

Рекомендації щодо протоколу патогістологічного дослідження біоптатів і зразків трансуретральної резекції раку сечового міхура згідно з оновленнями V видання класифікації ВООЗ (2022)

Н. С. Бондаренко^{ID}*^{A,B,C,D}, О. О. Бондаренко^{ID}^{B,C,E}, М. Ю. Поліон^{ID}^{B,E},
П. О. Гриценко^{ID}^{C,E}, І. С. Шпонька^{ID}^{A,E,F}

Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Рак сечового міхура (PCM) є дев'ятим за поширеністю злоякісним новоутворенням у світі, а захворюваність і смертність від PCM переважає в індустріально розвинених країнах (зокрема у країнах Центральної та Східної Європи) порівняно з загальними показниками у світі. Розроблення стандартизованого структурованого протоколу для патогістологічного дослідження зразків первинної біопсії та трансуретральної резекції (ТУР) сечового міхура, що включає оновлення V видання класифікації ВООЗ пухлин сечовивідних і чоловічих статевих органів (2022), суттєво покращить якість діагностики та вплине на вибір оптимальної траєкторії лікування.

Мета роботи – навести ключові оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура ВООЗ (2022), вивчити стандарти та протоколи патогістологічного дослідження зразків первинної біопсії та ТУР сечового міхура, що застосовують у світовій практиці, а також розробити українську версію протоколу патогістологічного дослідження PCM, що враховуватиме клінічно релевантні аспекти.

Матеріали і методи. Проаналізували відомості наукової літератури з наукометричних баз даних PubMed і Web of Science. Під час пошуку використали ключові слова: bladder cancer, pathology report, grade, stage, histological subtype, WHO 2022.

Результати. Наведено останні оновлення ВООЗ класифікації PCM і запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження зразків після первинної біопсії та ТУР сечового міхура, що розроблений шляхом адаптації чинних міжнародних рекомендацій, виданих Коледжем американських патологів і Міжнародною кооперацією щодо звітності про рак.

Висновки. Адаптація та стандартизація протоколу патогістологічного дослідження первинних біопсій і ТУР сечового міхура суттєво поліпшить якість діагностики, оптимізує вибір терапії та може покласти початок майбутнім розробкам стандартизованих протоколів патогістологічного висновку для пухлин інших локалізацій для широкого використання лікарями-патологами України.

Ключові слова: рак сечового міхура, уротеліальна карцинома, протокол патогістологічного дослідження, стадія, ступінь морфологічного атипізму, гістологічний підтип, біопсія, трансуретральна резекція.

Патологія. 2024.
Т. 21, № 3(62).
С. 259-270

*E-mail:
nina.bondarenko@
dnu.edu.ua

Protocol for pathologic examination of bladder cancer according to the updates of the 5th edition of the WHO classification (2022): biopsy and transurethral resection specimens

N. S. Bondarenko, O. O. Bondarenko, M. Yu. Polion, P. O. Hrytsenko, I. S. Shponka

Bladder cancer (BC) is the ninth most common malignancy in the world, and BC morbidity and mortality prevail in industrialized countries and, in particular, in Central and Eastern Europe compared to global rates. The availability of a standardised structured protocol for pathological examination of primary biopsy and transurethral resection (TURBT) samples of the bladder, including the latest updates to the 5th edition of the WHO classification of urinary and male genital tumours (2022), will significantly improve the quality of diagnosis and influence the choice of the optimal trajectory for further treatment.

The aim of the study is to highlight the key updates of the latest WHO classification of BC (2022), to study the standards and protocols for pathological examination of BC specimens used in world practice, as well as to develop a Ukrainian version of the protocol for pathological examination of BC, which will include clinically relevant aspects.

Materials and methods. Analysis of literature in PubMed and Web of Science databases using the keywords: bladder cancer, pathology report, grade, stage, histological subtype, biopsy, TURBT, WHO 2022.

Results. The review highlights the latest updates of the WHO classification of BC cancer and proposes standardized pathology protocol for specimens after primary biopsy/TURBT, developed by adapting existing international recommendations of the College of American Pathologists and the International Collaboration on Cancer Reporting.

Conclusions. Adaptation and standardization of the pathological examination protocol for BC will significantly improve the quality of diagnosis, improve the choice of appropriate therapy and may pave the way for the future development of standardized pathological examination protocols for tumors of other localizations for their widespread use by pathologists in Ukraine.

Keywords: bladder cancer, urothelial carcinoma, standardized pathologic examination protocol, stage, grade, histologic subtype, biopsy, TURBT.

Pathologia.
2024;21(3):259-270

Рак сечового міхура (PCM) є дев'ятим за поширеністю злоякісним новоутворенням у світі, показник захворюваності становить 614 298 випадків у 2022 році, згідно з даними Міжнародного агентства дослідження раку при ВООЗ. Захворюваність і смертність від PCM переважають в індустріально розвинених країнах (зокрема у країнах Центральної та Східної Європи) порівняно з загальними показниками у світі [1]. За даними Українського канцер-реєстру, загальна кількість зареєстрованих випадків захворювання на PCM у 2022 році становила 3438 (серед хворих переважна більшість – чоловіки, $n = 2824$); загальна кількість померлих – 1126 випадків (з-поміж них 953 чоловіки). Зауважимо, що, за даними статистики, не прожили одного року з числа виявлених у 2022 році 17,6 % хворих. Кількість зареєстрованих випадків захворювання на PCM у Дніпропетровській області у 2022 році становила 322 (із них 253 чоловіки), і це один із найбільших показників в Україні (більше тільки у Львівській області – 324 випадки). Загальна кількість померлих у Дніпропетровській області від PCM у 2022 році становила 132 випадки (з-поміж них 108 чоловіків). Не прожили одного року з числа виявлених у 2022 році 19,6 % людей, і це на 2 % більше за загальнонаціональний показник [2].

Переважає більшість випадків PCM – уротеліальна карцинома (УК), яку через принципово різний підхід до лікування залежно від наявності інвазії у м'язову оболонку сечового міхура (СМ) категоризують на нем'язовоінвазивний PCM (non-muscle-invasive bladder cancer, NMIBC) та м'язовоінвазивний PCM (muscle-invasive bladder cancer, MIBC) [3,4]. Проте в останні роки класифікація PCM зазнала суттєвих змін. Поштовхом до таких змін стали масштабні молекулярно-генетичні дослідження м'язовоінвазивного PCM, що дали підстави для спроби геномного, транскриптомного та протеомного профілювання пухлин СМ, щоб стратифікувати прогноз і відповідь на лікування [5,6,7,8,9]. Нещодавне V видання класифікації пухлин сечовивідних і чоловічих статевих органів (2022) ВООЗ врахувало молекулярно-генетичні та патогістологічні результати досліджень PCM [10].

Окремої уваги потребує питання щодо стандартизації протоколу патогістологічного дослідження (ПГД) для PCM, враховуючи оновлені рекомендації від ВООЗ і дані світової практики. Цей протокол має акумулювати клініко-патологічно важливу інформацію для наступного фахового патогістологічного висновку (ПГВ) [11]. Такі чек-листи для ПГД вже давно застосовують у світовій практиці, розроблені такими провідними організаціями експертів, як Королівський коледж патологів (Велика Британія; Royal College of Pathologists, RCPATH) [12], Коледж американських патологоанатомів (США; College of American Pathologists, CAP) [13] та Королівський австралійський коледж патологів (Royal Australasian College of Pathologists, RCPA) [14]. У 2011 році CAP, RCPATH, RCPA та Канадська асоціація патологів (Canadian Association of Pathologists, CAP-ACP) разом із Канадським партнерством для боротьби проти раку (Canadian Partnership Against Cancer) об'єдналися в Міжнародну кооперацію щодо звітності про рак (International Collaboration on

Cancer Reporting, ICCR) та розробили структуровані протоколи ПГД (datasets) для новоутворень різних локалізацій, у тому числі СМ [15,16].

Мета роботи

Навести ключові оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура ВООЗ (2022), вивчити стандарти та протоколи патогістологічного дослідження зразків первинної біопсії та трансуретральної резекції (ТУР) сечового міхура, що застосовують у світовій практиці, а також розробити українську версію протоколу патогістологічного дослідження PCM, що враховуватиме клінічно релевантні аспекти.

Матеріали і методи дослідження

У тісній кооперації патологів та онкоурологів проаналізували відомості наукової літератури, що індексується в наукометричних базах PubMed і Web of Science. Особливу увагу зосередили на вивченні особливостей і оновлень щодо стадіювання PCM, визначенні ступеня морфологічного атипізму пухлини, гістологічним підтипам уротеліальних пухлин сечовивідного тракту.

Протокол ПГД уротеліальних пухлин СМ розробляли відповідно до оновлень V видання ВООЗ класифікації пухлин сечовивідних і чоловічих статевих органів. Для стандартизації рекомендованих протоколів ПГД для патологів-практиків України також використали чек-листи Коледжу американських патологів (CAP, 2023) та рекомендації від Міжнародної кооперації щодо звітності про рак (ICCR, 2018) [15,17].

Неуротеліальні, нейроендокринні, мезенхімальні та інші неопластичні категорії СМ не включені до цього аналізу фахової літератури.

Результати

Вивчивши чек-листи Коледжу американських патологів (CAP, 2023), рекомендації від Міжнародної кооперації щодо звітності про рак (ICCR, 2018) та останні оновлення V видання ВООЗ класифікації пухлин сечовивідних і чоловічих статевих органів, проаналізували, переклали й адаптували протокол патогістологічного дослідження зразків біопсії та ТУР СМ (табл. 1).

Особливості української адаптації європейських і світових протоколів патогістологічного дослідження. Зауважимо, що під час перекладу міжнародних класифікацій українською мовою різні автори інколи використовують різні назви одних і тих самих процесів і явищ: диференціація або диференціювання, гландулярний або залозистий, вільозний або ворсинчастий, сквамозний або плоскоклітинний тощо.

Особливу увагу привертає переклад такого важливого предиктивно-прогностичного показника, як «grade», оскільки його інтерпретація українською мовою варіює: «гістологічна градація», «ступінь диференціювання» або «ступінь злоякісності» тощо. На нашу думку, найбільш відповідним є термін «ступінь морфологічного атипізму», але таке визначення є дещо лексично обтяженим. Тому вважаємо за доцільне рекомендувати використання оригінального терміну

Таблиця 1. Протокол дослідження зразків біопсії та трансуретральної резекції пухлини пацієнтів із раком сечового міхура

<p>Клінічні дані</p> <p>Попередня історія захворювань сечовидільних шляхів – Немає попередньої історії – Невідомо – Зазначте деталі, включаючи з локалізацію:</p> <p>Попередня терапія – Не застосовувалась – Невідомо – Вид наданої терапії:</p> <p>Цистоскопічна характеристика – Папілярна будова – Поліпозна будова – Червона еритематозна ділянка – Норма – Невідомо – Інше:</p> <p>Інша клінічна інформація:</p>	<p>Гістологічний тип, згідно з ВООЗ 2022</p> <p>УРАХАЛЬНІ ТА ДИВЕРТИКУЛЯРНІ НОВОУТВОРЕННЯ – Урахальна карцинома – Дивертикулярна карцинома</p> <p>ПУХЛИНИ МЮЛЛЕРОВОГО ТИПУ – Світлоклітинна аденокарцинома – Ендометріодна карцинома</p> <p>НЕЙРОЕНДОКРИННІ НОВОУТВОРЕННЯ – Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома – Великоклітинна нейроендокринна карцинома – Добре диференційована нейроендокринна пухлина – Інший гістологічний тип (специфікуйте) – Карцинома, тип якої не визначається</p> <p>Визначте відсоток гістологічного підтипу та наявної дивергентної диференціації (100% у сумі) – Інвазивна уротеліальна карцинома (звичайна): _____ % – Мікропапілярна уротеліальна карцинома: _____ % – Гніздова уротеліальна карцинома: _____ % – Великогніздова уротеліальна карцинома: _____ % – Тубулярна та мікрокістозна уротеліальна карцинома: _____ % – Лімфоєпітеліомоподібна уротеліальна карцинома: _____ % – Плазмोцитозна уротеліальна карцинома: _____ % – Саркоматоїдна уротеліальна карцинома: _____ % – Гігантоклітинна уротеліальна карцинома: _____ % – Уротеліальна карцинома, багата на ліпіди: _____ % – Уротеліальна карцинома, багата на глікоген: _____ % – Низькодиференційована уротеліальна карцинома: _____ % – Плоскоклітинна диференціація: _____ % – Залозиста диференціація: _____ % – Трофобластична диференціація: _____ % – Молперівська диференціація: _____ % – Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома: _____ % – Крупноклітинна нейроендокринна карцинома: _____ % – Інше (специфікуйте): _____ %</p> <p>Гістологічний тип, коментар: _____</p>
<p>Локалізація – Ниркові миски – Сечоводи – Сечовий міхур, специфікуйте місце:</p> <p>– Простата/простатична уретра – Уретра, специфікуйте місце:</p> <p>– Інше:</p>	<p>Неінвазивна карцинома – Не ідентифікується – Не визначається – <i>Carcinoma in situ</i>: Фокальна Мультифокальна – Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома – Інше:</p>
<p>Вид оперативного втручання – Трансуретральна резекція (ТУР) – Біопсія – Невідомо – Інше:</p>	<p>Ступінь морфологічної атипії (Grade)</p> <p>Для уротеліальних карцином, гістологічних підтипів або дивергентної диференціації – Низького ступеня (Low grade) – Високого ступеня (High grade)</p> <p>Для плоскоклітинної карциноми або аденокарциноми – G1, добре диференційована – G2, помірно диференційована – G3, низько диференційована – Gx, не може бути визначена</p> <p>Інше: – Не може бути оцінена – Не застосовується</p>
<p>Гістологічний тип, згідно ВООЗ 2022</p> <p>УРОТЕЛІАЛЬНЕ НОВОУТВОРЕННЯ – Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома – Уротеліальна карцинома <i>in situ</i> – Інвазивна уротеліальна карцинома (звичайна) – Мікропапілярна уротеліальна карцинома – Гніздова уротеліальна карцинома – Великогніздова уротеліальна карцинома – Тубулярна та мікрокістозна уротеліальна карцинома – Лімфоєпітеліомоподібна уротеліальна карцинома – Плазмоцитозна уротеліальна карцинома – Гігантоклітинна уротеліальна карцинома – Уротеліальна карцинома, багата на ліпіди – Світлоклітинна уротеліальна карцинома (багата на глікоген) – Саркоматоїдна уротеліальна карцинома – Низькодиференційована уротеліальна карцинома – Уротеліальна карцинома з плоскоклітинною диференціацією – Уротеліальна карцинома з залозистою диференціацією – Уротеліальна карцинома з трофобластичною диференціацією – Уротеліальна карцинома з Молперівської диференціацією</p> <p>ПЛОСКОКЛІТИННЕ НОВОУТВОРЕННЯ – Плоскоклітинна карцинома – Веррукозна карцинома – Плоскоклітинна карцинома <i>in situ</i></p> <p>ЗАЛОЗИСТІ НОВОУТВОРЕННЯ – Аденокарцинома, NOS – Аденокарцинома, кишкова – Аденокарцинома, муцинозна – Аденокарцинома, змішана – Аденокарцинома, перстнеподібноклітинна – Аденокарцинома <i>in situ</i></p>	<p>Конфігурація пухлини (оберіть всі, що виявлені) – Папілярна – Солідна / вузол – Пласка – З виражуванням – Не може бути визначена – Інше, специфікуйте: _____</p>
<p>Статус м'язової оболонки – Є – Немає/не надана</p>	<p>Асоційовані епітеліальні зміни – Не ідентифікуються – Уротеліальна папілома – Інвертована уротеліальна папілома – Папілярне уротеліальне новоутворення з низьким злоякісним потенціалом (PUNLMP) – Уротеліальна дисплазія – Не може бути визначено – Інше:</p>
<p>Ступінь інвазії – Не може бути оцінена – Неінвазивна папілярна карцинома – Пласка <i>carcinoma in situ</i> – Пухлинна інвазія субепітеліальної сполучної тканини (<i>lamina propria</i>) – Пухлинна інвазія м'язової оболонки (<i>muscularis propria</i>) – Пухлинна інвазія простатичної уретри, простатичних протоків та ацинусів без інвазії простатичної стромі – Пухлинна інвазія простатичної стромі – Пухлинна інвазія ниркової паренхіми / стромі – Пухлинна інвазія періуретрального м'яза – Пухлинна інвазія у <i>corpus spongiosum</i> – Пухлинна інвазія у <i>corpus cavernosum</i> – Інше, специфікуйте: _____</p>	<p>Додаткові дані (оберіть, якщо є) – Запалення / ренеративні зміни – Зміни, пов'язані з терапією:</p> <p>– Артефакт припикання (Cautery artefact) – Cystitis cystica et glandularis – Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія – Кишкова метаплазія – Інше, специфікуйте: _____</p>
<p>Градація T1 стадії – Глибина інвазії _____ мм та/або – Загальний максимальний розмір інвазії пухлини _____ мм та/або – Поверхнева інвазія <i>muscularis mucosae</i> – Інвазія глибоко залучає <i>muscularis mucosae</i></p>	<p>Лімфатична і/та васкулярна інвазія – Немає – Є – Не може бути оцінена</p>

Таблиця 2. Лікування нем'язовоінвазивного раку СМ (Ta, Tis, T1) [31]

Групи ризику за рекомендаціями Американської урологічної асоціації щодо прогнозу РСМ		
Низький	Проміжний	Високий
<ul style="list-style-type: none"> – Солітарні пухлини Ta \leq 3 см* (LG); – Папілярне уротеліальне новоутворення з низьким злостьюним потенціалом (PUNLMP) 	<ul style="list-style-type: none"> – Пухлини, що рецидивують впродовж 1 року, Ta (LG); – Солітарні пухлини Ta > 3 см (LG); – Ta (LG), мультифокальні; – Солітарні пухлини Ta \leq 3 см (HG); – T1 (LG) 	<ul style="list-style-type: none"> – T1 (HG) – Будь-яка Ta (HG), що рецидивує; – HG Ta > 3 см або мультифокальні; – Будь-який CIS; – Будь-які БЦЖ резистентні HG пухлини; – Будь-які пухлини з наявним гістологічним підтипом; – Будь-які пухлини з лімфоваскулярною інвазією; – Будь-які HG-пухлини з залученням простатичної уретри
Прогноз		
<ul style="list-style-type: none"> – 5-річна виживаність без рецидивів – 43 %; – 5-річна виживаність без прогресії – 93 % 	<ul style="list-style-type: none"> – 5-річна виживаність без рецидивів – 33 %; – 5-річна виживаність без прогресії – 74 % 	<ul style="list-style-type: none"> – 5-річна виживаність без рецидивів – 23 %; – 5-річна виживаність без прогресії – 54 %
Лікування першої лінії		
<ul style="list-style-type: none"> – ТУР; – Посилена цистоскопія**; – Одиначна періопераційна доза хіміотерапії впродовж 24 годин; – Не застосовувати ад'ювантну інтравезикулярну терапію; – Фульгурація*** малих ушкоджень 	<ul style="list-style-type: none"> – ТУР; – Посилена цистоскопія**; – Повторне встановлення діагнозу шляхом ТУР для T1 пухлини через 4–6 тижнів; – Одиначна періопераційна доза хіміотерапії впродовж 24 годин; – Розгляд індукції внутрішньовезикулярної терапії (хіміє- або БЦЖ); – Збереження БЦЖ або хіміотерапії впродовж 1 року при відповіді на лікування 	<ul style="list-style-type: none"> – ТУР; – Посилена цистоскопія**; – Повторне встановлення діагнозу шляхом ТУР для Ta (HG) пухлини через 4–6 тижнів; – Повторне встановлення діагнозу шляхом ТУР для T1 пухлини через 4–6 тижнів; – Індукція БЦЖ-терапії; – Збереження БЦЖ впродовж 3 років у разі відповіді на лікування
Альтернативне лікування (скорочено)		
Спостереження		
<ul style="list-style-type: none"> – Цистоскопія через 3–4, 6–9 місяців та щорічно протягом 5 років 	<ul style="list-style-type: none"> – Цистоскопія з цитологією через 3–4 місяці, потім кожні 3–6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6–12 місяців протягом 2 років, потім щороку; – Візуалізація верхніх сечовивідних шляхів кожні 1–2 роки; – Біомаркери сечі можуть оцінити відповідь на БЦЖ або вирішити неоднозначну цитологію 	<ul style="list-style-type: none"> – Цистоскопія з цитологією через 3–4 місяці, потім кожні 3–4 місяці протягом 2 років, потім кожні 6 місяців протягом 2 років, потім щороку; – Візуалізація верхніх сечовивідних шляхів кожні 1–2 роки; – Біомаркери сечі можуть оцінити відповідь на БЦЖ або вирішити неоднозначну цитологію

«grade», що є зрозумілим обом учасникам діагностичного процесу – і патологам, й онкологам. Загальна тенденція до переходу на двоступеневу систему градації злостьюних новоутворень, зокрема і для РСМ, а саме розрізнення високого та низького ступенів, також спонукає до вживання оригінальних зрозумілих і лаконічних термінів: low grade (LG) та high grade (HG).

Отже, окреслена проблематика визначає доцільність обговорення й узгодження міжнародних перекладів фахових рекомендацій, консенсусів і класифікацій широким колом спеціалістів для формування уніфікованих національних відповідників.

Міждисциплінарна / міжпрофільна взаємодія: комунікація між урологами та патологами. Анамнез захворювання (включаючи інформацію про лікування, яке пацієнт отримав), наданий лікарем-урологом, є важливим у практиці патолога для інтерпретації зразків СМ, оскільки ця інформація впливає на діагностичний процес, трактування даних, а отже і терапевтичну стратегію [18, 19, 20]. Результати цистоскопічної візуалізації містять корисну інформацію про характер і ступінь ураження СМ у біопатії та зразках ТУР. Нещодавні хірургічні втручання на органах сечовивідної системи, інфекції або непрохідність можуть впливати на інтерпретацію біопсій, взятих у пацієнтів з гематурією. Діагностично значущими є будь-які новоутворення, діагностовані раніше, включаючи гістологічний підтип, первинну локалізацію та grade. Пацієнти з уротеліальним новоутворенням в анамнезі мають вищий ризик уротеліальних пухлин у всьому сечовивідному тракту.

Крім того, важливо зазначати попередньо призначену терапію, вказуючи деталі (системна або внутріш-

ньоміхурова хіміотерапія, імунотерапія, променева терапія тощо), оскільки вона може призводити до морфологічних змін, які будуть хибно інтерпретовані патологом і можуть стати причиною помилкового діагнозу [21, 22]. Так, променева терапія (СМ або прилеглих органів) може спричинити псевдокарциноматозну гіперплазію, яку можна хибно діагностувати як інвазивну карциному [23, 24]. Нефрогенну аденому можна побачити після біопсії або ТУР, і вона може імітувати рецидив пухлини клінічно та патогістологічно. Крім того, наявність даних анамнезу про інші карциноми, як-от аденокарциному простати, колоректальну аденокарциному, плоскоклітинний рак шийки матки тощо, також можуть значно допомогти під час інтерпретації зразків біопсії / ТУР. Наголосимо, що повторну ТУР зазвичай виконують після первинної пухлини Ta або T1 (HG), й відомості про цю процедуру важливі для зіставлення поточних результатів із попередніми даними ТУР [15].

Обов'язкова інформація, яку має надати лікар-уролог, – про локалізацію пухлини та вид оперативного втручання. Обраний метод резекції пухлини залежить від її розміру, розташування та досвіду хірурга. Так, повна резекція одним шматком, виконана *en-bloc* (біполярна або лазерна), необхідна для досягнення хорошого прогнозу, оскільки дає змогу отримати зразок вищої якості, покращити точність патологічного стадіювання та забезпечити повноту резекції, а також потенційно знизити ризик рецидиву захворювання та поширення пухлини [25, 26]. При цьому розмір пухлини, можливий для вилучення *en-bloc*, обмежений доступним ендоскопічним обладнанням, а технічний

успіх знижується, якщо розмір пухлини становить понад 3 см [27]. Звичайна ТУР по фракціях (окремо резекція екзофітної частини пухлини, підлеглої стінки СМ та країв зони резекції) дає достатньо інформації про вертикальну та горизонтальну поширеність пухлини [28]. Багатоцентрове дослідження, де порівнювали *en-bloc* резекцію та звичайну ТУР для оцінювання наявності м'язової оболонки (*muscularis propria*) у резекційних зразках як маркера якості виконаної резекції, показало значно більшу частоту наявності м'язів детрузора у зразках для ПГД при резекції методом *en-bloc* порівняно зі звичайним ТУР (80,7 % проти 71,1 % відповідно) [29].

Коректність діагнозу, що встановлює лікар-патолог, залежить від вичерпності наданих урологом анамнестичних даних, а наступні кроки під час визначення траєкторії лікування пацієнта, який перебуває під спостереженням у лікаря-уролога, та наступний прогноз залежать від повноти та фаховості ПГВ. Так, стратифікація груп ризику за рекомендаціями Американської урологічної асоціації для вибору оптимального методу лікування для пацієнтів із нем'язовоінвазивним РСМ суттєво залежить від таких патогістологічних параметрів, як розмір пухлини (≤ 3 см), наявність множинного пухлинного росту (мультифокальність) та інвазії у власну пластинку слизової (pTa vs pT1), grade, наявність гістологічного підтипу у складі пухлини або супутньої карциноми *in situ* (CIS), лімфоваскулярної інвазії, залученості простатичної уретри та попередньої частоти рецидивів [30]. Відповідно, прогноз (п'ятирічна виживаність без рецидивів та прогресії), вибір першочергового лікування, а також економічне навантаження, спричинене активністю / кратністю планованих цистоскопій для диспансерного нагляду визначається саме на етапі ПГД (табл. 2).

Слід додати, що для полегшення визначення групи ризику пацієнта в повсякденній клінічній практиці розробили та використовують веб-додатки (www.nmibc.net), iOS та Android застосунки.

Гістологічний тип, підтип і дивергентна диференціація. Переважна більшість (понад 95 %) карцином СМ мають уротеліальне походження [32]. Згідно з настановами ВООЗ [10], наявність будь-якого уротеліального компонента (папілярного, інвазивного або плоского pTis) у складі злоякісного новоутворення є критерієм для діагнозу УК. Втім, лише ті злоякісні новоутворення, що представлені «чистою» плоскоклітинною карциномою, аденокарциномою або карциномою Мюллера, слід визначати як такі.

У таблиці 3 наведено останню класифікацію пухлин уротеліального тракту за ВООЗ (2022), що включає також доброякісні епітеліальні пухлини, оскільки в одного пацієнта у СМ можна виявили спектр диференціації – від доброякісних до злоякісних пухлин або одночасно, або протягом клінічного перебігу захворювання. Зауважимо, що з оновленої класифікації ВООЗ виключено найменування «Уротеліальна проліферація з невизначеним злоякісним потенціалом» та «Уротеліальна дисплазія» як окремі нозології через погану / низьку відтворюваність діагнозу патологами [10].

Коли йдеться про ступінь морфологічного атипізму (grade), то неінвазивні та інвазивні ураження класифі-

Таблиця 3. Класифікація пухлин уротеліального тракту за ВООЗ (2022)

ICD-O-3.2	ВООЗ класифікація пухлин уротеліального тракту
Уротеліальні пухлини	
Неінвазивні уротеліальні новоутворення	
8120/0	Уротеліальна папілома
8121/1	Інвертована уротеліальна папілома
8130/1 8130/1	Папілярне уротеліальне новоутворення з низьким злоякісним потенціалом; Інвертоване папілярне уротеліальне новоутворення з низьким злоякісним потенціалом
8130/2 8130/2	Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома, low grade; Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома з інвертованим патерном росту, low grade
8130/2 8130/2	Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома, high grade; Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома з інвертованим патерном росту, high grade
8120/2	Уротеліальна карцинома <i>in situ</i>
Інвазивні уротеліальні новоутворення	
8120/3	Звичайна уротеліальна карцинома (чиста уротеліальна карцинома)
Уротеліальна карцинома з дивергентною диференціацією	
8120/3	Уротеліальна карцинома з плоскоклітинною диференціацією
8120/3	Уротеліальна карцинома з залозистою диференціацією
8120/3	Уротеліальна карцинома з трофобластичною диференціацією
8310/3	Уротеліальна карцинома з мюллерівською диференціацією (світлоклітинна аденокарцинома)
Гістологічний підтип уротеліальної карциноми	
8120/3	Гніздова уротеліальна карцинома
8120/3	Великогніздова уротеліальна карцинома
8120/3	Тубулярна та мікрокістозна уротеліальна карцинома
8131/3	Мікропапілярна уротеліальна карцинома
8082/3	Лімфоепітеліомоподібна уротеліальна карцинома
8122/3	Плазмоцитоїдна уротеліальна карцинома
8031/3	Гігантоклітинна уротеліальна карцинома
8120/3	Уротеліальна карцинома, багата на ліпіди
8120/3	Світлоклітинна (багата на глікоген) уротеліальна карцинома
8120/3	Саркоматоїдна уротеліальна карцинома
8020/3	Низькодиференційована уротеліальна карцинома
Плоскоклітинні новоутворення	
8052/0	Плоскоклітинна папілома
8051/3	Веррукозна карцинома
8070/3	Плоскоклітинна карцинома
Залозисті новоутворення	
Аденоми	
8261/0	Ворсинчаста аденома
8211/0	Тубулярна аденома
8263/0	Тубуловорсинчаста аденома
Аденокарциноми	
8140/3	Аденокарцинома, NOS
8144/3	Кишкова
8480/3	Муцинозна
8323/3	Змішана
8490/3	Перстнеподібноклітинна
8140/2	Аденокарцинома <i>in situ</i>
Урахальні та дивертикулярні новоутворення	
8010/3	Урахальна карцинома
8120/3	Дивертикулярна карцинома (інвазивна уротеліальна карцинома)
Пухлини Мюллерового типу	
8310/3	Світлоклітинна аденокарцинома
8380/3	Ендометріоїдна карцинома
Уретральні новоутворення	
<i>Карциноми додаткових залоз уретри</i>	
8140/3	Карцинома залоз Літтре
8140/3	Карцинома залоз Скіна
8140/3	Карцинома залоз Купера

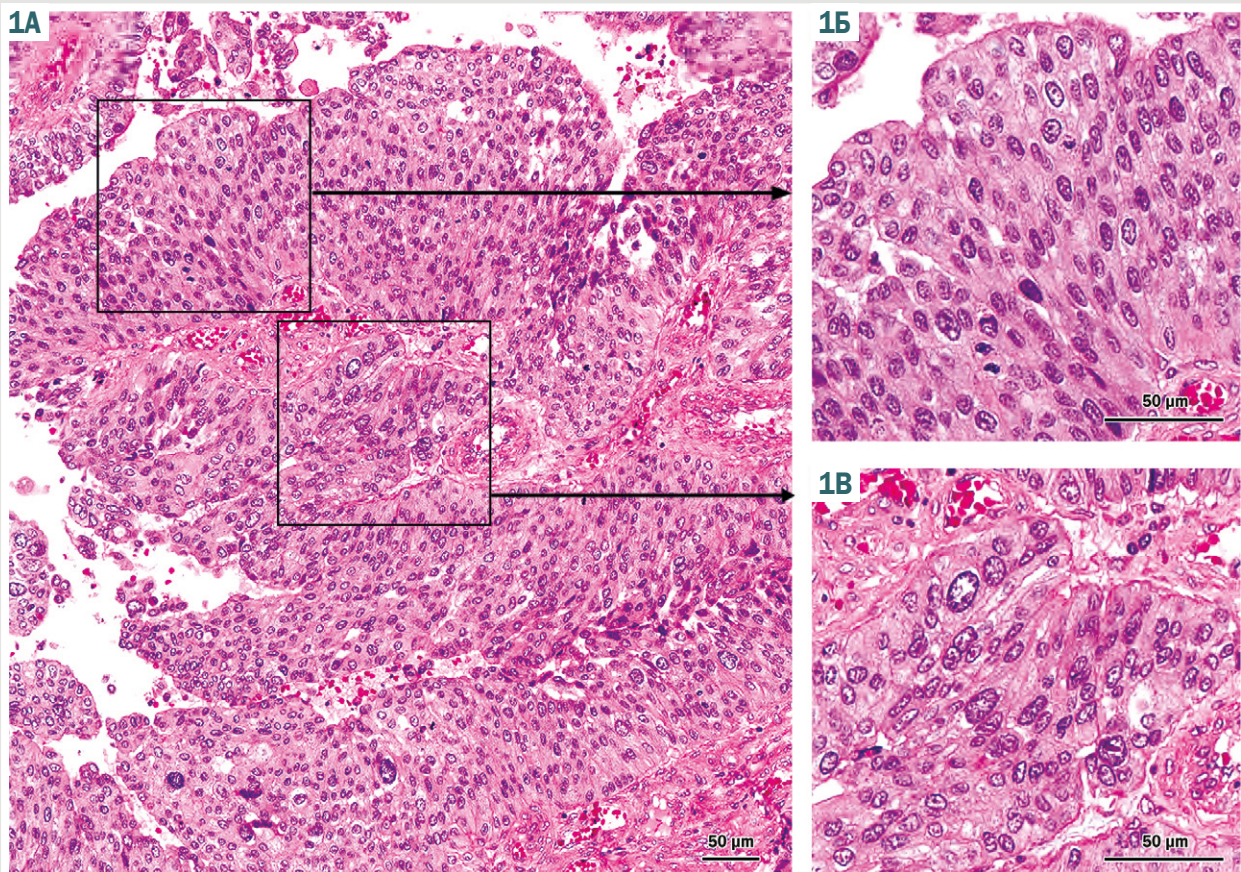


Рис. 1. А: Неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома зі змішаним ступенем морфологічного атипізму. **Б:** Компонент low grade характеризується легкою та помірною цитологічною атипією. **В:** Компонент high grade має цитологічну атипію високого ступеня.

кують окремо. Крім того, серед неінвазивних ушкоджень уротелію також розрізняють плоскі інтраепітеліальні ураження (CIS) та папілярні. Згідно з даними, що наведені в *таблиці 1*, є істотні відмінності за ризиком прогресування до інвазивної карциноми та смерті від РСМ між папілярною неінвазивною УК LG та HG. Актуальною також є гетерогенність ступеня морфологічного атипізму, що визначають у третині неінвазивних папілярних УК. Останні оновлення ВООЗ (2022) пропонують встановлювати HG, якщо компонент високого ступеня визначений $\geq 5\%$. Якщо пухлина з $< 5\%$ високого ступеня, слід надати описовий висновок: «LG з менше ніж 5 % компонента HG» (*рис. 1*).

Оновлена ВООЗ класифікація (2022) пухлин уротеліального тракту визначає кілька підтипів і дивергентних диференціацій інвазивної УК (*рис. 2*). Наголосимо на термінологічних змінах в редакції класифікації. Так, термін гістологічний «підтип» УК замінив попередньо вживаний «варіант» для визначення різних клінічних і морфологічних категорій у межах типу пухлини. Термін «варіант» тепер радше зарезервовано для геномних, ніж морфологічних альтерацій. ВООЗ декларує також, що окрема УК (новоутворення) може характеризуватися комплексом класичної уротеліальної морфології, гістологічних підтипів та осередків дивергентної диференціації. При цьому перелік і спробу обрахунку окремих компонентів рекомендовано додавати у ПГВ

(*табл. 2*), оскільки різні підтипи інвазивної УК мають потенційне прогностичне значення з погляду лікувальної тактики та стратифікації ризику рТ1 УК (високий ризик, *табл. 1*). Звісно, важливо розуміти, що оцінювання вмісту (%) гістологічного підтипу у ТУР-зразках є обмеженим через недостатню кількість матеріалу. Крім того, в огляді фахової літератури, що виконаний EAU (2019), підсумовано: дані щодо прогнозу та лікування УК з різними гістологічними підтипами є незрілими, гетерогенними та такими, що потребують валідації на більших незалежних вибірках, а отже пацієнтам з м'язовоінвазивним РСМ треба виконувати радикальну цистектомію. В оновлених настановах EAU (2024) лікування звичайної («чистої») м'язовоінвазивної УК не відрізняється від інших гістологічних підтипів [4,33].

Говорячи про особливості УК із дивергентною диференціацією, слід виділити УК із плоскоклітинною диференціацією, що є найпоширенішим гістологічним патерном – його виявляють у 30–40 % пухлин [34,35]. Діагностика зазвичай не викликає труднощів. Крім того, цей вид пухлин експресує CK5/6 і CK5/14 [36]. УК із залозистою диференціацією є другим за поширеністю варіантом дивергентної диференціації, що характеризується формуванням істинних залоз, його виявляють у майже 18 % інвазивних УК [34]. У нещодавніх дослідженнях показано: наявність залозистої диференціації у Т1-пухлинах спричиняє

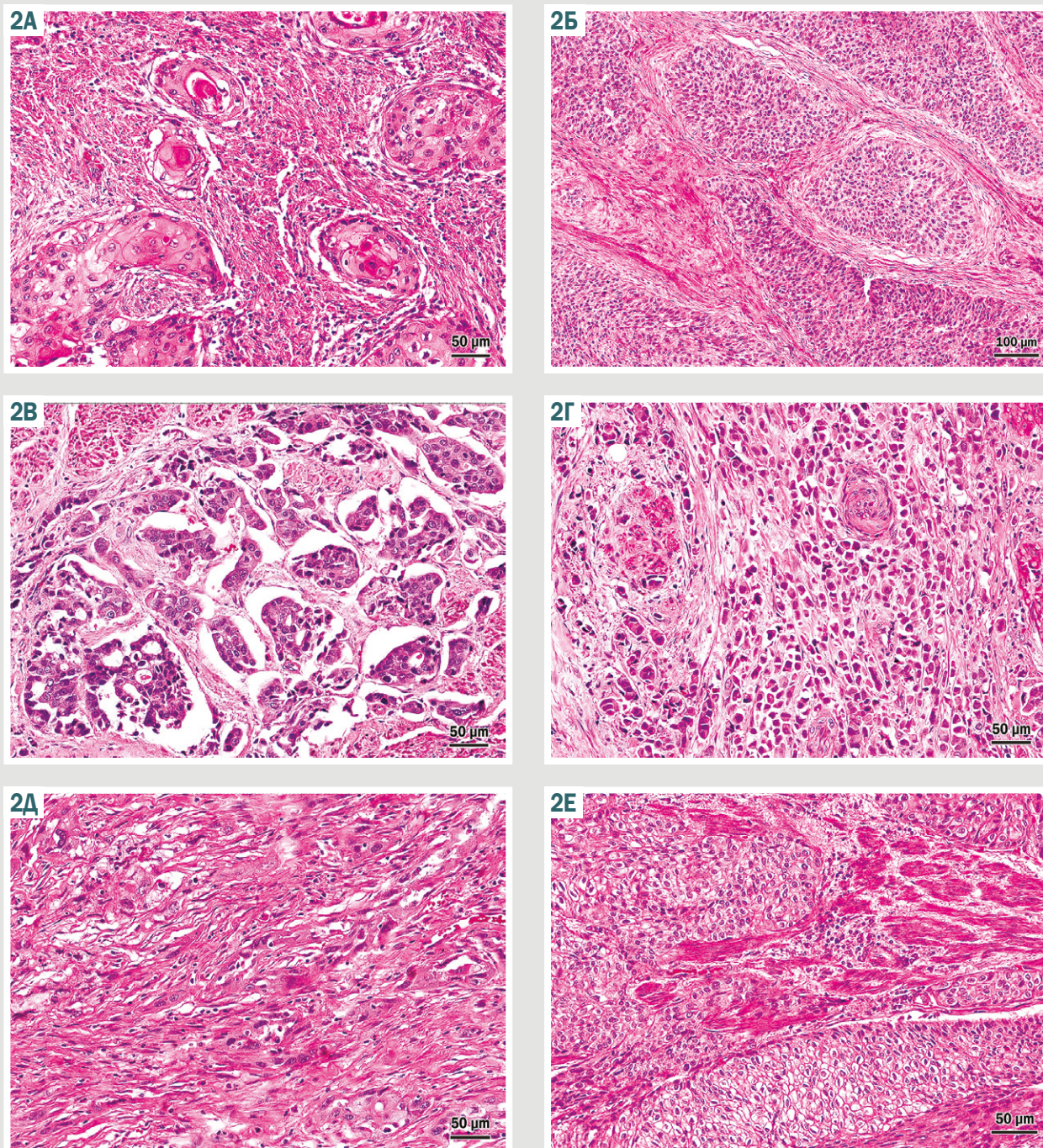


Рис. 2. Дивергентна диференціація та гістологічні підтипи уротеліальної карциноми. **А:** УК із плоскоклітинною диференціацією; **Б:** великогніздова УК; **В:** мікропапілярна УК; **Г:** плазмоцитоїдна УК; **Д:** саркоматоїдна УК; **Е:** світлоклітинна (багата на глікоген) УК.

несприятливий прогноз [37], на відміну від зразків, що одержані внаслідок цистектомії [38]. Ці варіанти РСМ, на відміну від «чистих» плоскоклітинного раку й аденокарциноми, повинні мати ділянки морфологічної будови звичайної УК. Іноді інвазивна УК має трофобластичну диференціацію з підвищенням β -ХГЧ у крові [39]. УК із мюллерівською диференціацією зазвичай представлена світлоклітинною аденокарциномою [35].

Серед гістологічних підтипів такі інвазивні УК, як гніздова, тубулярна та мікрокістозна, можуть іміту-

вати доброякісні процеси чи новоутворення СМ, а отже, створювати певні діагностичні виклики. Окремі підтипи УК, як-от саркоматоїдний, мікропапілярний і плазмоцитоїдний, характеризуються агресивнішим клінічним перебігом. Певним підтипам УК властиві чітко визначені геномні зміни, що можуть зумовлювати їхню особливо злоякісну біологічну поведінку та поганий прогноз [40,41].

Гніздова та великогніздова УК мають гнізда клітин з оманливим помірним плеоморфізмом, дещо підвище-

ним ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Крім того, у цьому підтипі, схоже, є відмінності між чистими та змішаними формами. Так, показано, що чиста великогніздова карцинома має переважно люмінально-папілярний фенотип із вищою частотою мутацій *FGFR3*, ніж змішаний великогніздовий підтип [42].

Мікропапілярна УК характеризується наявністю невеликих морулоподібних гнізд пухлинних клітин без фіброваскулярної основи, що оточені порожнім простором або лакуною. Їм властива наявність кількох невеликих гнізд в одній лакуні. Цей підтип має високу схильність до метастазування й агресивного перебігу. Докази щодо прогнозу та користі неоад'ювантної хіміотерапії суперечливі [43,44,45]. Надмірна експресія та ампліфікація *ERBB2* може бути потенційною мішенню для терапії [46]. Транскриптомний аналіз 43 мікропапілярних УК показав, що майже всі вони люмінального молекулярного підтипу [47].

Плазмостоїдна УК характеризується наявністю низькокогезивних пухлинних клітин з ексцентричними ядрами та рясною еозинофільною цитоплазмою, що схожі на плазматичні клітини. Пухлинні клітини дифузно інфільтрують стінку СМ із мінімальною стромальною реакцією і мають високу схильність до міжфасціального та перитонеального поширення, зумовлюючи високу частоту позитивних країв резекції під час цистектомії. Наявність соматичної мутації *CDH1* (що призводить до частого втрати експресії E-кадгерину) – характерна молекулярна особливість цих пухлин, що задокументована майже у 80 % плазмостоїдних підтипів УК [48]. Сучасні відомості щодо лікування плазмостоїдного підтипу УК ґрунтуються на невеликих серіях випадків [49,50], а перевага неоад'ювантної хіміотерапії остаточно не з'ясована [51].

Саркоматоїдна УК складається з мезенхімальних неопластичних клітин, що втратили епітеліальний фенотип, а також тих, що почасти зберегли епітеліальні характеристики. Мезенхімальний компонент може мати ознаки гетерологічної диференціації: остеосаркома, хондросаркома, рабдоміосаркома й ангіосаркома. Вживаність пацієнтів із саркоматоїдним підтипом, як правило, низька, а наявність гетерологічних компонентів може бути пов'язана з ще більш несприятливим перебігом [52]. Саркоматоїдний підтип характеризується частими мутаціями генів *TP53* майже в усіх випадках і мутаціями гена *RB1*, що інактивують, майже в половині з них у поєднанні зі зниженням регуляції гомотипових генів адгезії та порушенням регуляції епітеліально-мезенхімальної трансформації [53].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (2022), переважна більшість інвазивних УК мають високий ступінь морфологічного атипізму (high grade). Поодинокі інвазивні УК низького ступеня характеризують недостатністю ядерної атипії та мають обмежене ураження власної пластинки. Зауважимо, що необхідно встановлювати grade для кожної інвазивної УК. Крім того, всі УК із гістологічним підтипом і ті, що мають дивергентну диференціацію, відповідають критеріям HG, хоча ці пухлини не слід визначати як однорідну групу в аспекті прогнозу.

Наголосимо, що низькодиференційована УК – окремих гістологічний підтип РСМ, а не ступінь морфоло-

гічного атипізму, тому під час формулювання діагнозу необхідно окремо зазначати grade: «Низькодиференційована уротеліальна карцинома, high grade».

«Чисті» плоскоклітинні карциноми й аденокарциноми класифікують на підставі диференціації пухлини як добре диференційовані, помірно диференційовані та низько диференційовані.

Гетерогенність уротеліальних пухлин. Однією з головних проблем під час лікування та діагностики УК є гетерогенність пухлини, зумовлена поєднанням різних гістологічних підтипів і форм із дивергентною диференціацією. Відомо, що УК надзвичайно варіабельна в різних ділянках одного і того самого зразка з високим мутаційним навантаженням. Крім того, розрізняють типи пухлинної гетерогенності. Так, у праці J. J. Meeks et al. (2020) описано добре відому внутрішньопухлинну гетерогенність, а також міжпухлинну гетерогенність, що визначає різницю між первинною і метастатичною пухлиною [54]. Крім того, автори наголосили на хронологічній гетерогенності, коли пухлина змінюється під час своєї еволюції, особливо під впливом хіміотерапії. Патолог може дослідити й описати аспекти морфологічної гетерогенності пухлин, яку визначають у зразках біопсії, ТУР або цистектомії та лімфаденектомії [51].

Ступінь інвазії та субстадіювання T1. Під час ПГД критичне значення має діагностика факту наявності інвазії та її глибини: у субепітеліальну сполучну тканину / власну пластинку / підслизову оболонку (*subepithelial connective tissue / lamina propria / submucosa*) – T1, у м'язову оболонку (*muscularis propria*) – T2 або за її межі (T3 або T4). Наголосимо, що останні дві категорії визначають лише у зразках після цистектомії [55,56,57]. У папілярних пухлинах інвазія найчастіше відбувається в основі пухлини і дуже рідко у фіброваскулярній ніжці. Під час інфільтрації власної пластинки (T1) часто визначають явище «артефакту ретракції», що характеризується захопленням пухлинними клітинами навколишнього простору (рис. 3). Цю мікроскопічну характеристику ранньої інвазії іноді гіпердіагностують як судинну інвазію, тому слід бути обережним, виявивши цю ознаку.

Встановлено, що при T1 визначення ступеня інвазії власної пластинки має прогностичне значення. Запропонували кілька методів субстадіювання T1 (мікрометричний, гістоанатомічний), але їх складно застосувати, зокрема через невідповідність орієнтації зразка та гістоанатомічних орієнтирів. Втім, патологам рекомендовано давати певну оцінку ступеня інвазії власної пластинки (максимальний розмір інвазивного осередку, глибина в міліметрах або за рівнем – вище, на або нижче за *muscularis mucosae*) [17,51].

У разі роботи з біопсійними або ТУР-зразками, за європейськими та американськими настановами, не рекомендовано встановлювати стадію захворювання вище за T2. Також недоречним під час встановлення діагнозу є таке формулювання, як «м'язова інвазія», оскільки тип інвазії м'язів (інвазія у *muscularis mucosae* (T1) або інвазія у *muscularis propria* (T2)) має бути чітко визначений. Описову термінологію (як-от «УК із м'язовою інвазією, невизначеним типом м'язової інвазії») можна використовувати, коли неможливо точно визначити, чи є тип м'яза, ураженого пухлиною, гіпертро-

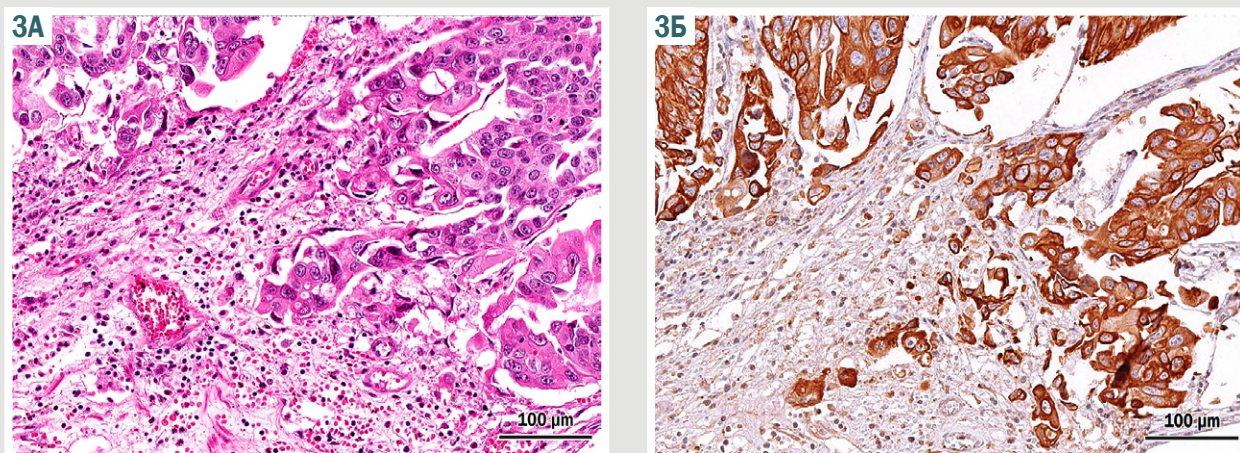


Рис. 3. Інвазивна уротеліальна карцинома. А: рання інвазія характеризується наявністю еозинофільних гнізд клітин із ретракцією простору у власній пластинці слизової оболонки (артефакт ретракції); Б: виразна сильна цитоплазматична експресія CK7 підтверджує ранню інвазію уротеліальної карциноми.

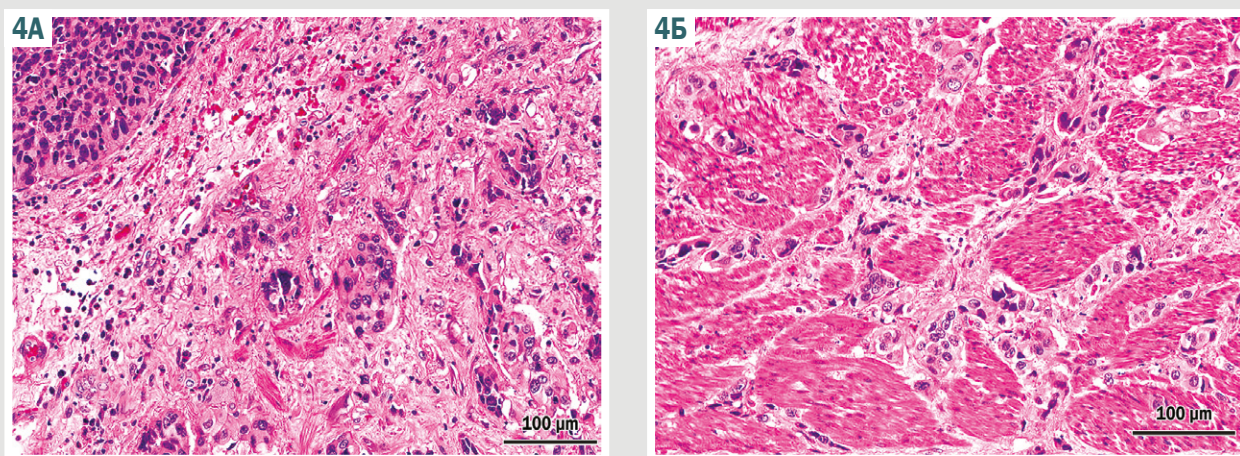


Рис. 4. Уротеліальна карцинома інвазує різні підтипи м'язової тканини стінки СМ. А: Інвазія у *muscularis mucosa* (pT1b); Б: Інвазія у *muscularis propria* (pT2).

фією *muscularis mucosae* або *muscularis propria*. Крім того, можна надати коментар щодо ефекту термокоагуляції, особливо якщо його наявність перешкоджає діагностичному оцінюванню. У зразках ТУР з інвазією у власну м'язову оболонку не слід визначати глибину інвазії м'язової оболонки. Тобто субстадіювання Т2 на Т2а чи Т2б є нерелевантним, оскільки таке визначення є надійним лише для зразків, що отримані внаслідок цистектомії (рис. 4).

Ще один суперечливий аспект щодо стадіювання РСМ виникає через те, що жирові клітини можуть бути не лише в навколишньоміхуровій жировій тканині, але й у власній пластинці (*lamina propria*) або у м'язовій оболонці (*muscularis propria*) у нормі, часто – у нейрогенному чи трабекулярному СМ. Отже, наявність пухлини в жировій тканині не є ознакою позаміхурового поширення й еквівалентом Т3-стадії у ТУР-зразках [51,58]. Це визначення спрямоване на зразки, одержані шляхом цистектомії або відкритої резекції СМ.

Важливий орієнтир для патолога під час дослідження зразка біопсії або ТУР – статус / наявність м'язової оболонки (*muscularis propria*), оскільки це є важливою інформацією для визначення адекватності зразка біопсії або ТУР, що містить інвазивну

карциному [19,59,60]. Так, якщо *muscularis propria* у ТУР-зразку немає, – це показання до повторної ТУР, якщо подальше лікування не передбачає цистектомію. Підтверджено, що відсутність *muscularis propria* в зразку ТУР пов'язана зі значно підвищеним ризиком залишкового захворювання (*residual diseases*) та раннього рецидиву [61].

Чинні рекомендації Європейської асоціації урологів (EAU) рекомендують повторити ТУР:

- після неповної первинної ТУР;
- якщо після первинної резекції в зразку немає м'яза, крім пухлин Ta, LG (неінвазивна карцинома низького ступеня) і первинного CIS;
- у всіх пухлинах T1;
- у всіх пухлинах HG, крім первинних CIS [3].

Загалом вважають за доцільне зазначити наявність чи відсутність власного м'язового шару в біопсії чи зразку ТУР незалежно від того, чи є інвазивна карцинома.

Лімфоваскулярна та периневральна інвазія – важливий крок у дисемінації неопластичних клітин РСМ, а отже обов'язковий елемент ПГД (рис. 5). Лімфоваскулярна інвазія є незалежним предиктором рецидиву та зниження загальної виживаності.

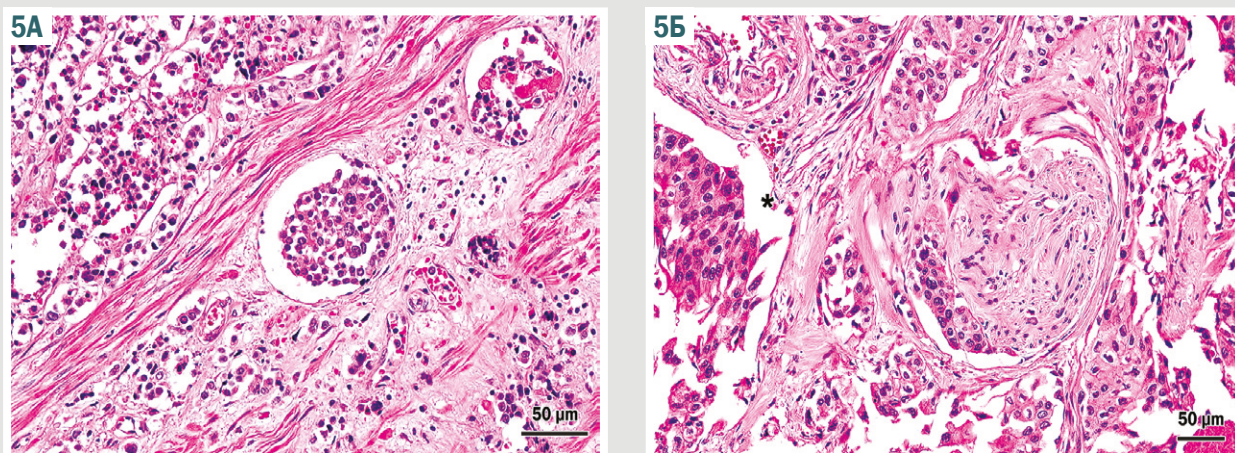


Рис. 5. Лімфоваскулярна (А) та периневральна (Б) інвазія уротеліального РСМ. Артефакт ретракції добре візуалізований (зірочка).

Наявність лімфоваскулярної інвазії у зразках ТУР пов'язана з вищим ризиком метастазування у лімфатичні вузли. У випадках, що викликають сумніви, кровоносні судини можна окреслити за допомогою імуногістохімічного забарвлення на CD31, CD34 фактор VIII-пов'язаний антиген. На жаль, навіть імуногістохімічне забарвлення не вирішить проблему диференціації лімфоваскулярної інвазії та артефакту ретракції, коли виникає артефактний простір, захоплений пухлинними клітинами; це часто визначають у разі ранньої інвазії УК у власну пластинку слизової оболонки. Артефакт ретракції також помітний при мікропапілярній УК [62,63,64].

Асоційовані епітеліальні зміни. У сечовивідних шляхах виявляють неопластичні ураження, що не відповідають критеріям карциноми, як-от уротеліальну папілому, інвертовану уротеліальну папілому, уротеліальну дисплазію, кератинізуючу плоскоклітинну метаплазію з дисплазією, кишкову метаплазію з дисплазією. Їх виявлення може мати діагностичне значення (наприклад, наявність кератинізуючої плоскоклітинної метаплазії з дисплазією, що підтверджує діагноз первинної плоскоклітинної карциноми), але не має підтверженого прогностичного чи клінічного значення в інших випадках. Хоча для повноти висновку може бути корисним повідомляти про такі результати, але це не вважають обов'язковим елементом у контексті діагностики карциноми [15,16].

Отже, дані патогістологічного аналізу мають вирішальне значення під час лікування пацієнтів з РСМ. Вкрай важливо, щоб патологоанатоми надавали точні та вичерпні дані щодо біопсій і зразків ТУР, особливо в пацієнтів із клінічно неінвазивними або поверхнево інвазивними карциномами сечовивідних шляхів. Доведено, що використання структурованих протоколів ПГД покращує вичерпність патогістологічних відомостей у ПГВ різних локалізацій [65].

Висновки

1. Безперервна міждисциплінарна взаємодія, обмін досвідом і знаннями між патологами, урологами

й онкологами має на меті покращення рівня надання медичної допомоги хворим онкологічного профілю.

2. Перекладені, адаптовані й оновлені згідно з останнім V виданням ВООЗ класифікації протоколи для дослідження РСМ на основі зразків біопсії та ТУР створюють передумови для стандартизації ПГД УК.

Перспективи подальших досліджень. Наведені в огляді наукової літератури дані актуалізують питання щодо прогностичної та предиктивної ролі гістологічних підтипів УК, що потребують продовження вивчення для оптимізації лікувальної стратегії хворих на рак сечового міхура.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 04.11.2024

Схвалено до друку / Accepted: 19.11.2024

Відомості про авторів:

Бондаренко Н. С., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3933-7535

Бондаренко О. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9739-9219

Поліон М. Ю., канд. мед. наук, доцент каф. хірургії № 1 та урології, Дніпровський державний медичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9307-1411

Гриценко П. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9965-8608

Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0002-7561-6489

Information about the authors:

Bondarenko N. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Bondarenko O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine. Polion M. Yu., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 1 and Urology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Hrytsenko P. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

References

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [cited 2024 Jul 27]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/todaye>
- Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YY, Horokh YL, Ryzhov AU, Sumkina OV, et al. [Cancer in Ukraine, 2022-2023. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service] [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. 2024;22. Ukrainian. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm#rubriki
- Gontero P, Birtle A, Compérat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, Mariappan P, et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) [Internet]. Cloudfront.net. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2024.pdf>
- Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, Compérat EM, Efsthathiou JA, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. Cloudfront.net. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf>
- Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjö Dahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2020;77(4):420-33. doi: [10.1016/j.eururo.2019.09.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.006)
- Choi W, Porten S, Kim S, Willis D, Plimack ER, Hoffman-Censits J, et al. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014;25(2):152-65. doi: [10.1016/j.ccr.2014.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.01.009)
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell*. 2017;171(3):540-556.e25. doi: [10.1016/j.cell.2017.09.007](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.007)
- Damrauer JS, Hoadley KA, Chism DD, Fan C, Tiganelli CJ, Wobker SE, et al. Intrinsic subtypes of high-grade bladder cancer reflect the hallmarks of breast cancer biology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(8):3110-5. doi: [10.1073/pnas.1318376111](https://doi.org/10.1073/pnas.1318376111)
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014;507(7492):315-22. doi: [10.1038/nature12965](https://doi.org/10.1038/nature12965)
- WHO classification of tumours: urinary and male genital tumours. 5th ed. Vol. 8. Lyon, France: IARC; 2022.
- Varma M, Srigley JR, Brimo F, Compérat E, Delahunt B, Koch M, et al. Dataset for the reporting of urinary tract carcinoma-biopsy and transurethral resection specimen: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol*. 2020;33(4):700-12. doi: [10.1038/s41379-019-0403-9](https://doi.org/10.1038/s41379-019-0403-9)
- The Royal College of Pathologists. Cancer datasets and tissue pathways [Internet]. Rcpath.org. [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
- Cancer Protocol Templates [Internet]. College of American Pathologists. 2017 [cited 2024 Jun 27]. Available from: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- Royal College of Pathologists of Australia. Cancer protocols [Internet]. Royal College of Pathologists of Australia. Available from: <https://www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols-Pre>
- Grignon D, Brimo F, Comperat E, Delahunt B, Koch M, Lopez-Beltran A, et al. Urinary Tract Carcinoma Histopathology Reporting Guide – Biopsy and Transurethral Resection Specimen. 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2018.
- Grignon D, Brimo F, Comperat E, Delahunt B, Koch M, Lopez-Beltran A, et al. Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide. 1st edition. Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2018.
- College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Biopsy and Transurethral Resection of Bladder Tumor (TURBT) Specimens From Patients With Carcinoma of the Urinary Bladder [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 24]. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Bladder.Bx.TURBT_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf?_gl=1*19x7b0f*_ga*NT-TE30TU2MjcyLjE3MTk0ODM4OTY.*_ga_97ZFJSQQ0X*MTcx-OTQ4Mzg5NS4xLjEuMTcxOTQ4NDQxNS4wLjAuMA
- Amin MB, Smith SC, Reuter VE, Epstein JI, Grignon DJ, Hansel DE, et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol*. 2015;28(5):612-30. doi: [10.1038/modpathol.2014.158](https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.158)
- Hansel DE, Amin MB, Comperat E, Cote RJ, Knüchel R, Montironi R, et al. A contemporary update on pathology standards for bladder cancer: transurethral resection and radical cystectomy specimens. *Eur Urol*. 2013;63(2):321-32. doi: [10.1016/j.eururo.2012.10.008](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.008)
- Chandra A, Griffiths D, McWilliam LJ. Best practice: gross examination and sampling of surgical specimens from the urinary bladder. *J Clin Pathol*. 2010;63(6):475-9. doi: [10.1136/jcp.2009.071191](https://doi.org/10.1136/jcp.2009.071191)
- Lopez-Beltran A, Luque RJ, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Montironi R. Changes produced in the urothelium by traditional and newer therapeutic procedures for bladder cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(9):641-7. doi: [10.1136/jcp.55.9.641](https://doi.org/10.1136/jcp.55.9.641)
- Oxley JD, Cottrell AM, Adams S, Gillatt D. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology*. 2009;55(6):705-8. doi: [10.1111/j.1365-2559.2009.03437.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03437.x)
- Manini C, Angulo JC, López JI. Mimickers of Urothelial Carcinoma and the Approach to Differential Diagnosis. *Clin Pract*. 2021;11(1):110-23. doi: [10.3390/clinpract11010017](https://doi.org/10.3390/clinpract11010017)
- Chan TY, Epstein JI. Radiation or chemotherapy cystitis with "pseudocarcinomatous" features. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(7):909-13. doi: [10.1097/0000478-200407000-00010](https://doi.org/10.1097/0000478-200407000-00010)
- Teoh JY, MacLennan S, Chan VW, Miki J, Lee HY, Chiong E, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*. 2020;78(4):546-69. doi: [10.1016/j.eururo.2020.04.059](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.059)
- Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41(5):523-31. doi: [10.1016/s0302-2838\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(02)00068-4)
- Teoh JY, Mayor N, Li KM, Lo KL, Ng CF, Mostafid H. En-bloc resection of bladder tumour as primary treatment for patients with non-muscle-invasive bladder cancer: routine implementation in a multi-centre setting. *World J Urol*. 2021;39(9):3353-8. doi: [10.1007/s00345-021-03675-9](https://doi.org/10.1007/s00345-021-03675-9)
- Richterstetter M, Wullich B, Amann K, Haerberle L, Engehausen DG, Goebell PJ, et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*. 2012;110(2 Pt 2):E76-9. doi: [10.1111/j.1464-410X.2011.10904.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10904.x)
- D'Andrea D, Soria F, Hurler R, Enikeev D, Kotov S, Régnier S, et al. En Bloc Versus Conventional Resection of Primary Bladder Tumor (eBLOC): A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(5):508-15. doi: [10.1016/j.euo.2023.07.010](https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.07.010)
- Holzbeierlein J, Bixler BR, Buckley DI, Chang SS, Holmes RS, James AC, et al. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/SUO Guideline (2017; Amended 2020, 2024). *J Urol*. 2024;212(1):3-10. doi: [10.1097/JU.0000000000003981](https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003981)
- Lenis AT, Lec PM, Chamie K, Mshs MD. Bladder Cancer: A Review. *JAMA*. 2020;324(19):1980-91. doi: [10.1001/jama.2020.17598](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598)
- Paner GP, Kamat A, Netto GJ, Samaratinga H, Varma M, Bubendorf L, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Current Issues in Bladder Cancer. Working Group 2: Grading of Mixed Grade, Invasive Urothelial Carcinoma Including Histologic Subtypes and Divergent Differentiations, and Non-Urothelial Carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2024 Jan 1;48(1):e11-e23. doi: [10.1097/PAS.0000000000002077](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002077)
- Veskimäe E, Espinos EL, Bruins HM, Yuan Y, Sylvester R, Kamat AM, et al. What Is the Prognostic and Clinical Importance of Urothelial and Nonurothelial Histological Variants of Bladder Cancer in Predicting Oncological Outcomes in Patients with Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer? A European Association of Urology Muscle Invasive and Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(6):625-42. doi: [10.1016/j.euo.2019.09.003](https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.09.003)
- Wasco MJ, Daignault S, Zhang Y, Kunju LP, Kinnaman M, Braun T, et al. Urothelial carcinoma with divergent histologic differentiation (mixed histologic features) predicts the presence of locally advanced bladder cancer when detected at transurethral resection. *Urology*. 2007;70(1):69-74. doi: [10.1016/j.urology.2007.03.033](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.03.033)

35. Linder BJ, Boorjian SA, Chevillet JC, Sukow WR, Thapa P, Tarrell RF, et al. The impact of histological reclassification during pathology re-review—evidence of a Will Rogers effect in bladder cancer? *J Urol*. 2013;190(5):1692-6. doi: [10.1016/j.juro.2013.05.040](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.040)
36. Gaisa NT, Braunschweig T, Reimer N, Bornemann J, Eltze E, Siegert S, et al. Different immunohistochemical and ultrastructural phenotypes of squamous differentiation in bladder cancer. *Virchows Arch*. 2011;458(3):301-12. doi: [10.1007/s00428-010-1017-2](https://doi.org/10.1007/s00428-010-1017-2)
37. Zhao G, Wang C, Tang Y, Liu X, Liu Z, Li G, et al. Glandular differentiation in pT1 urothelial carcinoma of bladder predicts poor prognosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):5323. doi: [10.1038/s41598-019-41844-4](https://doi.org/10.1038/s41598-019-41844-4)
38. Kim SP, Frank I, Chevillet JC, Thompson RH, Weight CJ, Thapa P, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol*. 2012;188(2):405-9. doi: [10.1016/j.juro.2012.04.020](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.04.020)
39. Przybycin CG, McKenney JK, Nguyen JK, Shah RB, Umar SA, Harik L, et al. Urothelial Carcinomas With Trophoblastic Differentiation, Including Choriocarcinoma: Clinicopathologic Series of 16 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(10):1322-30. doi: [10.1097/PAS.0000000000001532](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001532)
40. Lopez-Beltran A, Henriques V, Montironi R, Cimadamore A, Raspollini MR, Cheng L. Variants and new entities of bladder cancer. *Histopathology*. 2019;74(1):77-96. doi: [10.1111/his.13752](https://doi.org/10.1111/his.13752)
41. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol*. 2009;22 Suppl 2:S96-S118. doi: [10.1038/modpathol.2009.26](https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.26)
42. Weyerer V, Eckstein M, Compérat E, Juette H, Gaisa NT, Allory Y, et al. Pure Large Nested Variant of Urothelial Carcinoma (LNUC) Is the Prototype of an FGFR3 Mutated Aggressive Urothelial Carcinoma with Luminal-Papillary Phenotype. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):763. doi: [10.3390/cancers12030763](https://doi.org/10.3390/cancers12030763)
43. Compérat E, Roupret M, Yaxley J, Reynolds J, Varinot J, Ouzaid I, et al. Micropapillary urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 72 cases. *Pathology*. 2010;42(7):650-4. doi: [10.3109/000313025.2010.522173](https://doi.org/10.3109/000313025.2010.522173)
44. Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, Herr HW, Donat SM, Bochner BH, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int*. 2013;111(8):E325-30. doi: [10.1111/j.1464-410X.2012.11751.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11751.x)
45. Sui W, Matulay JT, James MB, Onyeji IC, Theofanides MC, Roy-Choudhury A, et al. Micropapillary Bladder Cancer: Insights from the National Cancer Database. *Bladder Cancer*. 2016 Oct 27;2(4):415-423. doi: [10.3233/BLC-160066](https://doi.org/10.3233/BLC-160066)
46. Ching CB, Amin MB, Tubbs RR, Elson P, Platt E, Dreicer R, et al. HER2 gene amplification occurs frequently in the micropapillary variant of urothelial carcinoma: analysis by dual-color in situ hybridization. *Mod Pathol*. 2011;24(8):1111-9. doi: [10.1038/modpathol.2011.69](https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.69)
47. Guo CC, Dadhania V, Zhang L, Majewski T, Bondaruk J, Sykulski M, et al. Gene Expression Profile of the Clinically Aggressive Micropapillary Variant of Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(4):611-20. doi: [10.1016/j.eururo.2016.02.056](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.056)
48. Al-Ahmadie HA, Iyer G, Lee BH, Scott SN, Mehra R, Bagrodia A, et al. Frequent somatic CDH1 loss-of-function mutations in plasmacytoid variant bladder cancer. *Nat Genet*. 2016;48(4):356-8. doi: [10.1038/ng.3503](https://doi.org/10.1038/ng.3503)
49. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinney CP, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol*. 2013;189(5):1656-61. doi: [10.1016/j.juro.2012.11.084](https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.084)
50. Li Q, Assel M, Benfante NE, Pietzak EJ, Herr HW, Donat M, et al. The Impact of Plasmacytoid Variant Histology on the Survival of Patients with Urothelial Carcinoma of Bladder after Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):104-8. doi: [10.1016/j.euf.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.euf.2017.06.013)
51. Compérat E, Oszwald A, Wasinger G, Hansel DE, Montironi R, van der Kwast T, et al. Updated pathology reporting standards for bladder cancer: biopsies, transurethral resections and radical cystectomies. *World J Urol*. 2022;40(4):915-27. doi: [10.1007/s00345-021-03831-1](https://doi.org/10.1007/s00345-021-03831-1)
52. Yang G, Bondaruk J, Cogdell D, Wang Z, Lee S, Lee JG, et al. Urothelial-to-Neural Plasticity Drives Progression to Small Cell Bladder Cancer. *iScience*. 2020;23(6):101201. doi: [10.1016/j.isci.2020.101201](https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101201)
53. Guo CC, Majewski T, Zhang L, Yao H, Bondaruk J, Wang Y, et al. Dysregulation of EMT Drives the Progression to Clinically Aggressive Sarcomatoid Bladder Cancer. *Cell Rep*. 2019;27(6):1781-1793.e4. doi: [10.1016/j.celrep.2019.04.048](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.048)
54. Meeks JJ, Al-Ahmadie H, Faltas BM, Taylor JA 3rd, Flaig TW, DeGraff DJ, et al. Genomic heterogeneity in bladder cancer: challenges and possible solutions to improve outcomes. *Nat Rev Urol*. 2020;17(5):259-70. doi: [10.1038/s41585-020-0304-1](https://doi.org/10.1038/s41585-020-0304-1)
55. Compérat E, Amin MB, Epstein JI, Hansel DE, Paner G, Al-Ahmadie H, et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(4):196-208. doi: [10.1097/PAP.0000000000000309](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000309)
56. Paner GP, Montironi R, Amin MB. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variations. *Adv Anat Pathol*. 2017;24(3):113-27. doi: [10.1097/PAP.0000000000000152](https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000152)
57. Amin MB, Edge S, Greene FL, Schilsky RL, Byrd DR, Gaspar LE, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
58. Lemos MB, Okoye E. *Atlas of Surgical Pathology grossing*. Cham: Springer; 2019.
59. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat SF, van Rhijn BW, Compérat E, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol*. 2013;64(4):639-53. doi: [10.1016/j.eururo.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.06.003)
60. Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, Montironi R; European Society of Urology; Urology Working Group. Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Urology and the Urology Working Group. *Virchows Arch*. 2004;445(2):103-10. doi: [10.1007/s00428-004-1039-8](https://doi.org/10.1007/s00428-004-1039-8)
61. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*. 2012;109(11):1666-73. doi: [10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x)
62. Mariappan P, Finney SM, Head E, Somani BK, Zachou A, Smith G, et al. Good quality white-light transurethral resection of bladder tumours (GQ-WLTURBT) with experienced surgeons performing complete resections and obtaining detrusor muscle reduces early recurrence in new non-muscle-invasive bladder cancer: validation across time and place and recommendation for benchmarking. *BJU Int*. 2012;109(11):1666-73. doi: [10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10571.x)
63. Wertz RP, Smith ZL, Packiam VT, Smith N, Steinberg GD. The Impact of Lymphovascular Invasion on Risk of Upstaging and Lymph Node Metastasis at the Time of Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus*. 2020;6(2):292-7. doi: [10.1016/j.euf.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.09.019)
64. Mari A, Kimura S, Foerster B, Abufaraj M, D'Andrea D, Gust KM, et al. A systematic review and meta-analysis of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(6):293-305. doi: [10.1016/j.urolonc.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.03.018)
65. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6533-9. doi: [10.1200/JCO.2005.05.516](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.516)