфные, видны ядрышки, митозы часты, имеются атипические, на всех уровнях, включая поверхностный. Опухоли часто анеуплоидные.
- Патологическая экспрессия CK20, p53 часто позитивен, Ki-67 высокий.



## Гетерогенность опухоли

- Если компоненты высокой степени злокачественности более 5% (10%), то опухоль следует расценивать как карцинома высокой степени
- Смешанные опухоли менее агрессивные, чем чистые карциномы высокой степени злокачественности

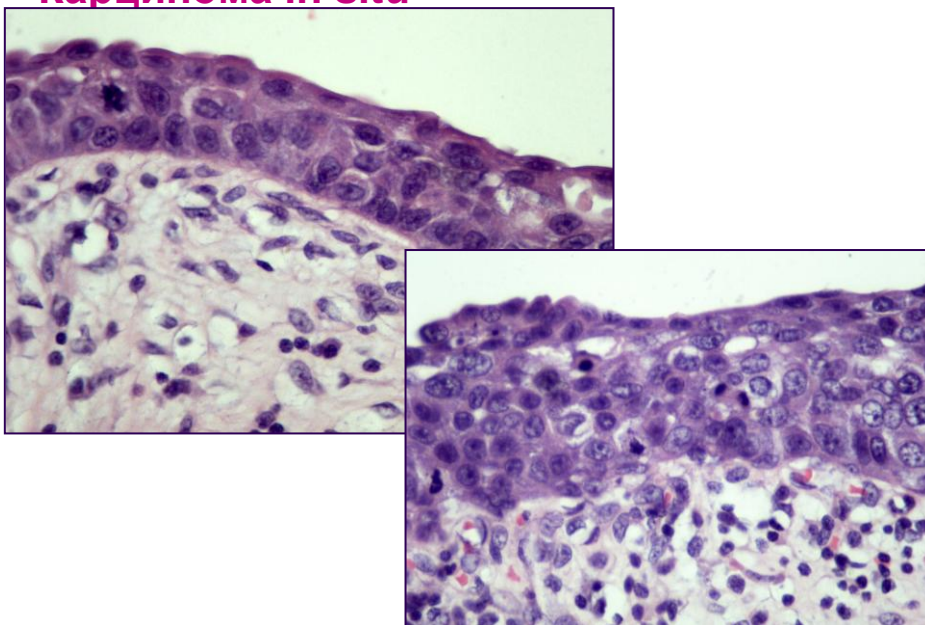
## Папиллярный уротелиальный рак с инвертированным характером роста

- Может быть низкой или высокой степени злокачественности
- Дифференциальный диагноз с инвертированной папилломой и инвазивным раком
- Отсутствует реакция стромы
- Нет мышечной инвазии

## Карцинома in situ

- Карцинома in situ – непапиллярное плоское поражение, в котором покровный уротелий состоит из клеток с выраженной клеточной атипией и признаками злокачественности.
- Выраженная ядерная анаплазия, идентичная папиллярному уротелиальному раку высокой степени злокачественности
- Описал в 1952 г. Melikow
- Вовлечение в процесс часто мультифокальное, или даже диффузное.
- Первично 1-3% от уротелиальных опухолей, но 45-65% инвазивных раков и 7-15% папиллярных опухолей сочетаются с cis.
- Если в мочевом пузыре присутствует карцинома in situ, то в 20-67% вовлечена уретра, в 40% - простатические железы.

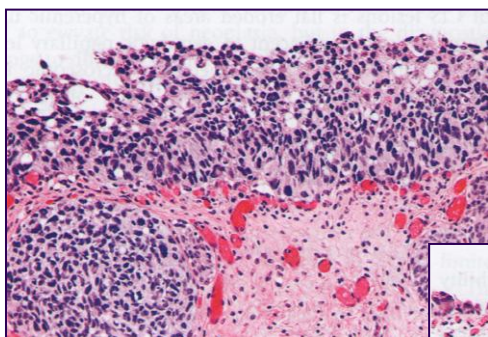
## Карцинома in situ



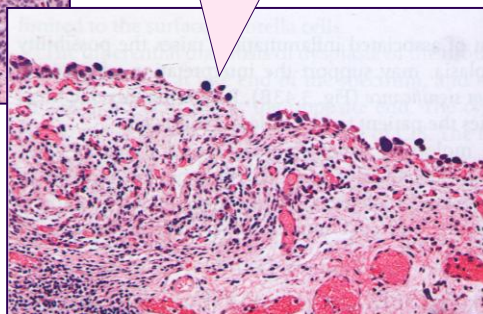
## Карцинома in situ. Варианты.

- Педжетоидный – среди нормального уротелия видны отдельные опухолевые клетки
- «Оголенный цистит» - на поверхности отдельные опухолевые клетки
- Мелкоклеточный вариант
- Крупноклеточный вариант
- Может вовлекать гнезда фон Брунна и *cystitis cystica*
- Характерно патологическая экспрессия CK20, p53

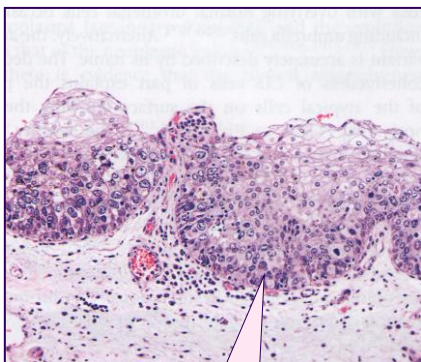
## Карцинома in situ. Варианты.



«Оголенный  
ЦИСТИТ»

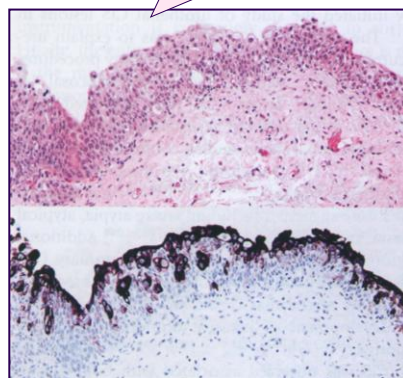


## Карцинома in situ. Варианты.

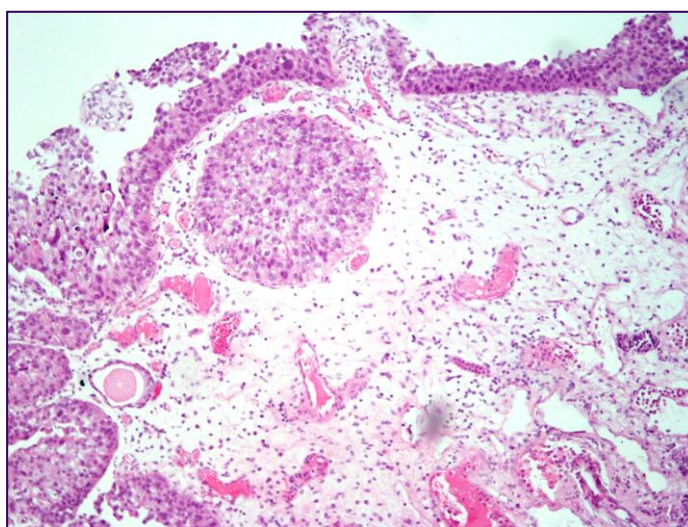


Карцинома in situ в области треугольника

Педжетоидный вариант, СК20



## Карцинома in situ с вовлечением гнезд фон Брунна



	<b>PUNLMP</b>	<b>PUCLG</b>	<b>PUCHG</b>
● Рецидив	до 47%	около 50%	74%
● Прогрессирование	4%	10%	65%
● Смертность	<2%	5%	65%

## Стадия Ta

- Неинвазивный папиллярный рак
- Наиболее важные прогностические факторы:
  - гистологическая градация
  - наличие сопутствующей карциномы in situ

## Распределение T стадий при мышечно-неинвазивном раке

**Ta ~ 70%**

**T1 ~ 20%**

**in situ ~ 10%**

Kees Hendricksen, J.Alfred Witjes, 2007

## Стадия T0

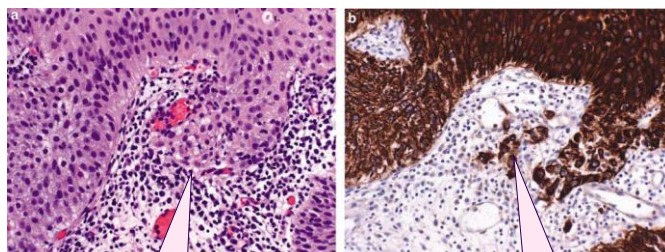
- Состояние, при котором в материале цистэктомии опухоль не определяется после биопсии или ТУР
- Встречается около 10% случаев
- Клинический исход различный, важное значение имеет наличие васкулярной инвазии в материале ТУР
- Метастатические лимфатические узлы при T0 у 3-7% пациентов



## Инвазия в собственную пластинку (лямина проприа) T1 стадия

- Гнезда, кластеры или единичные опухолевые клетки в собственной пластинке
- Часто сопровождается с десмопластической или воспалительной реакцией стромы
- Гнезда инвазивной опухоли в собственной пластинке могут симулировать сосудистую инвазию из-за ретракционного артефакта. Сосудистая инвазия редка при T1 и должна быть доказана при помощи ИГХ (CD31, CD34)
- Может помочь ИГХ-исследование с CK7, особенно при выраженной стромальной или воспалительной реакции

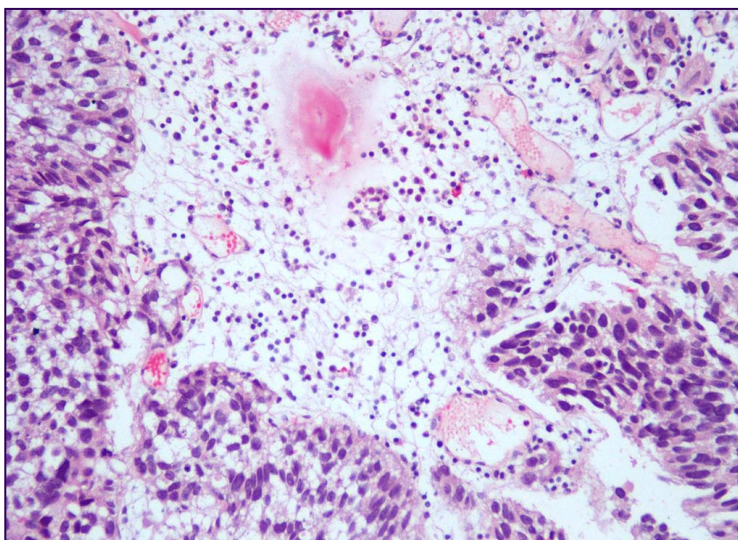
## Микроинвазия в lamina propria



Пальцевидная инвазия

Микрофокус инвазии, выявляемый при ИГХ (СК7)

## Инвазия в lamina propria



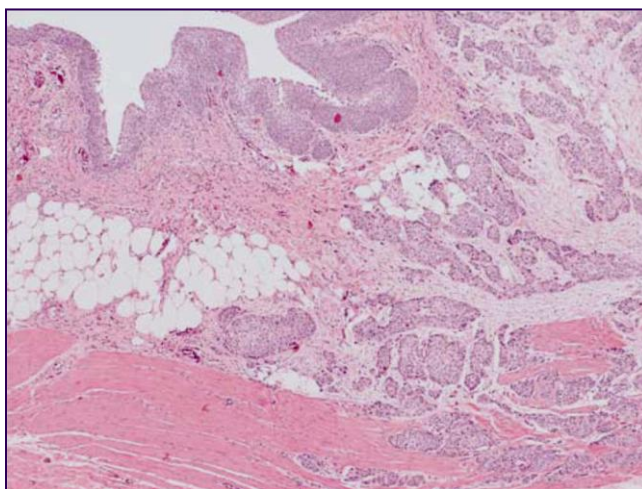
## Подстадии T1

- Подстадии определяют относительно muscularis mucosae, T1a – инвазия без вовлечения muscularis mucosae, T1b – с вовлечением.
- Muscularis mucosae которая выявляется в 15-85% материала ТУР, но в 6% цистэктомий ее не находят. В таком случае за суррогатный маркер принимают крупные сосуды в собственной пластинке. Крайне сложно субстадирование опухолей, локализованных в треугольнике.
- Второй вариант: T1a – глубина инвазии до 1,5мм, T1b – более 1,5мм

## Микроинвазивная карцинома

- Опухоль, инвазирующая собственную пластинку на глубину до 5мм (George Farrow, 1976)
- Опухоль, инвазирующая собственную пластинку на глубину до 2мм (McKenney et al)
- Состоит из не более 20 инвазивных клеток (Lopez-Beltran et al)
- Клиническое значение этой категории оспаривается

## Жировая ткань в собственной пластинке слизистой



- Материал после ТУР должен быть доставлен в лабораторию в отдельных маркированных контейнерах:
- Опухоль
- Основание опухоли
- Края основания

### **Морфологическое заключение по материалу ТУР**

- Папиллярное или плоское поражение
- Степень злокачественности
- Наличие или отсутствие мышечного слоя
- Наличие и глубина инвазии
- Наличие сопутствующей карциномы *in situ*
- Наличие ангиолимфатической инвазии

