

© Е.С.Завьялова, И.А.Корнеев, О.Д.Ягмуров, А.С.Аль-Шукри, 2010
УДК 616.92-006.6-036.8

Е.С. Завьялова¹, И.А. Корнеев¹, О.Д. Ягмуров², А.С. Аль-Шукри¹

ЗНАЧЕНИЕ КЛАССИЧЕСКИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

E.S. Zavialova, I.A. Korneev, O.D. Yagmurov, A.S. Al-Shukri

THE VALUE OF CLASSICAL MORPHOLOGICAL FEATURES TO PREDICT THE COURSE OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

Кафедры урологии¹ и патологической анатомии² Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: исследование прогностической ценности определения глубины инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря согласно рекомендациям ВОЗ редакций 1973 и 2004 гг. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены материалы клинического обследования 115 больных (соотношение мужчин и женщин составило 9:1, средний возраст пациентов – 63±1,9 года), оперированных по поводу переходно-клеточного рака мочевого пузыря (63 (54,8%) – трансуретральная резекция, 14 (12,2%) – радикальная цистэктомия, 38 (33%) – диагностическая трансуретральная (ТУР) биопсия с последующей лучевой терапией. При постхирургическом гистопатологическом исследовании определяли глубину инвазии и степень дифференцировки рака с позиций двух классификационных систем и сопоставляли полученные результаты с послеоперационной выживаемостью больных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Низкую выживаемость наблюдали у пациентов с расположением карцином в области треугольника Льюто ($rs=0,64$; $p=0,02$), множественными опухолями ($rs=0,62$; $p=0,024$), рецидивирующим течением рака ($rs=0,69$; $p=0,018$). Продолжительность жизни пациентов сокращалась при увеличении глубины прорастания рака мочевого пузыря ($r=0,55$; $p=0,01$), а также с возрастанием степени анаплазии карцином при оценке согласно классификации 1973 г. В соответствии с классификацией ВОЗ 2004 г. выживаемость больных с низкокодифференцированным раком была достоверно короче по сравнению с пациентами с высококодифференцированными карциномами ($t=3,35$; $p=0,007$; $U=2,00$; $p=0,017$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование показало, что категории двух принятых на сегодняшний день классификационных систем предоставляют разную информацию относительно течения рака мочевого пузыря и целесообразно использовать обе систематизации.

Ключевые слова: переходно-клеточный рак мочевого пузыря, классификация ВОЗ 2004 г., прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the study the prognostic value of determining the depth of invasion and degree of differentiation of bladder cancer according to WHO recommendations editions 1973 and 2004. **PATIENTS AND METHODS.** Retrospectively studied the materials of clinical examination 115 patients (ratio of men to women was 9:1, mean age - 63 ± 1,9 years) operated on for transitional-cell bladder cancer (63 (54,8%) - transurethral resection, 14 (12.2%) radical cystectomy, 38 (33%) diagnostic TUR-biopsy followed by radiotherapy. During postsurgical histopathologic examination determined the depth of invasion and degree of differentiation of cancer from the standpoint of the two classification systems and to compare these results with postoperative survival. **RESULTS.** The low survival rate observed in patients with carcinomas located in the area of the triangle is pouring ($rs = 0,64$; $p = 0,02$), multiple tumors ($rs = 0,62$; $p = 0,0,4$), recurrent course of cancer ($rs = 0,69$; $p = 0,018$). The life expectancy of patients declined with increasing depth of germination of bladder cancer ($r = 0,55$; $p = 0,01$), as well as with increasing degree of anaplasia of carcinomas in the evaluation according to the classification in 1973 According to the WHO classification in 2004 the survival rate of patients with poorly differentiated cancer was significantly shorter compared with patients with highly differentiated carcinomas ($t = 3.35$; $p = 0.007$; $U = 2.00$; $p = 0.017$). **CONCLUSION.** The study showed that the two categories taken to date classification systems provide a variety of information regarding the flow of bladder cancer and should be used both systematization.

Key words: transitional cell bladder cancer, the WHO classification of 2004., Prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время выбор методов лечения и определение прогноза дальнейшего течения заболевания базируются на традиционных прогности-

ческих факторах – глубине инвазии и степени дифференцировки переходно-клеточного рака. Общепринятой схемой стадирования опухолей уротелия является система TNM (1983 г.), основанная на клинико-морфологических данных [1]. Гистологическая градация карцином мочевого пузыря явля-

Завьялова Е.С. 197089, ул. Льва Толстого, д.17, тел. 8921-759-24-04, e-mail: dr.zavialova@mail.ru

ется предметом дискуссии среди урологов уже много лет. В 1973 г. была принята трехстепенная классификация G. Mostofi [2]. Опыт ее применения показал, что воспроизводимость результатов как при повторной оценке одним исследователем, так и между разными гистологами, может существенно варьировать. В связи с этим основной целью принятия новой редакции гистологической классификации было создание легко воспроизводимой системы с четко определенными гистологическими критериями для каждой классификационной категории. Принятая в 2004 г. классификация ВОЗ/ЕОИЛР базируется на 8 характеристиках опухолевой ткани и предлагает собственно карциномы мочевого пузыря оценивать по двум степеням дифференцировки [3].

Однако преимущества настоящей классификации оспариваются многими учеными. Не все исследователи подтвердили лучшую воспроизводимость результатов новой градации, другие – оспаривают целесообразность введения новой категории папиллярных опухолей – папиллярные новообразования с низким злокачественным потенциалом [4]. Кроме того, среди урологов нет единого мнения о том, как соотносятся между собой категории двух классификаций. И наконец, неясным остается вопрос о том, позволяет ли новая редакция гистологической классификации уточнить принадлежность больных к той или иной группе риска рецидивирования и прогрессирования переходно-клеточного рака. Поэтому в настоящий момент ВОЗ рекомендованы к применению обе классификации [5].

Целью настоящего исследования явилось исследование прогностических возможностей определения глубины инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря, а также сравнение прогностической ценности двух принятых гистологических классификаций.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены материалы ретроспективного обследования 115 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, оперированных в урологической клинике ГОУ ВПО Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова с 1995 по 2007 г. В анализируемой группе пациентов было 103 мужчины и 12 женщин (соотношение мужчин и женщин составило 9:1). Средний возраст пациентов варьировал от 36 до 84 лет и в среднем составил $63 \pm 1,9$ года.

У 92 (80%) больных опухоль мочевого пузыря была диагностирована впервые, у 23 (20%) пациентов наблюдался рецидив после трансуретраль-

ной резекции мочевого пузыря. По результатам обследования пациентов было выявлено, что размеры новообразований колебались от 1 до 8 см и в среднем составляли $2,9 \pm 1,8$ см. В 58 (50,4%) случаях карциномы были одиночными, другие 57 (49,6%) – множественными. В ходе цистоскопии было установлено, что опухоли чаще всего располагались на боковых стенках в области устьев мочеточников: на левой стенке новообразования были расположены в 54 (47%) случаях, с такой же частотой 47% они выявлялись и на правой стенке. В области треугольника Лъето опухоли были диагностированы у 46 (40%) человек, на задней стенке мочевого пузыря – у 45 (39,1%) и на передней стенке – у 24 (20,9%) больных.

63 (54,8%) пациентам была произведена трансуретральная резекция поверхностных опухолей мочевого пузыря, из них 8 (10,1%) больным ТУР были выполнены в связи с рецидивными карциномами. 14 (12,2%) больным с инвазивным раком была проведена радикальная цистэктомия. У 38 (33%) больных диагноз был подтвержден при диагностической ТУР-биопсии, однако, ввиду значительного местного распространения опухоли, выполнение радикального хирургического лечения им не представлялось возможным. Этим пациентам проводилась лучевая терапия.

С целью уточнения глубины инвазии и степени дифференцировки рака мочевого пузыря было проведено постхирургическое гистологическое исследование. В исследованных образцах глубина инвазии карцином мочевого пузыря pTis определялась у 3 (2,6%) человек, pTа – у 24 (20,9%), pT1 – у 14 (12,2%), pTх – у 21 (18,3%), pT2 – у 31 (27%), pT3 – у 11 (9,6%) и pT4 – у 11 (9,6%) человек. 21 пациенту после ТУР мочевого пузыря с клиническими признаками поверхностных новообразований не удалось определить распространение опухолей в слизистой оболочке в связи с некротическими изменениями образцов. Отсутствие опухоли в подлежащей стенке мочевого пузыря свидетельствовало об их принадлежности к поверхностным карциномам.

Степень дифференцировки образцов переходно-клеточного рака мочевого пузыря оценивали с позиции двух рекомендованных ВОЗ классификационных систем. В соответствии с классификацией Mostofi 1973 г. высокая степень дифференцировки рака мочевого пузыря была выявлена в 58 (50%) случаях, умеренная степень дифференцировки – в 26 (23%) случаях, низкодифференцированные опухоли определялись у 31 (27%) человека.

Также на группе больных из 16 человек нами было проведено исследование принадлежности к

Результаты сопоставления гистологической классификации 1973 г. с классификацией 2004 г.

Степень дифференцировки опухоли	Папиллярное образование с низким злокачественным потенциалом	Высокодифференцированная карцинома	Низкодифференцированная карцинома
G1	1 (6%)	2 (13%)	3 (19%)
G2	0	1 (6%)	5 (31%)
G3	0	1 (6%)	3 (19%)

принятой в 2004 г. классификации ВОЗ/ЕОИЛР. Гистологические препараты были отобраны по принципу «чистой группы», в них отсутствовали некротические, воспалительные и другие изменения, которые могли бы повлиять на трактовку результатов исследования. Среди этих больных у 1 (6%) было диагностировано папиллярное образование с низким злокачественным потенциалом, у 4 (25%) – высокодифференцированная карцинома мочевого пузыря и у 11 (69%) – низкодифференцированная карцинома мочевого пузыря.

Результаты сопоставления гистологической классификации 1973 г. с классификацией 2004 г. представлены в таблице.

После оперативного лечения все больные с поверхностным раком мочевого пузыря были взяты на диспансерный учет. За время наблюдения умерли 52 (43,3%) человека. Смерть этих больных наступила на фоне прогрессирования и рецидивирования рака мочевого пузыря. Однолетняя, трехлетняя и пятилетняя выживаемость больных составила 92,8, 76,5 и 66,3% соответственно. Рецидивы в период наблюдения наступили у 73,1% больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нам удалось выявить некоторые закономерности между клиническими и морфологическими проявлениями опухолевого процесса. Было установлено, что для пожилых больных была более характерна умеренная ($t=3,63$; $p=0,003$) и низкая ($t=4,75$; $p=0,001$) степень дифференцировки карцином мочевого пузыря. Низкую выживаемость наблюдали у пациентов, которые, несмотря на наличие гематурии и дизурии, длительное время не обращались за медицинской помощью ($p=0,012$). Сравнение размеров опухолей в зависимости от глубины инвазии карцином у обследованных нами больных показало, что больший размер новообразований был характерен для инвазивных опухолей ($t=2,85$; $p=0,015$; $U=6,00$; $p=0,028$). Также нам удалось подтвердить положение о высоком риске прогрессирования расположенных в области треугольника Льео карцином – выживаемость этих больных через пять лет была достоверно ($rs=0,64$; $p=0,02$) ниже, чем выживаемость пациентов с опухолями мочевого пузыря другой локализации. Кро-

ме того, оказались статистически достоверными различия в выживаемости больных с одиночными новообразованиями и мультилокулярным поражением мочевого пузыря опухолями ($rs=0,62$; $p=0,024$), а отсутствию рецидивов при контрольном исследовании после оперативного лечения ($rs=0,69$;

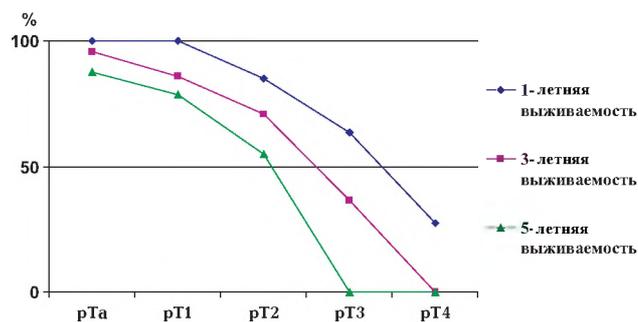


Рис. 1. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость больных переходноклеточным раком в зависимости от степени глубины инвазии рака мочевого пузыря.

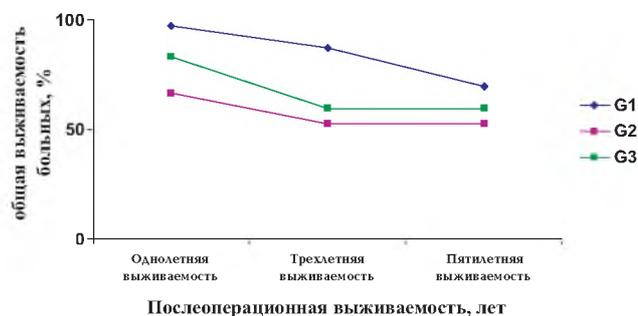


Рис. 2. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость больных переходноклеточным раком в зависимости от степени дифференцировки рака мочевого пузыря.

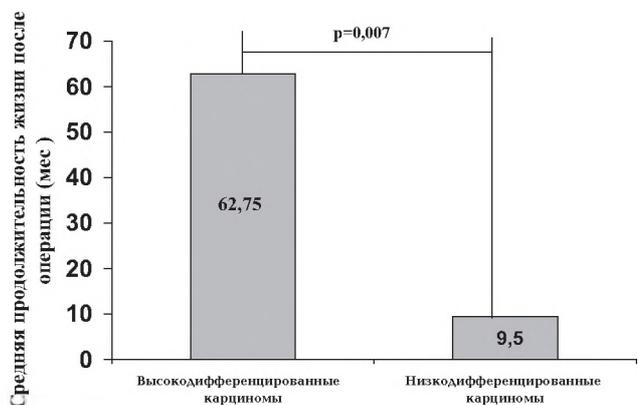


Рис. 3. Средняя продолжительность жизни после операции больных высокодифференцированным и низкодифференцированным раком мочевого пузыря в соответствии с редакцией 2004 г.

$p=0,018$) соответствовали лучшие показатели выживаемости больных.

Мы проанализировали возможности прогнозирования течения переходно-клеточного рака с помощью определения глубины инвазии и степени дифференцировки опухолей мочевого пузыря на нашей группе больных.

Рецидивирующее течение наблюдалось в 42,9% случаев у больных с глубиной инвазии опухоли pTа, в 61,8% случаев – у пациентов с опухолями стадии pT1, карциномы *in situ* в нашем исследовании не рецидивировали. У переходно-клеточных опухолей с глубиной прорастания pT4 рецидивы не наблюдались. Низкий процент рецидивирования инвазивных раков связан со значительной долей пациентов, которым не выполнялась радикальная цистэктомия и проводимой им лучевой терапией. Срок рецидивирования карцином pTа составил в среднем 13 мес, карцином *in situ* – 7 мес, для опухолей стадии pT1 она была 7 мес, стадии pT2 – 13 мес, стадии pT3 – 1,5 мес, стадии pT4 – 7 мес.

Данные об однолетней, трехлетней и пятилетней выживаемости представлены на рис.1, из которого следует, что с увеличением глубины инвазии выживаемость больных снижалась. Нами статистически подтверждена зависимость низкой продолжительности жизни пациентов от глубины прорастания рака мочевого пузыря ($r=0,55$; $p=0,01$). При анализе различий в выживаемости больных с поверхностными и инвазивными переходно-клеточными раком было обнаружено, что у пациентов с поверхностными карциномами мочевого пузыря продолжительность жизни после операции была выше, чем у больных с инвазивными опухолями ($t=2,87$; $p=0,01$).

Согласно классификации ВОЗ 1973 г., опухоли со степенью дифференцировки G1 рецидивировали в 57,1% случаев, умереннодифференцированные карциномы оказались рецидивирующими в 83,3% и 100% рецидивов имели низкодифференцированные раки. Среднее время рецидивирования низкодифференцированных карцином составило 9 мес, умереннодифференцированные опухоли рецидивировали в среднем через 6 мес, а низкодифференцированные – через 8,3 мес.

С позиций классификации ВОЗ/ЕОИЛР 2004 г. в случае опухолей папиллярного строения с низким злокачественным потенциалом рецидивирования процесса не наблюдалось, среди высокодифференцированных карцином рецидивы наступили у 3 больных (75%), а у больных низкодифференцированным раком они были в 5 случаях (83%). Рецидивы высокодифференцированных карцином в среднем появлялись через 3,5 мес, а низкодиффе-

ренцированные карциномы вновь возникали в среднем срок 5,9 мес.

В нашем исследовании общая выживаемость больных понижалась с возрастанием степени анаплазии карцином: для высокодифференцированного рака она составила 96,7%, для умереннодифференцированных опухолей – 72,9% и среди пациентов с низкодифференцированными карциномами выживаемость была 35%. Данные об однолетней, трехлетней и пятилетней выживаемости пациентов в зависимости от степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли представлены на рис. 2.

Продолжительность жизни после операции была нами изучена также с позиций классификации 2004 г. Среди больных низкодифференцированным раком выживаемость была достоверно короче по сравнению с высокодифференцированными опухолями ($t=3,35$; $p=0,007$; $U=2,00$; $p=0,017$; рис. 3). При этом все больные с высокодифференцированным раком мочевого пузыря были живы за период наблюдения, тогда как 63% пациентов с низкодифференцированными карциномами умерли за период наблюдения ($r_s=0,60$; $p=0,039$).

Иллюстрацией полученных результатов может служить клинический пример.

Больной Б., 61 год, поступил на урологическое отделение СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в плановом порядке с жалобами на тотальную макрогематурию. Примесь крови в моче заметил несколько месяцев назад. При цистоскопии уретроскоп введен по уретре свободно, объем мочевого пузыря 300 мл. Слизистая оболочка бледно-розовая, устья мочеточников симметричные. На правой стенке выявляется опухоль размером 3 см, одиночная, ворсинчатая. Больному выполнена ТУР мочевого пузыря, послеоперационный период протекал гладко. В первые 12 ч внутрипузырно был введен тиофосфамид. Послеоперационное течение гладкое, больной выписан на 7-е сутки после операции. Согласно гистологическому заключению – переходно-клеточный рак с инвазией в подслизистый слой. При оценке с позиции гистологической классификации 1973 г. был выявлен рак высокой степени дифференцировки, тогда как с точки зрения классификации карцином мочевого пузыря 2004 г. удаленная опухоль относилась к низкодифференцированным карциномам. Через 9 мес после операции при контрольной цистоскопии был выявлен рецидив рака мочевого пузыря с инвазией в мышечный слой, а также регионарное метастазирование по данным МРТ малого таза. Больной умер от прогрессирования и рецидивирования рака мочевого пузыря через 21 мес после операции.

Данный клинический пример наглядно демон-

стрирует преимущества новой гистологической классификации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ прогностических возможностей традиционных факторов – глубины инвазии и степени дифференцировки подтвердил связь глубины прорастания опухолей мочевого пузыря с выживаемостью больных. В то же время в отношении такого фактора, как степень дифференцировки, нами были получены результаты, отличающиеся в зависимости от применяемой классификации. Классификационная система 1973 г., основанная на трех степенях дифференцировки, оказалась напрямую не связанной с выживаемостью больных. Другой характер взаимоотношений был обнаружен в отношении категорий последней классификации ВОЗ 2004 г.: увеличение степени анаплазии в направлении от папиллярной опухоли с низким злокачественным потенциалом к низкодифференцированным карциномам коррелировало с сокращением времени жизни больных после операции.

С учетом существующих взглядов о целесообразности введения новой классификации к достоинствам новой систематизации следует отнести детальную разработку гистологических диагностических критериев, а также отсутствие промежуточной диагностической категории G2, между которой и крайними степенями дифференцировки происходит самое большое количество диагностических ошибок [6]. Определена категория низкодифференцированных карцином как группа с высоким риском прогрессии, нуждающаяся в интравезикальной терапии. Кроме того, категория папиллярных новообразований с низким злокачественным потенциалом позволяет избежать термина «карцинома» для опухолей с низким риском прогрессии и в то же время не определять их как доброкачественные новообразования, чтобы не упустить возможную прогрессию заболевания.

Недостатками новой классификации остается вопрос о постановке диагноза папиллярного новообразования с низким злокачественным потенциалом. Этот диагноз невозможно поставить при цитологическом исследовании мочи, а при гистологическом обследовании воспроизводимость результатов среди патологов нередко остается низкой. Кроме того, с гистологической точки зрения, дифференциальная диагностика между уротелиальной папилломой и папиллярным новообразованием с низким злокачественным потенциалом крайне трудна. Основным критерием при дифференциров-

ке этих двух категорий является число слоев клеток, воспроизводимость которого ввиду того, что плоскость разреза может проходить под различным углом, весьма низкая.

Таким образом, нами установлено, что категории гистологической классификации 2004 г. в большей степени связаны с выживаемостью больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря. Однако применение классификации ВОЗ 2004 г. в настоящее время ограничено отсутствием данных, подтверждающих ее прогностические возможности на продолжительном отрезке послеоперационного наблюдения больных. Кроме того, ввиду того, что все разработанные Европейской Ассоциацией урологов рекомендации по тактике лечения и наблюдения больных раком мочевого пузыря базируются на классификации Mostofi (1973), эту систематизацию необходимо учитывать в практической деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании удалось определить глубину инвазии карцином, сравнить результаты оценки степени дифференцировки опухолей по двум классификационным системам и сопоставить их с данными диспансерного наблюдения больных. Исследование показало, что категории двух принятых на сегодняшний день классификационных систем предоставляют разную информацию относительно течения рака мочевого пузыря.

Таким образом, применение новой классификационной системы позволяет более точно определить больных с благоприятным прогнозом рака мочевого пузыря.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss 2002:199–202
2. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn I. Histological Typing of Urinary Bladder Tumors. Berlin: Springer 1999:20–120
3. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1435–1448
4. Gonul II, Poyraz A, Unsal C, Acar C, Alkibay T. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classification for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. Pathological evaluation of 258 cases. *Urol Int* 2007; 78(4):338–44
5. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasm: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; 46(2):170–176
6. Alvarez-Kindelan J, Campos-Hernandez JP, Lopez-Beltran A, Requena-Tapia MJ. WHO 2004 classification of bladder tumors: summary and comments. *Actas Urol Esp* 2007;31(9):978–988

Поступила в редакцию 25.01.2010 г.
Принята в печать 02.03.2010 г.