

Рекомендації щодо протоколу патогістологічного дослідження зразків після цистектомії в пацієнтів із раком сечового міхура згідно з оновленнями V видання класифікації BOO3 (2022)

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

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) – четверте за поширеністю онкологічне захворювання в чоловіків. Майже чверть діагностованих випадків PCM характеризується наявністю інвазії м'язової оболонки органа (м'язовоінвазивний PCM), лікування якого зазвичай пов'язане з радикальною цистектомією. У 2022 році оприлюднено V редакцію класифікації пухлин сечової системи та чоловічих статевих органів Всесвітньої організації охорони здоров'я. У новому виданні наведено комплексний підхід до класифікації PCM, враховуючи клінічні, морфологічні та молекулярно-генетичні дані.

Мета роботи – навести головні оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура BOO3 (2022) та розробити стандартизований протокол патогістологічного дослідження для зразків із PCM після цистектомії шляхом адаптації міжнародних чек-листів і рекомендацій (CAP, ICCR).

Матеріали і методи. Проаналізували відомості наукової літератури з наукових баз даних PubMed і Web of Science. Під час пошуку використали такі ключові слова: bladder, cystectomy, pathology report, urothelial tumor, stage, molecular subgroups, WHO 2022.

Результати. За результатами огляду фахової літератури запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження зразків із PCM після радикальної цистектомії, беручи до уваги оновлення класифікації пухлин сечовидільної та чоловічої статевої систем за BOO3 (2022), детально описано його складові.

Висновки. Фахове патоморфологічне оцінювання зразків із PCM після цистектомії відіграє визначальну роль під час обрання тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання. Знання оновлень V видання класифікації пухлин BOO3 (2022) мають бути запроваджені у повсякденну клінічну практику лікаря-патолога, зокрема шляхом використання запропонованого протоколу патогістологічного дослідження.

Ключові слова:

рак сечового міхура, цистектомія, уротеліальна карцинома, протокол патогістологічного дослідження.

Патологія. 2025. Т. 22, № 1(63). С. 57-68

Protocol for pathologic examination of bladder cancer according to the updates of the 5th edition of the WHO classification (2022): radical cystectomy specimens

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

Bladder cancer (BC) is the fourth most common cancer in men. Approximately a quarter of diagnosed cases of BC are characterized by the presence of invasion of the muscle layer of the organ (muscle-invasive BC), the treatment of which is usually associated with radical cystectomy. In 2022, the new 5th edition of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs was presented. The new edition provides a comprehensive approach to the classification of BC, taking into account clinical, morphological and molecular genetic data.

The aim of the study is to highlight the main updates of the latest WHO classification of bladder tumors (2022) and to develop a pathology reporting standard for radical cystectomy specimens by adapting international check-lists and recommendations (CAP, ICCR).

Materials and methods. We analyzed the literature in the scientific databases PubMed and Web of Science. The following keywords were used for the search: bladder, cystectomy, pathology report, urothelial tumor, stage, molecular subgroups, WHO 2022.

Results. In this literature review, we proposed a standardized protocol for the pathologic examination of radical cystectomy specimens, taking into account the updates of the WHO classification of tumors of the urinary and male genital systems (2022) and described its components in detail.

Conclusions. Professional pathologic evaluation of BC radical cystectomy specimens is crucial for further treatment and prognosis. Knowledge of the updates of the 5th edition of the WHO tumor classification (2022) should be implemented in the daily clinical practice of a pathologist, in particular, by using the proposed pathology reporting standard for the BC radical cystectomy specimens.

Keywords:

bladder cancer, cystectomy, urothelial carcinoma, pathological reporting.

Pathologia. 2025;22(1):57-68

Рак сечового міхура (PCM) – четверте за поширеністю онкологічне захворювання в чоловіків, на його частку припадає 6 % нових випадків раку та 4 % зумовлених цим злоякісним новоутворенням смертей [1]. В Україні у 2022 році зареєстровано 3438 випадків PCM, із них 2824 – у чоловіків; кількість померлих становила 1126 осіб, з-поміж них 953 чоловіки. Зауважимо, що найвищі показники захворюваності та смертності зафіксовано у Львівській та Дніпропетровській областях [2].

Під час встановлення діагнозу майже у чверті випадків PCM виявляють інвазію м'язової оболонки органа (muscle-invasive bladder cancer) з високим ризиком метастазування, а в решті – нем'язовоінвазивний PCM (non-muscle invasive bladder cancer) [3]. Гістологічний тип PCM у майже 90 % випадків – уротеліальна карцинома, в інших випадках – переважно плоскоклітинний рак, аденокарцинома або нейроендокринна карцинома [4]. Згідно з сучасними рекомендаціями Європейської асоціації урологів, радикальна цистектомія в поєднанні з лімфодисекцією є оптимальним методом лікування м'язовоінвазивного PCM [5], втім у 50 % пацієнтів після операції діагностують віддалене метастазування [6]. Прогноз PCM після операції пов'язаний із патологічною стадією захворювання, що встановлена лікарем-патологом до операції [7].

У попередній роботі розглянуто головні оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура BOO3 (2022) та запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження (ПГД) біоптатів і зразків трансуретральної резекції сечового міхура (СМ) [8]. За основу взято чек-листи Коледжу американських патологів (CAP, 2023) та рекомендації Міжнародного співробітництва щодо звітності про рак (ICCR, 2018) [9,10].

Цю роботу присвячено стандартизації патогістологічного оцінювання зразків після цистектомії у пацієнтів із PCM згідно з переглянутим V виданням класифікації BOO3 (2022) [11]. Оскільки окремі категорії оцінювання зразків, як-от клінічні дані, гістологічний тип і підтип, ступінь морфологічної атипії (grade), лімфоваскулярна та перинеуральна інвазія, детально розглянуто в попередній роботі, у цьому дослідженні увагу зосереджено на макроскопічному аналізі зразків після цистектомії, визначенні ступеня інвазії пухлини та її патологоанатомічному стадіюванні, оцінюванні країв резекції, статусі регіональних лімфатичних вузлів, впливі неоад'ювантної хімієтерапії, оцінюванні предиктивних маркерів відповіді на інгібітори імунних контрольних точок і молекулярній класифікації м'язовоінвазивного PCM.

Мета роботи

Навести головні оновлення останньої класифікації пухлин сечового міхура BOO3 (2022) та розробити стандартизований протокол патогістологічного дослідження для зразків із PCM після цистектомії шляхом адаптації міжнародних чек-листів і рекомендацій (CAP, ICCR) [12,13].

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували відомості наукової літератури з наукових баз даних PubMed і Web of Science. Під час пошуку

використали такі ключові слова: bladder, cystectomy, pathology report, urothelial tumor, stage, molecular subgroups, WHO 2022. Особливу увагу приділили макроскопічному оцінюванню зразків після цистектомії, патологоанатомічному стадіюванню PCM, впливу неоад'ювантної терапії, предиктивним біомаркерам відповіді на інгібітори імунних контрольних точок і молекулярній класифікації м'язовоінвазивного PCM.

Результати

Використовуючи синоптичні звіти (synoptic reports) Коледжу американських патологів (CAP, 2023) та рекомендації від Міжнародної кооперації щодо звітності про рак (ICCR, 2018) та враховуючи останні оновлення V видання класифікації пухлин сечовидільних і чоловічих статевих органів BOO3, проаналізували й адаптували протокол ПГД зразків PCM для зразків після цистектомії (табл. 1).

Показанням до радикальної цистектомії є м'язовоінвазивний PCM ($\geq T2$), рецидивний поверхневоінвазивний PCM і рефрактерна CIS (після кількох курсів БЦЖ-терапії). Причиною цистектомії можуть бути також такі неонкологічні захворювання, як інтерстиціальний цистит, рефрактерний променевий цистит тощо. Протокол дослідження зразків СМ після цистектомії передбачає деталізацію наявних клінічних даних, виду оперативного втручання, опису зразків, що додаються, локалізації та осередковості пухлини (табл. 1). Ця частина має бути надана / заповнена хірургом-онкоурологом. Крім того, під час дослідження зразків СМ після цистектомії лікар-патолог має брати до уваги відомості щодо попередньої терапії, оскільки нерідко на час радикальної цистектомії пацієнти вже отримували передопераційне лікування (трансуретральна резекція (ТУР), БЦЖ, променева терапія, а також неоад'ювантна хімієтерапія в пацієнтів, яким доцільне застосування цисплатином). Так, неоад'ювантна хімієтерапія може призвести до значної відповіді та регресу пухлини, що потребуватиме ретельного макроскопічного та мікроскопічного оцінювання залишкової пухлини. При метастатичному PCM роль патолога зазвичай полягає в оцінюванні експресії PD-L1 для ухвалення рішення щодо імунотерапії блокаторами імунних контрольних точок (immune checkpoint inhibitors) (табл. 2).

Наступний етап передбачає макроскопічне дослідження (grossing) зразка та оцінювання країв резекції після цистектомії, що здійснює лікар-патолог. Радикальна цистектомія у чоловіків включає СМ, сечоводи, простату, сім'яні пухирці та сім'яносні протоки, а у жінок – СМ, уретру, сечоводи, передню вагінальну манжету, матку, шийку матки, маткові труби, яєчники. Щоб правильно зорієнтувати зразок, можна уявити собі передню поверхню СМ як шорсткий великий «живіт», а верхню і задню поверхню – подібно до гладенької пласкої «спинки». Необхідно промаркувати СМ чорнилом, використовуючи чотири кольори для переднього, заднього, лівого та правого відділів. Для СМ, що отриманий від жінки, забарвлення чорнилом має покрити уретру [15]. Можна використовувати й один колір чорнил, маркуючи лише ділянки нерівно-

Таблиця 1. Протокол дослідження зразків пацієнтів із раком сечового міхура після цистектомії

Клінічні дані Попередня історія захворювання сечовидільних шляхів або метастазів (підкреслити) - Немає попередньої історії - Невідомо - Неінвазивна папілярна - Карцинома <i>in situ</i> - Інвазія <i>lamina propria</i> - Інвазія в м'язову оболонку - Інше, специфікуйте - Дистантні метастази Попередня терапія - Не призначали - Невідомо - ТУР - БЦЖ - Інтравезикулярна хіміотерапія, специфікуйте: - Системна хіміотерапія - Променева терапія - Інше, специфікуйте: _____ Інша клінічна інформація, специфікуйте:	Гістологічний тип, згідно з BOO3 2022 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 - Лімфоепітеліомоподібна уротеліальна карцинома - Плазмоцитоподібна 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 Мюллерівською диференціацією ПЛОСКОКЛІТИННЕ НОВОУТВОРЕННЯ - Плоскоклітинна карцинома - Веррукозна карцинома - Плоскоклітинна карцинома <i>in situ</i> ЗАЛОЗИСТІ НОВОУТВОРЕННЯ - Аденокарцинома, NOS - Аденокарцинома, кишкова - Аденокарцинома, муциозна - Аденокарцинома, змішана - Аденокарцинома, перстнеподібноклітинна - Аденокарцинома <i>in situ</i> УРАХАЛЬНІ ТА ДИВЕРТИКУЛЯРНІ НОВОУТВОРЕННЯ - Урахальна карцинома - Дивертикулярна карцинома ПУХЛИНИ МЮЛЛЕРОВОГО ТИПУ - Світлоклітинна аденокарцинома - Ендометріодна карцинома НЕЙРОЕНДОКРИННІ НОВОУТВОРЕННЯ - Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома - Великоклітинна нейроендокринна карцинома - Добре диференційована нейроендокринна пухлина - Інший гістологічний тип (специфікуйте) - Карцинома, тип якої не визначається Визначте відсоток гістологічного підтипу та наявності дивергентної диференціації (сумарно 100 %) - Інвазивна уротеліальна карцинома (звичайна): _____ % - Мікропапілярна уротеліальна карцинома: _____ % - Гніздова уротеліальна карцинома: _____ % - Великогніздова уротеліальна карцинома: _____ % - Тубулярна та мікрокістозна уротеліальна карцинома: _____ % - Лімфоепітеліомоподібна уротеліальна карцинома: _____ % - Плазмоцитоподібна 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: _____ % - Мюллерівська диференціація: _____ % - Дрібноклітинна нейроендокринна карцинома: _____ % - Крупноклітинна нейроендокринна карцинома: _____ % - Інше (специфікуйте): _____ % Гістологічний тип, коментар: _____
Вид оперативного втручання - Часткова цистектомія - Радикальна цистектомія - Радикальна цистпростатектомія - Передня тазова екзентерація - Інше, специфікуйте: _____	
Зразки, що додаються - Матка - Простата - Уретра пеніса - Вагінальна манжета - Сім'яні пухирці - Фалопієві труби: - Право - Ліво - Латеральність не специфіковано - Яєчники - Право - Ліво - Латеральність не специфіковано - Сечоводи - Право - Ліво - Латеральність не специфіковано - Інше, специфікуйте: _____	
Локалізація - Трикутник - Dome - Ліва латеральна стінка - Права латеральна стінка - Передня стінка - Задня стінка - Інше, специфікуйте: _____ - Не може бути оцінена	
Осередковість пухлини Уніфокальна - Мультифокальна Не може бути оцінена	
Розміри пухлини Найбільший розмір _____ см Додаткові розміри _____ × _____ см	
Ступінь поширеності пухлини (макроскопічно) - Не може бути оцінена - Немає макроскопічно видимої пухлини - Видима неінвазивна пухлина - Інвазія у стінку СМ - Інвазія у перивезикулярну тканину - Залучення перитонеальної поверхні - Залучення інших структур, специфікуйте: _____	

Продовження табл. 1.

Ступінь морфологічної атипії (Grade) Для уротеліальних карцином, гістологічних підтипів або дивергентної диференціації - Низького ступеня (low-grade) - Високого ступеня (high-grade) Для плоскоклітинної карциноми або аденокарциноми - G1, добре диференційована - G2, помірно диференційована - G3, низько диференційована - Gx, не може бути визначена Інше: _____ - Не може бути оцінена - Не застосовується	Краї резекції - Інвазивна пухлина виявлена у краях резекції Край (краї), залучені до інвазивної пухлини - Правий сечовід: _____ - Лівий сечовід: _____ - Уретра: _____ - М'які тканини: _____ - Інші краї, специфікуйте: _____ - Не можна визначити (пояснити): _____ - Не застосовується Статус країв резекції для карциноми <i>in situ</i> / неінвазивної папілярної карциноми - Усі краї негативні щодо карциноми <i>in situ</i> / неінвазивної папілярної уротеліальної карциноми - Карцинома <i>in situ</i> / неінвазивна папілярна уротеліальна карцинома виявлена у краях резекції, залучені краї: - Правий сечовід: _____ - Лівий сечовід: _____ - Уретра: _____ - Інші краї, специфікуйте: _____ - Не можна визначити (пояснити): _____
Неінвазивна карцинома - Не ідентифікується - Не визначається - Карцинома <i>in situ</i>: Фокальна Мультифокальна - Папілярна карцинома, неінвазивна - Інше, специфікуйте: _____	
Ступінь інвазії - Неінвазивна папілярна карцинома - Уротеліальна карцинома <i>in situ</i> - Інвазія субепітеліальної сполучної тканини (<i>lamina propria</i>) - Поверхнева інвазія м'язової оболонки (<i>inner half</i>) - Глибока інвазія м'язової оболонки (<i>outer half</i>) - Перивезикулярна інвазія м'яких тканин, мікроскопічно - Перивезикулярна інвазія м'яких тканин, макроскопічно (екстравезикулярна маса) - Інвазія прилеглих структур: - Простатична стома (трансмуральна інвазія з СМ) - Сім'яні міхурці - Матка - Піхва - Яєчники - Стінка таза - Черевна стінка - Пряма кишка - Інше, специфікуйте: _____ - Не може бути оцінена - Немає доказів первинної пухлини	Регіональні лімфатичні вузли Статус регіонарних лімфовузлів (л/в) - Не застосовується (регіонарні л/в не надані або не виявлені) - Виявлені регіонарні л/в - Усі регіонарні л/в, негативні на пухлину - Пухлина в регіонарних л/в: ● Кількість л/в з пухлиною - Точна кількість (зазначити): ____ - Щонайменше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ Інше (зазначити): ____ ● Розмір найбільшого вузлового метастатичного осередку - Точний розмір: ____ см - Щонайменше (зазначити): ____ см - Більше ніж: ____ см - Менше ніж: ____ см - Інше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ ● Л/в із найбільшим метастатичним осередком (зазначити місце): ____ ● Розмір найбільшого л/в з пухлиною - Точний розмір: ____ см - Щонайменше (зазначити): ____ см - Більше ніж: ____ см - Менше ніж: ____ см - Інше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ ● Найбільший л/в із пухлиною (вказати місце): ____ ● Екстранодальне поширення - Не ідентифіковано - Є - Неможливо визначити: ● Зазначте розташування залучених л/в: _____ Інше (зазначити): ____ - Не можна визначити (пояснити): ____ ● Кількість обстежених лімфовузлів - Точна кількість (зазначити): _____ - Принаймні (зазначити): _____ - Інше (зазначити): _____ - Не можна визначити (пояснити): _____
Лімфатична і/або васкулярна інвазія - Є - Немає - Не може бути оцінена	
Відповідь на неоад'ювантну терапію (БЦЖ не включено) - Доопераційна неоад'ювантна терапія невідома - Повна відповідь (ypT0): немає гістологічно ідентифікованих залишкових неопластичних клітин і значного фіброзу ложа пухлини після неоад'ювантної терапії (TRG1); - Сильна відповідь: переважає фіброз ложа пухлини з залишковими неопластичними клітинами, що займають менше ніж 50 % цієї ділянки (ступінь регресії пухлини TRG2); - Слабка відповідь / немає відповіді: залишкові неопластичні клітини займають ≥50 % ложа пухлини або регресивні зміни не виявлені (ступінь регресії пухлини TRG3); - Інше, специфікуйте: _____	
Краї резекції Статус країв резекції для інвазивної карциноми - Усі краї негативні щодо інвазивної пухлини Найближчий край до інвазивної пухлини та точна відстань (у мм): - Правий сечовід: ____ мм - Лівий сечовід: ____ мм - Уретра: ____ мм - М'які тканини: ____ мм - Інші краї, специфікуйте: ____ мм	Віддалені метастази - Не застосовується - Неможливо визначити: _____ - Нерегіонарний лімфатичний вузол(и): _____ - Інші ділянки, крім нерегіонарних лімфатичних вузлів (зазначити): _____

Продовження табл. 1.

Патологоанатомічне стадіювання (pTNM, AJCC TNM 8th ed.) TNM дескриптори - m – множинна первинна синхронна пухлина в одному органі - г – рецидив - y – постнеоад'ювантна терапія pT категорія - pT не призначено (неможливо визначити на основі патологічної інформації, що надана); - pT0 – немає ознак первинної пухлини; - pTa – неінвазивна папілярна карцинома; - pTis – уротеліальна карцинома in situ: «пласка пухлина»; - pT1 – пухлина уражає власну пластинку (субепітеліальну сполучну тканину); - pT2 – пухлина уражає власну м'язову оболонку; - pT2a – пухлина уражає поверхневий шар м'язової оболонки (внутрішню половину); - pT2b – пухлина уражає глибокий шар м'язової оболонки (зовнішня половина); - pT2 (підкатегорія не може бути визначена); - pT3 – пухлина уражає перивезулярні м'які тканини; - pT3a – мікроскопічно пухлина уражає навколomіхурові м'які тканини; - pT3b – макроскопічно пухлина уражає перивезикулярні м'які тканини (екстравезикулярна маса); - T3 (підкатегорія не може бути визначена); - pT4 – позаміхурова пухлина безпосередньо вражає будь-що з наведеного: строму передміхурової залози, сім'яні пухирці, матку, піхву, стінку таза, черевну стінку; - pT4a – позаміхурова пухлина проникає безпосередньо в строму передміхурової залози, матку або піхву; - pT4b – позапухирна пухлина проникає в стінку таза, черевну стінку; - pT4 (підкатегорія не може бути визначена). pN категорія - pN не призначено (вузли не надіслано або не виявлено); - pN не призначено (неможливо визначити на основі патологічної інформації, що надана); - pN0 – немає метастазів у лімфатичних вузлах	- pN1 – одиничний метастаз регіонарного лімфатичного вузла в істинному тазу (перивезикальний, обтураторний, внутрішній і зовнішній клубові або крижові лімфатичні вузли); - pN2 – множинні метастази в регіональні лімфатичні вузли в істинному тазу (перивезикальні, обтураційні, внутрішні та зовнішні клубові або крижові лімфатичні вузли); - pN3 – метастази лімфатичних вузлів у загальні клубові лімфатичні вузли. pN категорія (лише при патологоанатомічному підтвердженні) - Не застосовується - pM не може бути визначено з наданих зразків pM1: Віддалені метастази - pM1a – віддалені метастази обмежені лімфатичними вузлами за межами загальної клубової кістки; - pM1b – віддалені метастази не в лімфатичні вузли; - pM1 (підкатегорія не може бути визначена)
	Конфігурація пухлини (оберіть всі, що виявлені) - Папілярна - 3 виразкуванням - Інше, специфікуйте _____ - Солідна/вузол - Не може бути визначена - Пласка
	Асоційовані епітеліальні зміни (Примітка 16) - Не ідентифікуються - Уротеліальна папілома - Уротеліальна папілома, інвертований тип - Папілярне уротеліальне новоутворення з низьким злоскісним потенціалом (PUNLMP) - Уротеліальна дисплазія - Інше, специфікуйте: _____ - Не може бути визначено
	Додаткові дані - Аденокарцинома простати - Запалення / ренеративні зміни - Зміни, пов'язані з терапією (специфікуйте) _____ - <i>Cystitis cystica et glandularis</i> - Кератинізуюча плоскоклітинна метаплазія - Кишкова метаплазія - Інше, специфікуйте: _____

Таблиця 2. Лікування м'язовоінвазивного та метастатичного PCM (≥T2, чиста уротеліальна гістологія) [14]

Неметастатичний м'язовоінвазивний рак	Метастатичний рак
Захворюваність і прогноз - 75 % вперше встановлених діагнозів PCM; - П'ятирічна загальна виживаність – 36–48 %.	- 4 % вперше встановлених діагнозів PCM; - П'ятирічна відносна виживаність – 5–36 %.
Лікування першої лінії Цисплатин-сприйнятливі пацієнти: неоад'ювантна хіміотерапія на основі цисплатину (ddMVAC* або гемцитабін + цисплатин) з наступною радикальною цистектомією; тримодальна терапія з максимальною ТУР і хіміє-, радіотерапією**. Цисплатин-несприйнятливі пацієнти: радикальна цистектомія.	Цисплатин-сприйнятливі пацієнти: комбінація хіміотерапії на основі цисплатину (ddMVAC* або гемцитабін + цисплатин). Цисплатин-несприйнятливі пацієнти: ацетолізумаб / пембролізумаб, якщо пухлина експресує PD-L1, або хворому не може бути призначена будь-яка терапія на основі платини; комбінація хіміотерапії на основі карбоплатини (при негативному PD-L1); гемцитабін ± паклітаксел; іфосфомід, доксорубіцин, гемцитабін.
Альтернативне лікування Для пацієнтів, які не згодні на лікування першої лінії: часткова цистектомія або максимальна ТУР в пацієнтів, які відповідають таким критеріям: розмір пухлини – <3 см, немає мультифокальної CIS, немає гідронефрозу, немає резидуальної T1 або більше пухлини.	У разі невдачі терапії платиною: - пембролізумаб (бажано; anti-PD1); - атезолізумаб (anti-PD-L1) vs ніволумаб (anti-PD1) vs дурвалумаб (anti-PD-L1) vs авелумаб (anti-PD-L1); - ердафатиніб (таргетна терапія інгібітором FGFR, TKI). У разі невдачі терапії платиною та інгібіторами імунних контрольних точок: - енфортумаб ведотін (anti-nectin 4).
Спостереження (скорочено)	

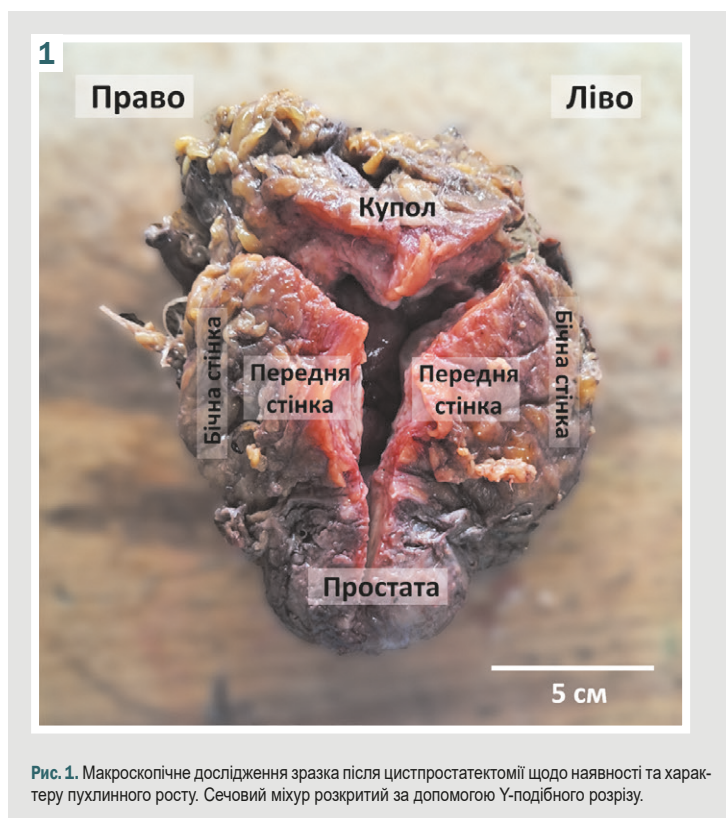


Рис. 1. Макроскопічне дослідження зразка після цистпростатектомії щодо наявності та характеру пухлинного росту. Сечовий міхур розкритий за допомогою Y-подібного розрізу.

стей або індурації, що викликають сумніви, та краї резекції, зокрема краї сечоводів, уретральний край, що у чоловіків є дистальним відділом передміхурової залози (справжнього уретрального краю в жінок немає), краї м'яких тканин (непокріті очеревиною ділянки та поверхня простати з сім'яними міхурцями).

Перш ніж відкрити СМ, необхідно зробити зріз краю уретри (перший край резекції) та здійснити такі вимірювання:

- Простата (тривимірні розміри) – зліва направо, спереду назад, від купола до шийки СМ;
- СМ (тривимірні розміри) – від шийки до купола СМ, зліва направо, спереду назад;
- Сім'яні міхурці (тривимірні розміри);
- Сім'яносірні протоки (двовимірні розміри) – довжина та діаметр;
- Сечоводи (двовимірні розміри) – довжина та діаметр.

Після цього потрібно виконати зондування сечоводів для оцінювання прохідності. Наступний крок – Y-подібний розріз СМ від уретри до купола (dome) по передній стінці та ідентифікація отворів сечоводів (рис. 1).

Під час зондування зонд потрібно направляти горизонтально та майже паралельно до поверхні слизової СМ. Саме на цьому етапі доцільною є інспекція слизової СМ на наявність макроскопічно видимих уражень (рубців або червоних ділянок, що можуть бути CIS), які найкраще помітні саме на свіжому цистектомічному зразку. Їх ідентифікація після фіксації, як правило, стає складнішою. Залишаючи зонди у сечоводах, необхідно здійснити фіксацію відкритого СМ до ранку.

Опис пухлини передбачає визначення осередковості пухлини (уніфокальний або мультифокальний ріст), локалізації, розмірів, конфігурації (папілярна, плоска, з виразкою тощо), глибини інвазії (потрібно прорізати стінку СМ для оцінювання).

Збір матеріалу включає репрезентативні зрізи пухлини, як правило, один на 1 см (щонайменше 5 шматочків), додавши всі ділянки, що макроскопічно виглядають по-іншому, а також шматочок пухлини з найглибшою інвазією, шматочок пухлини, прилеглий до нормальної слизової, шматочок пухлини, прилеглій до простати з демонстрацією найглибшої інвазії в неї (якщо релевантно), шматочок пухлини біля отвору уретри (якщо релевантно).

Якщо пухлина не візуалізується, треба описати ділянки попередньої ТУР. У разі «старих» резекцій загоєна слизова може бути сплющеною, потовщеною, білуватою, а при нещодавніх резекціях слизова часто матиме виразкуватий, геморагічний або некротичний вигляд. В обох випадках товщина стінки зазвичай буде меншою, ніж решта СМ. Якщо пухлина не ідентифікована, взяття матеріалу передбачає репрезентативні зрізи кожної ділянки СМ (по 1 касеті): купола, трикутника, передньої та задньої стінок, лівої та правої бічних стінок, отворів сечоводів.

Зауважимо, що загальноприйнятий підхід лікарів-патологів фіксувати СМ після первинного макроскопічного обстеження у патологоанатомічних відділеннях закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) суперечить одному з положень наказу МОЗ України. Так, з Наказу МОЗ України від 06.09.2021 р. № 1877 «Про затвердження Порядку проведення патологоанатомічного розтину» відомо, що: «Організація доставки операційного і біопсійного матеріалу до патологоанатомічного відділення ЗОЗ (бюро, центру) покладається на керівника ЗОЗ, в якому проводиться збір матеріалу... Лікуючий лікар або лікар ЗОЗ, який здійснив відбір біопсійного і операційного матеріалів, після його відбору забезпечує належне зберігання операційного і біопсійного матеріалу. Шматочки тканин, органів, операційний матеріал відразу після відбору занурюють у 10 % розчин нейтрального формаліну, не допускаючи висихання та гниття тканин. При фіксації тканини і органи не мають деформуватися, ємність для фіксації має бути широкогорлою для вільного виймання досліджуваного об'єкта, об'єм фіксуючої рідини має перевищувати об'єм матеріалу в 20–30 разів... У досліджуваному матеріалі мають бути позначені зони (місця) патологічних змін» [16].

Проблеми, які виникають, коли лікарі клінічних спеціальностей фіксують зразок безпосередньо після цистектомії, універсальні та полягають у тому, що:

- 10 % формалін, який застосовують для фіксації у відділенні, не завжди є нейтральним та забуференим (pH 7.4);

- співвідношення матеріалу та рідини для фіксації рідко становить 1:20. До того ж, видалений СМ зазвичай занурюють у формалін, не відкриваючи його просвіт. Це призводить до фіксації лише поверхневих шарів СМ, що контактують із розчином, та аутолізу глибших шарів;

- зафіксований у такий спосіб матеріал стає ущільненим. Дослідження слизової, яке надалі здійс-

нюватиме патолог, щодо наявності осередків CIS, а також зондування сечоводів щодо їхньої прохідності стає значно ускладненим.

Отже, наведені аспекти фіксації CM після цистектомії далекі від оптимальних. Крім того, з нашого досвіду відомо, що зафіксований у такий спосіб матеріал часто є сумнівним за якістю для наступних молекулярно-генетичних досліджень: полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (rtPCR) та секвенування методом наступного покоління (NGS) у зв'язку з фрагментацією ДНК до довжини менш ніж 120 bp, що ускладнює приєднання праймерів під час стадії ампліфікації полімеразної ланцюгової реакції. Враховуючи важливість персоналізованої терапії для онкопацієнтів, наведені факти набувають особливого значення.

На нашу думку, вирішення порушеної проблеми може полягати у покращенні логістики, зокрема швидкості доставки зразка після цистектомії до патологоанатомічного відділення. Як середовище для тимчасового зберігання матеріалу під час транспортування можна використовувати контейнер із холодом. Макроскопічне дослідження нефіксованого матеріалу лікар-патолог має здійснити якнайшвидше, надалі зразок треба зафіксувати в забуференому нейтральному формаліні. Протокол приготування забуференого нейтрального формаліну (на 1 л) добре відомий: фосфатний буфер pH 7.4 – 900 мл, 40 % формальдегіду – 100 мл (змішати, довести pH до 7.4) [17].

Для визначення патологічної стадії захворювання (індекс pT у класифікації pTNM) однією з ключових ознак є глибина інвазії. Здебільшого це визначення є відносно простим, але треба звернути увагу на кілька випадків. Ступінь інвазії в зразках, що одержані після цистектомії, коли інвазія відбулася на рівні м'язової оболонки, треба класифікувати як pT2a і pT2b на підставі даних про глибину ураження [13].

Передміхурова залоза може бути уражена різними способами. Пухлина (CIS, папілярна або інвазивна карцинома) може поширюватися в межах слизової оболонки уретри передміхурової залози, а згодом інфільтрувати строму простати (трансуретральний шлях через слизову оболонку). Крім того, зляксісне новоутворення може трансмурально поширюватися крізь стінку CM, проникати в позаміхуровий жир і врешті уражати передміхурову залозу. Це визначають як пряму трансмуральну інвазію. Керівництво з визначення стадії VIII видання Американського об'єднаного комітету з боротьби проти раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) визначає пряме поширення PCM на передміхурову залозу як захворювання pT4 та виключає трансуретральну інвазію через слизову оболонку у строму передміхурової залози зі стадії T4a [18]. В інших випадках, коли уротеліальну карциному (УК) визначають в обох локалізаціях, тобто у CM і простатичній уретрі, то стадії інвазії слід призначати окремо. Трансуретральний шлях поширення PCM у строму передміхурової залози без трансмуральної інвазії тепер класифікують як pT2 для стадії раку уретри, а для супутнього раку власне CM окремо визначають стадію відповідно до стадії PCM [13].

Визначення навколоміхурової інвазії жирової клітковини на перший погляд здається відносно простим (pT3). Однак, на відміну від, наприклад, товстої кишки, місце з'єднання між м'язом власне м'язової оболонки та навколоміхурової жирової клітковини не є чітким. Жирова тканина може бути в усій стінці CM і в глибокій частині власного м'яза, що зазвичай призводить до випадково розділених м'язових пучків, які утворюють погано сформовану демаркацію [19]. Слід розрізняти pT3-стадію – pT3a та pT3b, й останню категорію треба оцінювати під час загального огляду зразка шляхом виявлення макроскопічного ураження навколоміхурової тканини [13].

Карциноми, що виникають у дивертикулах, становлять менше ніж 2 % УК CM [20]. Втім відомо, що уротелії у дивертикулах має значно вищий ризик розвитку карциноми, ніж у стінці CM. Більшість карцином, що виникають у дивертикулах, є УК, але можуть бути виявлені всі гістологічні типи [21]. Плоскоклітинну карциному дивертикулу виявляють частіше, ніж у власне CM. Більшість дивертикулів у дорослих є набутими й апіорі не мають м'язової оболонки, тому pT2 не застосовують для раку, що виникає у цій локалізації. Інвазивні карциноми стадіюють лише як pT1, pT3a або pT3b [20]. Зауважимо, що набуті дивертикули зазвичай мають м'язові волокна слизової оболонки (*muscularis mucosa*), які можуть бути гіпертрофованими, і тому не слід їх плутати з власною м'язовою оболонкою [22]. Під час дослідження, що здійснили H. Zhong et al., гіпертрофовану м'язову слизову оболонку виявлено в 59 % дивертикулів, видалених через карциному [23]. Карциноми, що виникають у дивертикулах, можна лікувати шляхом дивертикулектомії, часткової цистектомії або радикальної цистектомії [20,24].

Неоад'ювантна хіміотерапія стала стандартним методом лікування пацієнтів, що потребують наступної цистектомії, з УК $\geq T2$, а відповідь на неоад'ювантну хіміотерапію (крім БЦЖ) є прогностичним фактором захворювання [25]. Так, пацієнти з повною відповіддю (позначають як ypT0, за рекомендаціями Міжнародного союзу проти раку (Union for International Cancer Control) та AJCC VIII видання), або зниженням стадії до pT2N0 мають п'ятирічну загальну виживаність (overall survival) на рівні 85 %, на відміну від приблизно 30–40 % у пацієнтів без ознак зниження стадії пухлини [26].

Вивчивши морфологічні зміни безпосередньо у пухлині у відповідь на неоад'ювантну терапію, A. Fleischmann et al. ввели поняття ступеня регресії пухлини (tumor regression grade, TRG). Автори порівняли пухлину, виявлену в ТУР-зразках, із залишковою пухлиною після цистектомії на тлі неоад'ювантної хіміотерапії [27]. Ступінь регресії ґрунтувався на визначенні кількості залишкової пухлини щодо розміру рубця у ділянці попередньої ТУР. Розрізняли три ступені: TRG1 – повна відповідь, залишкова пухлина не визначена; TRG2 – залишкова пухлина, що становить <50 % площі фіброзу; TRG3 – залишкова пухлина, що становить ≥ 50 % фіброзної ділянки. TRG значущо корелював із загальною виживаністю. Втім, дослідження обмежене невеликою когортою пацієнтів [27]. Brimo F. et al. здійснили дослідження за участю 165 пацієнтів з

інвазивною УК і наступною радикальною цистектомією після неоад'ювантної хімієтерапії. Автори вивчали ступінь регресії пухлини, включаючи пов'язані з терапією стромальні й епітеліальні зміни, зокрема наявність фіброзної стромы та погано збережений хроматин у залишках епітелію УК. Незважаючи на часті зміни стромы (41 %) та епітелію (5 %) після неоад'ювантної хімієтерапії, багатофакторний аналіз показав, що тільки стадія рTN і стан краю інвазії, а не ступінь регресії пухлини (TRG) прогнозують прогресування та смертельне ускладнення від РСМ [28].

Нещодавній аналіз пацієнтів із захворюванням рN1-3 на етапі радикальної цистектомії показав: у 450 хворих, які отримували платинову неоад'ювантну хімієтерапію, кількість позитивних лімфатичних вузлів незалежно прогнозувала загальну виживаність ($p = 0,013$). Пацієнти з персистентним вузловим захворюванням після неоад'ювантної терапії мали гірший прогноз, ніж пацієнти з вузловим захворюванням після попередньої радикальної цистектомії [25].

Статус регіональних лімфатичних вузлів. Лімфодисекція є стандартною процедурою, яку виконують під час радикальної цистектомії внаслідок РСМ. За останнє десятиліття накопичено чимало даних щодо оптимального ступеня дисекції лімфатичних вузлів, значення кількості обстежених лімфатичних вузлів і частки позитивних лімфатичних вузлів у випадках із метастазуванням.

За наявності метастазів у лімфатичні вузли в низці досліджень вивчали значення екстранодального поширення, що визначається як ріст метастазу за межі капсули лімфатичного вузла в сусідні тканини. У більшості з них виявлено, що екстранодальне поширення пов'язане з гіршою специфічною виживаністю при раку [29,30,31]. Втім, одержали й інші дані [32]. Під час багатофакторного аналізу встановлено, що екстранодальне поширення – найбільш значущий незалежний предиктор рецидиву захворювання та смертності від раку [31].

Патологоанатомічне стадіювання (pTNM). Для РСМ рекомендовано використовувати систему стадіювання TNM від AJCC VIII видання. Згідно з рекомендаціями AJCC, позначка «Т» належить до первинної пухлини, яку раніше не лікували. Символ «р» належить до патологічної класифікації TNM, на відміну від клінічної класифікації («с»), і ґрунтується на макро- та мікроскопічному дослідженні. рТ передбачає резекцію первинної пухлини або її біопсію, адекватну для оцінювання найвищої категорії рТ; рN передбачає видалення вузлів, достатнє для підтвердження метастазів у лімфатичних вузлах, а рМ – мікроскопічне дослідження віддалених уражень. Клінічну класифікацію (сTNM) зазвичай проводить лікар, який направила пацієнта, перед початком лікування (під час первинного огляду), або коли патологічна класифікація неможлива [18].

TNM дескриптори: у разі первинної пухлини (Т) суфікс «m» треба додати до відповідної категорії Т, щоб позначити кілька пухлин. Суфікс «is» може бути доданий до будь-якого Т, щоб позначити наявність асоційованої карциноми *in situ*. Для ідентифікації особливих випадків класифікацій TNM або pTNM можуть бути використані префікси «у» і «г». Хоча вони

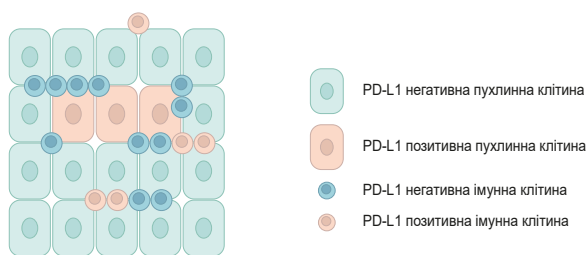
не впливають на групування стадій, вони вказують на випадки, які потребують окремого аналізу. Підсумовуючи, зазначимо: суфікс «m» свідчить про наявність кількох первинних пухлин в одному місці, його записують у дужках, наприклад, рТ(m)NM. Префікс «у» додають, коли класифікацію виконують під час або після початкової мультимодальної терапії (тобто неоад'ювантної хімієтерапії, променевої терапії або хімієтерапії та променевої терапії). Категорію сTNM або pTNM позначають префіксом «у». Так, усTNM або урTNM класифікує поширення пухлини, що фактично виявлена під час обстеження. Зазначимо, що категорія «у» не є оцінкою пухлини до мультимодальної терапії (тобто до початку неоад'ювантної терапії). Префікс «г» вказує на рецидив пухлини, якщо її стадію встановлено після задокументованого періоду без захворювання, наприклад, гTNM [12,13].

Карцинома in situ. Згідно з висновками дослідження, що здійснили W. Martin-Doyle et al., такий відомий прогностичний фактор, як супутній CIS [33], зареєстрований у 39,4 % випадків радикальної цистектомії [34]. Показано, що супутній CIS асоціювався з ураженням сечоводів, але не мав значущих відмінностей за смертністю або виживаністю без рецидивів (recurrence-free survival).

Предиктивні маркери відповіді на інгібітори імунних контрольних точок. У 2014 році T. Powles et al. підтвердили застосування інгібіторів імунних контрольних точок при УК і показали, що пухлини з інфільтруючими імунними клітинами, які експресують PD-L1 (programmed death-ligand 1, ліганд запрограмованої смерті 1), мали особливо високі показники відповіді на імунотерапію [35]. Американське управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів (FDA) та Європейське медичне агентство (ЕМА) схвалили кілька інгібіторів імунних контрольних точок для лікування пацієнтів із метастатичною та місцевопоширеною УК за певних умов [36]. З того часу інгібітори імунних контрольних точок суттєво змінили підхід до лікування пацієнтів з УК, а PD-L1 нині є найчастіше використовуваним лабораторним маркером при цій патології. П'ять різних PD-L1-таргетних препаратів вже схвалені для лікування місцевопоширеної м'язовоінвазивної або метастатичної УК, три з них зареєстровані в Державному реєстрі лікарських засобів України: атезоліумаб (Tecentriq®), дурвалумаб (Imfinzi®), пемброліумаб (Keytruda®) (рис. 2) [37].

Експресію PD-L1 за допомогою імуногістохімічного дослідження (ІГХ) вивчали в кількох дослідженнях й одержали неоднорідні результати. Почасти це може бути пов'язано з використанням різних антитіл і різних систем оцінювання різних компартментів (пухлинних, імунних клітин або і тих, і інших). Основне обмеження імунозабарвлення PD-L1 – чимала частка PD-L1-негативних пацієнтів, які реагують на інгібітори імунних контрольних точок. Наприклад, у клінічному дослідженні II фази (IMvigor 210) встановлено, що відповідь на застосування атезоліумабу в пацієнтів із поширеною (advanced) / метастатичною УК, яка прогресувала після хімієтерапії препаратами платини, зафіксована у 18 % хворих, у котрих експресія PD-L1 низька або не виявлена [38].

2



Назва препарату	Наявність на ринку України	Супровідний комерційний тест	Алгоритм	Порогове значення	Коментар
Атезоліумаб (Tecentriq®)	Є	Ventana SP142	Оцінка імунних клітин (immune cells, IC score)	≥5 %	Плазматичні клітини не включені
			Оцінка імунних клітин (IC score) = (площа PD-L1 позитивних клітин / площа пухлинних клітин) × 100		
Пемброліумаб (Keytruda®)	Є	Dako 22C3	Комбінована позитивна оцінка (combined positivity score, CPS)	CPS ≥10	Нейтрофіли та плазматичні клітини не включені
			Комбінована оцінка позитивності (CPS) = (кількість PD-L1 позитивних пухлинних та імунних клітин / загальна кількість пухлинних клітин) × 100		
Дурвалумаб (Imfinzi®)	Є	Ventana SP263	Оцінка імунних клітин та/або пухлинних клітин (IC/TC)	≥25 %	Плазматичні клітини не включені
			Оцінка імунних клітин (IC score) = (кількість PD-L1 позитивних імунних клітин / кількість імунних клітин) × 100 або Оцінка пухлинних клітин (TC score) = (кількість PD-L1 позитивних пухлинних клітин / кількість пухлинних клітин) × 100		
Ніволумаб (Opdivo®)	Немає	Dako 28-8	TC	≥5 %	–
Авелумаб (Bavencio®)	Немає	Dako 73-10	TC	≥5 %	–

Рис. 2. Алгоритм обрахунку PD-L1 позитивних клітин при РСМ за допомогою різних імуногістохімічних тест-систем.

Нині єдиним показанням для визначення PD-L1 є застосування інгібіторів імунних контрольних точок як монотерапії, а саме як лікування першої лінії для пацієнтів із місцевопоширеною або метастатичною УК, яким недоцільне призначення хіміотерапії цисплатином (цисплатин-несприйнятливі пацієнти) та котрі не отримували попередньої терапії (табл. 2). У цих пацієнтів атезоліумаб або пемброліумаб (схвалені EMA та FDA) слід застосовувати лише в осіб, які не відповідають на хіміотерапію цисплатином, і для пухлин, що гіперекспресують PD-L1. Тобто у разі призначення атезоліумабу слід оцінювати пухлино-інфільтруючі імунні клітини (IC+), що покривають ≥5 % площі пухлини за допомогою тесту SP142; для пемброліумабу рекомендована комбінована позитивна оцінка (CPS) ≥10 за допомогою клону антитіл 22C3 від Dako (рис. 2) [39].

Опубліковано результати досліджень, у яких показано: крім SP142, більшість маркерів мають результати, що перебиваються, і, ймовірно, є взаємозамінними [40,41,42].

Хоча ІГХ є швидким і відносно простим у виконанні діагностичним методом, він має низку обмежень, як-от варіабельність оцінок, що надають різні спостерігачі (interobserver variability), та гетерогенність пухлин. Незрозуміло, який зразок слід досліджувати (після ТУР, цистектомії, метастатичний лімфатичний вузол, віддалений метастаз). Крім того, дослідники показали, що PD-L1 по-різному експресується при дивергентному диференціюванні та гістологічних підтипах [40,43]. FDA переглянуло показання до застосування пемброліу-

мабу в пацієнтів із місцевопоширеною УК, схваливши його як препарат першої лінії лише для хворих, яким недоцільним є призначення хіміотерапії препаратами платини, але незалежно від статусу PD-L1 [43]. Для другої лінії лікування всі названі імунотерапевтичні засоби дозволені без супровідного PD-L1 тестування [44].

Зауважимо, що вибір методу лікування для пацієнтів із метастатичним РСМ нині не може ґрунтуватися на жодному валідному предиктивному біомаркері. Різні маркери: мутаційний тягар пухлини (tumor mutational burden), молекулярна підгрупа, CD8 ІГХ-експресія та інші імунні сигнатури експресії генів клітин або трансформувальний фактор росту (TGFs) як індикатор ролі стромы пухлини [45,46] – не завжди послідовно відрізняють групи пацієнтів, що матимуть відповідь на лікування інгібіторами імунних контрольних точок, і їх застосування в клініці не рекомендоване.

Отже, зв'язок експресії PD-L1 у пухлинних або імунних клітинах, що оцінена за допомогою ІГХ, із відповіддю на інгібітори імунних контрольних точок залишається суперечливим, а використання цього показника як предиктивного маркера дуже сумнівне [25].

Молекулярна класифікація м'язовоінвазивного РСМ. Нещодавнє дослідження транскриптомних профілів м'язовоінвазивного РСМ дало змогу досягти консенсусу щодо його молекулярних підтипів, які мали різний прогноз захворювання [5,47]. Так, визначено шість молекулярних класів: люмінально-папілярний (24 %), люмінально неспецифічний (8 %), люмінально нестабільний (15 %), багатий на

stromu (15 %), базально-плоскоклетинний (35 %) і нейроендокриноподібний (3 %). Ці консенсусні класи, що ґрунтуються на експресії генів, відрізняють за основними онкогенними механізмами, гістологічними особливостями та складом мікрооточення (ступенем інфільтрації імунними та стромальними клітинами), а також клінічними характеристиками, включаючи перебіг захворювання. До прикладу, мутації *FGFR3* частіше виявлялися при люмінально-папілярному класі, а мутації *TP53* поширеніші при нейроендокриноподібному, базально-плоскоклетинному та люмінально нестабільному класах. Зазначимо, що люмінально нестабільний клас мав найбільше геномних змін. У терапевтичному аспекті зміни в *ERCC2* та інших генах репарації ДНК пов'язані з кращою відповіддю на хіміотерапію на основі цисплатину [48,49], а мутація, ампліфікація та злиття *FGFR3* – з інгібіторами FGFR [50,51].

Хоча молекулярна класифікація РСМ, що ґрунтується на профілюванні експресії геномної мРНК, дає цінну інформацію про його біологічну поведінку, її не можна легко застосувати в рутинній клінічній практиці. Це пов'язано з доволі високою вартістю застосування аналітичного методу та його технологічною складністю. Показано, що ІГХ може бути використана для молекулярної класифікації УК СМ [52]. Невеликий набір люмінальних (GATA3, CK20 і уроплакін II) і базальних (CK5/6 і CK14) ІГХ-маркерів може бути ефективно застосований для класифікації РСМ на люмінальну та базальну категорії, хоча ефективність цього класифікатора ще належить підтвердити у великих незалежних когортах [53].

Отже, якісне мікроскопічне оцінювання, імуногістохімічне та молекулярно-генетичне тестування є важливими для молекулярної класифікації РСМ, надають значущі діагностичні, прогностичні та предиктивні дані, а також відіграють важливу роль під час ухвалення клінічного рішення.

Висновки

1. Фахове патоморфологічне оцінювання зразків із РСМ після цистектомії відіграє визначальну роль під час обрання тактики лікування та прогнозування перебігу захворювання.

2. Запропоновано стандартизований протокол патогістологічного дослідження зразків сечового міхура після радикальної цистектомії, беручи до уваги найновіші оновлення класифікації пухлин сечовидільної та чоловічої статеві систем (V видання, ВООЗ, 2022). Детально описано складові цього протоколу.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення та вдосконаленні терапевтичних підходів до РСМ, зокрема актуальним є пошук точніших предиктивних біомаркерів для лікування інгібіторами імунних контрольних точок, визначення можливостей і показань до неoad'ювантної хіміє- та таргетної терапії тощо.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.02.2025

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2025

Схвалено до друку / Accepted: 25.03.2025

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

Information about the authors:

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

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

Polion M. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Surgery No. 1 and Urology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

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



Ніна Бондаренко (Nina Bondarenko)
nina.bondarenko@dmu.edu.ua

References

- Lopez-Beltran A, Cookson MS, Guercio BJ, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer. *BMJ*. 2024;384:e076743. doi: 10.1136/bmj-2023-076743
- Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2022-2023. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2024;25. Ukrainian. Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm#rubriki
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660
- Dyrskjot L, Hansel DE, Efsthathiou JA, Knowles MA, Galsky MD, Teoh J, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):58. doi: 10.1038/s41572-023-00468-9
- Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efsthathiou JA, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol*. 2024;85(1):17-31. doi: 10.1016/j.eururo.2023.08.016
- Patel VG, Oh WK, Galsky MD. Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(5):404-23. doi: 10.3322/caac.21631
- Petrelli F, Cohnu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Vavassori I, Barni S. Correlation of pathologic complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in bladder cancer treated with cystectomy: a meta-analysis. *Eur Urol*. 2014;65(2):350-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.049
- Bondarenko NS, Bondarenko OO, Polion MY, Hrytsenko PO, Shponka IS. [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]. *Pathologia*. 2024;21(3):259-70. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1237.2024.3.313797
- 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. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia: International Collaboration on Cancer Reporting; 2018.
10. 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. Version 4.2.0.0. 2023. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Bladder.Bx.TURBT_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
 11. WHO classification of tumours: urinary and male genital tumours. 5th ed. Vol. 8. Lyon, France: IARC. 2022.
 12. 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.
 13. College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Cystectomy Specimens From Patients With Carcinoma of the Urinary Bladder. Version 4.2.0.0. 2023. Available from: https://documents.cap.org/protocols/Bladder_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf
 14. Lenis AT, Lee PM, Chamie K, MSHS M. Bladder Cancer: A Review. JAMA. 2020;324(19):1980-91. doi: [10.1001/jama.2020.17598](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598)
 15. Lemos MB, Okoye E. Atlas of Surgical Pathology grossing. Cham: Springer; 2019.
 16. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia patoloanatomichnoho roztynu [On approval of the Procedure for conducting a pathological autopsy]. Order dated 2021 Sep 6 No. 1877 [Internet]. 2021 [cited 2025 Jan 3]. Ukrainian. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1239-21>
 17. Layton C, Bancroft JD, Suvama SK. Fixation of tissues. In: Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. Elsevier; 2019. p. 40-63. doi: [10.1016/B978-0-7020-6864-5.00004-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00004-9)
 18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9. doi: [10.3322/caac.21388](https://doi.org/10.3322/caac.21388)
 19. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: a quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. Am J Surg Pathol. 2000;24(9):1286-90. doi: [10.1097/00000478-200009000-00013](https://doi.org/10.1097/00000478-200009000-00013)
 20. Walker NF, Gan C, Olsburgh J, Khan MS. Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. Nat Rev Urol. 2014;11(7):383-90. doi: [10.1038/nrurol.2014.131](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.131)
 21. Tamas EF, Stephenson AJ, Campbell SC, Montague DK, Trusty DC, Hansel DE. Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):791-6. doi: [10.5858/133.5.791](https://doi.org/10.5858/133.5.791)
 22. Idrees MT, Alexander RE, Kum JB, Cheng L. The spectrum of histopathologic findings in vesical diverticulum: implications for pathogenesis and staging. Hum Pathol. 2013;44(7):1223-32. doi: [10.1016/j.humpath.2012.11.005](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.11.005)
 23. Zhong H, George S, Kauffman E, Guru K, Azabdaftari G, Xu B. Clinicopathologic characterization of intradiverticular carcinoma of urinary bladder – a study of 22 cases from a single cancer center. Diagn Pathol. 2014;9:222. doi: [10.1186/s13000-014-0222-8](https://doi.org/10.1186/s13000-014-0222-8)
 24. Neuzillet Y, Comperat E, Roupert M, Larre S, Roy C, Quintens H, et al. Tumeurs de vessie intradiverticulaires: revue du Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie [Intradiverticular bladder tumours: review of the Cancer Committee of the French Association of Urology]. Prog Urol. 2012;22(9):495-502. French. doi: [10.1016/j.purol.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.purol.2012.03.008)
 25. 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)
 26. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med. 2003;349(9):859-66. doi: [10.1056/NEJMoa022148](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022148). Erratum in: N Engl J Med. 2003;349(19):1880.
 27. Fleischmann A, Thalmann GN, Perren A, Seiler R. Tumor regression grade of urothelial bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy: a novel and successful strategy to predict survival. Am J Surg Pathol. 2014;38(3):325-32. doi: [10.1097/PAS.0000000000000042](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000042)
 28. Brimo F, Downes MR, Jamaspishvili T, Berman D, Barkan GA, Athanazio D, et al. Prognostic pathological factors in radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy. Histopathology. 2018;73(5):732-40. doi: [10.1111/his.13654](https://doi.org/10.1111/his.13654)
 29. Seiler R, von Gunten M, Thalmann GN, Fleischmann A. Extracapsular extension but not the tumour burden of lymph node metastases is an independent adverse risk factor in lymph node-positive bladder cancer. Histopathology. 2011;58(4):571-8. doi: [10.1111/j.1365-2559.2011.03778.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03778.x)
 30. Masson-Lecomte A, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Allory Y, Abbou CC, et al. External validation of extranodal extension and lymph node density as predictors of survival in node-positive bladder cancer after radical cystectomy. Ann Surg Oncol. 2013;20(4):1389-94. doi: [10.1245/s10434-012-2753-0](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2753-0)
 31. Fajkovic H, Cha EK, Jeldres C, Robinson BD, Rink M, Xylinas E, et al. Extranodal extension is a powerful prognostic factor in bladder cancer patients with lymph node metastasis. Eur Urol. 2013;64(5):837-45. doi: [10.1016/j.eururo.2012.07.026](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.026)
 32. Fritsche HM, May M, Denzinger S, Otto W, Siegert S, Giedl C, et al. Prognostic value of perinodal lymphovascular invasion following radical cystectomy for lymph node-positive urothelial carcinoma. Eur Urol. 2013;63(4):739-44. doi: [10.1016/j.eururo.2012.09.053](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.053)
 33. Kimura S, Mari A, Foerster B, Abufaraj M, Vartolomei MD, Stangl-Kremser J, et al. Prognostic Value of Concomitant Carcinoma In Situ in the Radical Cystectomy Specimen: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2019;201(1):46-53. doi: [10.1016/j.juro.2018.05.162](https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.162)
 34. Martin-Doyle W, Leow JJ, Orsola A, Chang SL, Bellmunt J. Improving selection criteria for early cystectomy in high-grade t1 bladder cancer: a meta-analysis of 15,215 patients. J Clin Oncol. 2015;33(6):643-50. doi: [10.1200/JCO.2014.57.6967](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.6967)
 35. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Nature. 2014;515(7528):558-62. doi: [10.1038/nature13904](https://doi.org/10.1038/nature13904)
 36. Witjes JA, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. Corrigendum to 'EAU-ESMO Consensus Statements on the Management of Advanced and Variant Bladder Cancer-An International Collaborative Multistakeholder Effort Under the Auspices of the EAU-ESMO Guidelines Committees' [European Urology 77 (2020) 223-250]. Eur Urol. 2020;78(1):e48-e50. doi: [10.1016/j.eururo.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.017). Erratum for: Eur Urol. 2020;77(2):223-50. doi: [10.1016/j.eururo.2019.09.035](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.035)
 37. "Державний реєстр лікарських засобів України". Інформаційний фонд. [Електронний ресурс]. Режим доступу до ресурсу: <http://www.drfg.com.ua>. Дата звернення: 27.06.2024.
 38. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multi-centre, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10031):1909-20. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
 39. European Medicines Agency. EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. Press release 2018 Jun 1. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer>
 40. Reis H, Serrette R, Posada J, Lu V, Chen YB, Gopalan A, et al. PD-L1 Expression in Urothelial Carcinoma With Predominant or Pure Variant Histology: Concordance Among 3 Commonly Used and Commercially Available Antibodies. Am J Surg Pathol. 2019;43(7):920-7. doi: [10.1097/PAS.0000000000001264](https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001264)
 41. Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, Worst TS, Weiß CA, Wirtz RM, et al. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. Eur J Cancer. 2019;106:234-43. doi: [10.1016/j.ejca.2018.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.007)
 42. Tretiakova M, Fulton R, Kocherginsky M, Long T, Ussakli C, Antic T, et al. Concordance study of PD-L1 expression in primary and metastatic bladder carcinomas: comparison of four commonly used antibodies and RNA expression. Mod Pathol. 2018;31(4):623-32. doi: [10.1038/modpathol.2017.188](https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.188)
 43. Eckstein M, Cimadamore A, Hartmann A, Lopez-Beltran A, Cheng L, Scarpelli M, et al. PD-L1 assessment in urothelial carcinoma: a practical approach. Ann Transl Med. 2019;7(22):690. doi: [10.21037/atm.2019.10.24](https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.24)
 44. Zhou H, Guo CC, Ro JY. Urinary Bladder Pathology. 1st ed. Springer; 2021.
 45. Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, Castiglioni A, Yuen K, Wang Y, et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. Nature. 2018;554(7693):544-8. doi: [10.1038/nature25501](https://doi.org/10.1038/nature25501)
 46. Wang L, Saci A, Szabo PM, Chasalow SD, Castillo-Martin M, Domingo-Domenech J, et al. EMT- and stroma-related gene expression and resistance to PD-1 blockade in urothelial cancer. Nat Commun. 2018;9(1):3503. doi: [10.1038/s41467-018-05992-x](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05992-x)
 47. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödahl 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)
 48. Van Allen EM, Mouw KW, Kim P, Iyer G, Wagle N, Al-Ahmadie H, et al. Somatic ERCC2 mutations correlate with cisplatin sensitivity in muscle-invasive urothelial carcinoma. Cancer Discov. 2014;4(10):1140-53. doi: [10.1158/2159-8290.CD-14-0623](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0623)

49. Iyer G, Balar AV, Milowsky MI, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1949-56. doi: [10.1200/JCO.2017.75.0158](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0158)
50. Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, Berger R, Quinn DI, Galsky MD, et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*. 2018;8(7):812-21. doi: [10.1158/2159-8290.CD-18-0229](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0229)
51. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338-48. doi: [10.1056/NEJMoa1817323](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323)
52. Dadhania V, Zhang M, Zhang L, Bondaruk J, Majewski T, Siefker-Radtke A, et al. Meta-Analysis of the Luminal and Basal Subtypes of Bladder Cancer and the Identification of Signature Immunohistochemical Markers for Clinical Use. *EBioMedicine*. 2016;12:105-17. doi: [10.1016/j.ebiom.2016.08.036](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.08.036)
53. Guo CC, Bondaruk J, Yao H, Wang Z, Zhang L, Lee S, et al. Assessment of Luminal and Basal Phenotypes in Bladder Cancer. *Sci Rep*. 2020;10(1):9743. doi: [10.1038/s41598-020-66747-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-66747-7)