

Pregledni prispevek/Review article

KLASIFIKACIJA UROTELNIH TUMORJEV SEČNEGA MEHURJA WHO/ISUP

WHO/ISUP CLASSIFICATION OF THE UROTHELIAL TUMORS OF THE URINARY BLADDER

Zdenka Ovčak

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Prispelo 2005-07-25, sprejeto 2005-08-17; ZDRAV VESTN 2005; 74: 529–33

Ključne besede: sečni mehur; urotelni tumorji; klasifikacija

Key words: urinary bladder; urothelial tumors; classification

Izvleček – Izhodišča. V članku avtorji predstavijo najnovejšo razdelitev urotelnih tumorjev sečnega mehurja, ki je dokončno stopila v veljavo leta 2002.

Klasifikacija urotelnih tumorjev sečnega mehurja iz leta 1973, ki je temeljila na tristopenjski razvrstitvi papilarnih urotelnih tumorjev brez invazijske rašče, se je kljub pomanjkljivostim dokaj uspešno uporabljala skoraj 30 let. Temeljila je na oceni motenj citoarhitektonike krovnega urotela in stopnji anaplazije tumorskih celic. Na predlog Mednarodnega združenja uroloških patologov (ISUP) je Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) leta 1998 sprejela novo klasifikacijo WHO/ISUP, ki je za razliko od stare uvedla novo entiteto »papilarno urotelno neoplazijo nizkega malignega potenciala«. Nameravali so se izogniti neugodni diagnozi karcinoma pri papilarnih urotelnih tumorjih, ki izredno redko izkazujejo invazijsko rast in zasevanje. Poleg tega je nova klasifikacija razdelila invazivne urotelne karcinome sečnega mehurja samo na karcinome nizke (low grade) in visoke (high grade) stopnje malignosti.

Zaključki. Avtorji menijo, da nova klasifikacija, ki so jo sicer dolžni uporabljati, ne rešuje osnovnih protislovij in pomanjkljivosti stare klasifikacije, da je terminološko neustrezna in tudi znanstveno ne dovolj utemeljena. Izhod iz nastalega položaja vidijo v aplikaciji analognih meril, ki veljajo pri diagnostiki papilarnih neinvazivnih tumorjev grla in prebavil.

Abstract – Background. The authors present the current classification of urothelial neoplasms of the urinary bladder.

The classification of urothelial tumors of the urinary bladder of 1973 was despite some imperfection relatively successfully used for more than thirty years. The three grade classification of papillary urothelial tumors without invasion has been based on evaluation of variations in architecture of covering epithelium and tumor cell anaplasia. As recommended by the International Society of Urological Pathologists (ISUP), the World Health Organisation (WHO) accepted the new WHO/ISUP classification in 1998 that was revised in 2002 and finally published in 2004. With intention to avoid unnecessary diagnosis of cancer in patients having papillary urothelial tumors with rare invasive or metastatic growth, this classification introduced a new entity, the papillary urothelial neoplasia of low malignant potential (PUNLMP). The additional change in classification was the division of invasive urothelial neoplasms only to low and high grade urothelial carcinomas.

Conclusions. The authors' opinion is that although the old classification is not recommended for use anymore the new one is not solving the elementary reproaches to previous classification such as terminological unsuitability and insufficient scientific reasoning. Our proposed solution in classification of papillary urothelial neoplasms would be the application of criteria analogous to that used in diagnostics of papillary non-invasive tumors of the head and neck or alimentary tract.

Uvod

Leta 1973 je F. K. Mostofi utemeljil prvo patohistološko klasifikacijo tumorjev sečnega mehurja, ki jo je sprejela tudi Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) (1). Kljub očitnim pomanjkljivostim je bila med urološkimi patologi splošno sprejeta in so jo uporabljali skoraj 30 let. Osnovni koncept te klasifikacije je bila zelo restriktivna uporaba diagnoze urotelne papilome in razvrstitve vseh ostalih papilarnih urotelnih tumorjev brez invazijske rašče s patološkim stadijem pTa v urotelne karcinome s tremi stopnjami anaplazije (gradus I, II, III). Glede na to, da so bili biološki potenciali teh tumorjev skoraj popolnoma nepredvidljivi, kajti večina jih je le recidirirala, ne

pa tudi prešla v invazijsko raščo ter možnost zasevanja, je bilo očitno, da so bili številni bolniki po nepotrebnem obremenjeni z neprijetno diagnozo karcinoma. Kljub temu so v številnih študijah ugotovili pozitivno korelacijo med stopnjo anaplazije in možnostjo kasnejše invazije ter zasevanja (2). Vprašanja ustrezne terminologije in patohistoloških napovednih dejavnikov so sprožila leta 1997 iskanje novih rešitev; leto kasneje so dosegli tudi konsenz o novi klasifikaciji, ki jo je sprejelo Mednarodno združenje uroloških patologov (International Society of Urologic Pathologists – ISUP), leta 2002 pa ga je dokončno potrdila tudi Svetovna zdravstvena organizacija. Nova klasifikacija WHO/ISUP se od stare razlikuje predvsem po tem, da pri papilarnih urotelnih tumorjih odpravlja tristo-

penjsko oceno anaplazije in uvaja novo terminološko ter morfološko entiteto, t. i. papilarno urotelno neoplazmo nizke stopnje malignosti (angl. kratica PUNLMP) (3–5) (razpr. 1).

Razpr. 1. *Klasifikacija WHO/ISUP. Povzeto po WHO/ISUP consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder.*

Table 1. *The WHO/ISUP consensus classification. Cited by WHO/ISUP consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder.*

Normalni urotel / Normal
Hiperplazija / Hyperplasia
Enostavna hiperplazija / Flat hyperplasia
Papilarna hiperplazija / Papillary hyperplasia
Nepapilarne (ravne) spremembe z atipijami / Flat lesions with atypia
Reaktivna (vnetna) atipija / Reactive (inflammatory) atypia
Atipičnost neznanega izvora / Atypia of unknown significance
Displazija / Dysplasia
Karcinom in situ / Carcinoma in situ
Papilarne neoplazme
Papillary neoplasms
Papilom / Papilloma
Papilarna neoplazma nizkega malignega potenciala / Papillary neoplasm of low malignant potential
Neinvazivni papilarni karcinom nizke stopnje / Non-invasive papillary carcinoma, low-grade
Neinvazivni papilarni karcinom visoke stopnje / Non-invasive papillary carcinoma, high-grade
Invazivni karcinom
Invasive carcinoma
Invazija v lamino proprijo / Lamina propria invasion
Invazija v muskularis proprijo (mišica detruzor) / Muscularis propria (detrusor muscle) invasion

Normalni urotel

Urotel oz. prehodni epitel sta sinonima, vendar dajemo prednost uporabi prvega izraza. Izraz »prehodni« pomeni, da gre za nek vmesni epitel, ki prehaja od enega epitela k drugemu, ne pa, da se njegova višina spreminja glede na količino urina v sečnem mehurju. Urotel ima običajno do 7 slojev celic z značilnimi dežnikastimi celicami na površini. Minimalne in žariščne citološke atipičnosti in spremembe v citoarhitektiki še vedno označimo kot normalni epitel.

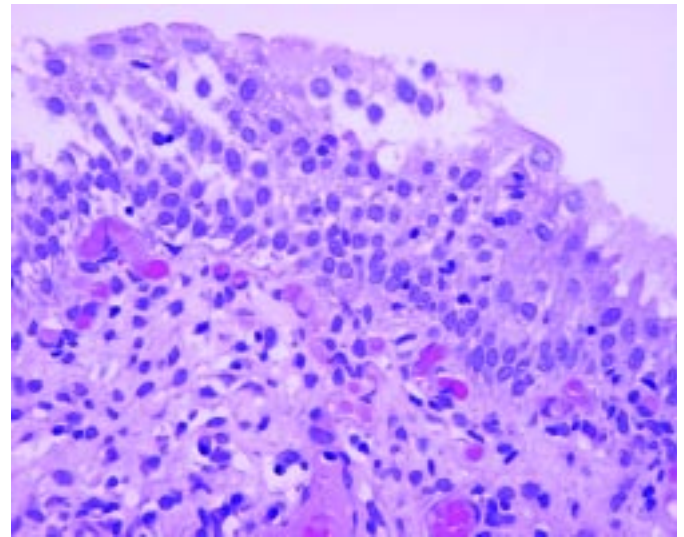
Hiperplazija

Enostavna urotelna hiperplazija. Sprememba je v ravni sluznice mehurja. Tvori jo zadebeljen urotel brez citoloških atipij. Pogosto jo opazimo v bližini papilarnih urotelnih tumorjev, vendar najverjetneje ni predneoplastična sprememba (4).

Papilarna urotelna hiperplazija. Pri njej je sluznica mehurja nagubana, lahko tudi nakazano resičasta, krovni urotel je enakomerno zadebeljen in ne kaže citoloških atipij. V lamini propriji so razširjene kapilare, polne krvi. Tudi papilarno hiperplazijo pogosto diagnosticiramo v okolici papilarnih urotelnih tumorjev.

Nepapilarne (ravne) spremembe z atipijami

Reaktivna atipija. Srečamo jo pri akutnem in kroničnem cistitisu. Jedra urotelnih celic so enakomerno povečana, vezikularna, z jasno vidnimi jedrci, prisotne so tudi mitoze. Sprememba ni neoplastična, diagnostika pa ni vedno enostavna in zahteva precej izkušenj. Med urotelnimi celicami in/ali v lamini propriji je pogosto vnetni infiltrat (sl. 1).



Sl. 1. *Reaktivna (vnetna) atipičnost. HE × 40.*

Figure 1. *Reactive (inflammatory) atypia. HE × 40.*

Atipija neznanega izvora. Je slabo opredeljena entiteta, ki je lahko diagnostično zelo zahtevna. Diagnosticiramo jo v primerih, ko se ne moremo dokončno odločiti med reaktivno (vnetno) atipijo in neoplastično atipijo. Glavna značilnost je, da sta polimorfizem in/ali hiperkromazija jeder urotela bolj izražena, kot bi to pričakovali zaradi intenzivnosti vnetnega procesa (3). Pri bolnikih s to diagnozo je nujno potrebna ponovna biopsija, ko se znaki vnetja pomirijo.

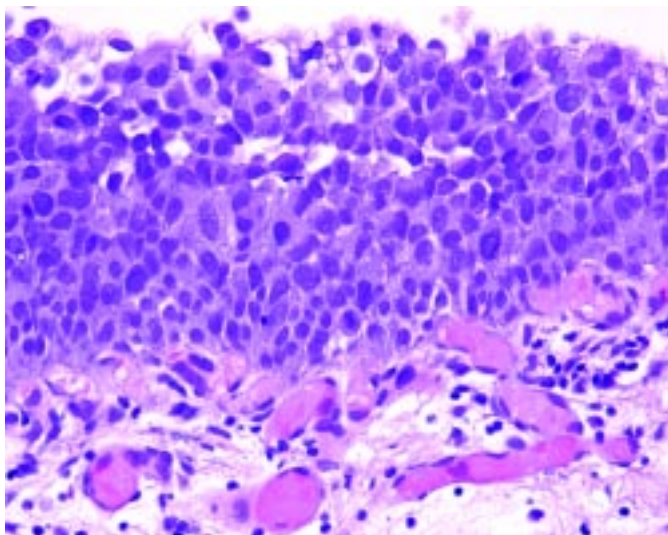
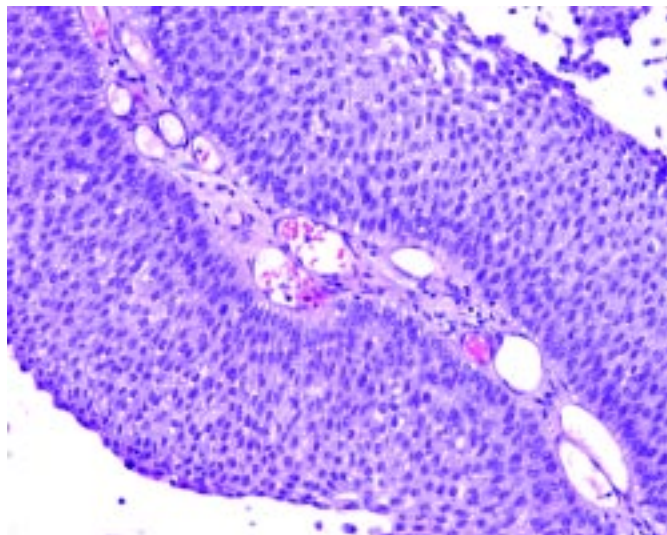
Displazija. Displastični urotel kaže hude spremembe v smislu porušanja citoarhitektonike, celičnega in jedrnega polimorfizma kot tudi povečane mitotične aktivnosti. Spremembe običajno ne zajemajo celotne debeline epitela in jih po histoloških merilih še ne moremo označiti kot karcinom *in situ*. Težava je v tem, da je pri displaziji diagnostika zelo odvisna od osebnih meril posameznega patologa; zato nekateri predlagajo za displazijo izraz intraurotelna neoplazija nizke stopnje (low grade) (4). Čeprav je biološki potek displazije še slabo poznan, gre očitno za predneoplastično spremembo (5).

Karcinom in situ. Zanj je značilna prisotnost celic z velikimi, nepravilno oblikovanimi in hiperkromnimi jedri, ki jih običajno najdemo v celotni debelini urotela (sl. 2). Mitotična aktivnost je vidna tudi v srednjem in zgornjem delu epitela. Ker ni nujno, da atipičnosti zajemajo dosledno celotno debelino epitela, je diagnoza karcinom *in situ* v praksi dostikrat podcenjena (4). Nekateri spremembo imenujejo tudi intraurotelna neoplazija visoke stopnje (high grade), saj se iz nje pogosto razvije invazivni urotelni karcinom.

Papilarne urotelne neoplazme

Urotelni papilom. Gre za papilarni tumor z nežno, ozko vezivno-žilno stromo, ki jo prekriva urotel, ki se po zgradbi in citološko ne razlikuje od normalnega urotela. Pri tem niti ni toliko pomembno število slojev v epitelu (sl. 3). Takih tumorjev, očitno benigne narave, ki bi izpolnjevali ta stroga merila, ni veliko; srečamo jih predvsem pri mlajših bolnikih.

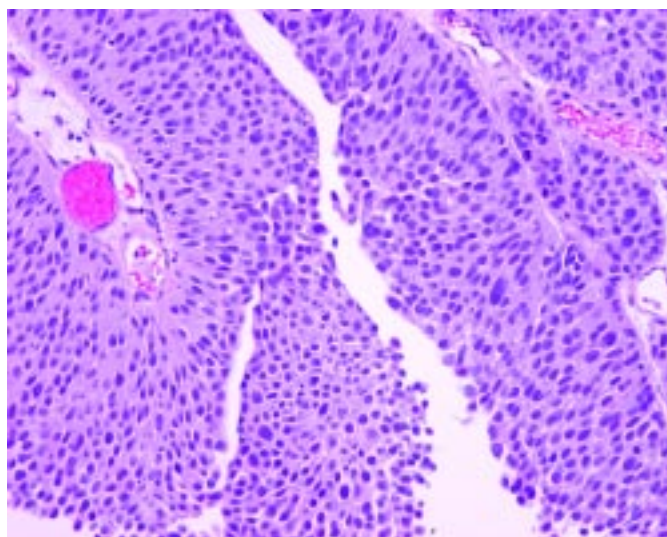
Invertirani urotelni papilom. Naziv ni čisto ustrezen, saj ne gre za papilarni tumor, ampak se papilarni poganjki urotela invaginirajo v lamino proprijo, ne da bi kjer koli šlo za invazivno

Sl. 2. Urotelni karcinom *in situ*. HE $\times$ 40.Figure 2. Urothelial carcinoma *in situ*. HE $\times$ 40.Sl. 4. Papilarna urotelna neoplazma nizkega malignega potenciala (PUNLMP). HE $\times$ 20.Figure 4. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP). HE $\times$ 20.Sl. 3. Urotelni papilom. HE $\times$ 10.Figure 3. Urothelial papilloma. HE $\times$ 10.

raščo. Diagnostično jih je seveda včasih težko ločevati od invazivnih urotelnih karcinomov nizke stopnje malignosti.

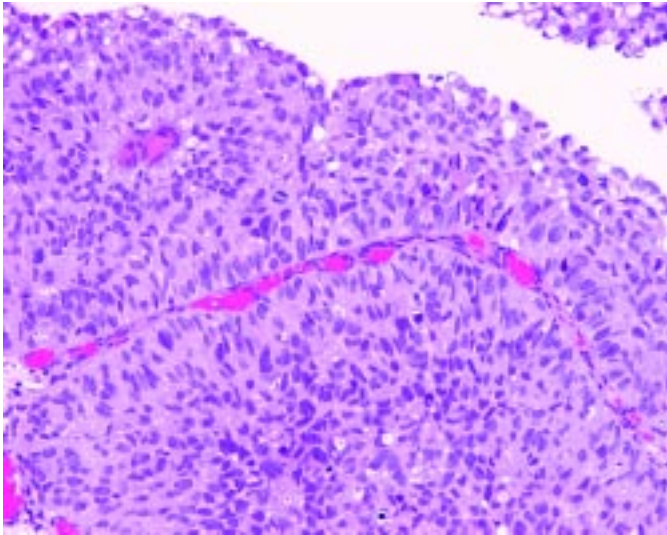
Papilarna urotelna neoplazma nizkega malignega potenciala (PUNLMP). Največja novost klasifikacije WHO/ISUP je definirana kot papilarni tumor z minimalnimi nepravilnostmi v citoarhitektoniki krovne urotela in minimalnimi jedrnimi atipijami; pri tem je urotel običajno zadebeljen, vendar za diagnozo to ni nujni pogoj (3–5) (sl. 4). Glavna razlika od urotelnega papiloma je torej v tem, da je PUNLMP mnogo pogostejši, da je urotel skoraj praviloma zadebeljen, da so jedra precej večja in da lahko srečamo tudi redke mitoze, ki pa so omejene na bazalni sloj celic. PUNLMP lahko, vendar redko recidivira, bodisi kot histološko enak tumor bodisi kot papilarni urotelni tumor višje stopnje malignosti, v izredno redkih primerih pa lahko tudi invadira in zaseva (4).

Neinvazivni papilarni urotelni karcinom nizke stopnje (low grade). Je papilarni tumor s številnejšimi področji motnje

Sl. 5. Neinvazivni papilarni urotelni karcinom nizke stopnje. HE $\times$ 20.Figure 5. Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade. HE $\times$ 20.

citoarhitektonike in izrazitejšo polimorfijo jeder tumorskih celic (sl. 5). Opažamo spremembe v polariteti, velikosti, obliki jeder in nepravilni porazdelitvi kromatina v jedrih, tudi blago mitotično aktivnost, ki je omejena na spodnjo polovico epitela. Posamezne papile se lahko med seboj zlepljajo in tvorijo večje ploskve tumorskih celic. Papilarni urotelni karcinomi nizke stopnje pogosto recidivirajo, vendar je nevarnost progresije v smislu invazije sorazmerno majhna, in sicer < 5% (3–5).

Neinvazivni papilarni urotelni karcinom visoke stopnje (high grade). Pri teh tumorjih vidimo izrazite motnje v citoarhitektoniki in videzu tumorskih celic (sl. 6). Celični polimorfizem je običajno zmeren, lahko pa tudi zelo izrazit. Opazna je nepravilna distribucija jedrnega kromatina, nukleoli so lahko ja-



Sl. 6. Neinvazivni papilarni urotelni karcinom visoke stopnje. HE $\times 20$.

Figure 6. Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade. HE $\times 20$.

sno vidni in nepravilno oblikovani. Mitoze, tudi patološke, vidimo lahko v vseh slojih epitela. Pri teh tumorjih pogosto v okolici opazimo tudi že invazivno raščo ali pa spremembe urotela v smislu karcinoma *in situ*. Odstotek progresivne rasti je pri teh tumorjih dokaj visok (15–40%) (4, 5).

Invazivne urotelne neoplazme

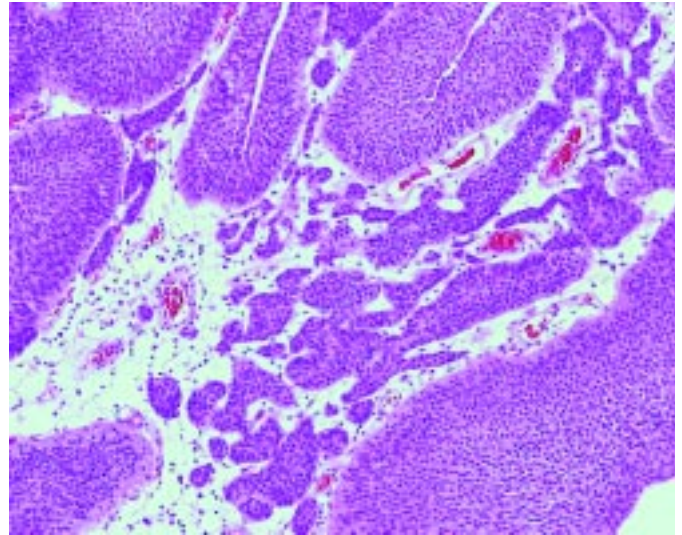
Pri teh tumorjih gre za invazijo bodisi v lamino proprijo bodisi tudi v mišično plast sečnega mehurja. Glede stopnje malignosti jih po klasifikaciji WHO/ISUP delimo v invazivne urotelne karcinome nizke in visoke stopnje po analognih merilih kot pri papilarnih karcinomih.

Invazija v lamino proprijo. Značilna je prisotnost skupkov, tračkov ali posameznih tumorskih celic v lamini propriji (sl. 7). Patološki stadij teh tumorjev je pT1. Pri ocenjevanju invazije v lamino proprijo moramo paziti, da retrakcijskih artefaktov okoli skupkov tumorskih celic ne ocenimo kot žilno invazijo (vaskularna invazija). V lamini propriji so tudi vitre gladkomišičnih celic (muscularis mucosae), zato prisotnosti tumorskega tkiva med njimi ne smemo oceniti kot invazijo v mišično steno mehurja. Tudi invazije med skupki maščevja, ki se nahajajo v lamini propriji, ne smemo diagnosticirati kot ekstravazikalno razširitev tumorja. V bioptičnem materialu po transuretralni resekciji tumorja (TUR) je včasih to ločevanje zahtevno in terja velike izkušnje patologa.

Invazija v mišično steno mehurja. Označen je s patološkim stadijem pT2 in pomeni prisotnost tumorskega tkiva med debelimi snopi gladkega mišičja stene mehurja (muscularis propria) (sl. 8). Pri diagnozi invazivni urotelni karcinom moramo pri bioptičnem materialu po TUR v izvidu vedno napisati, ali je bila v biopsiji zajeta proprija muskularis ali ne.

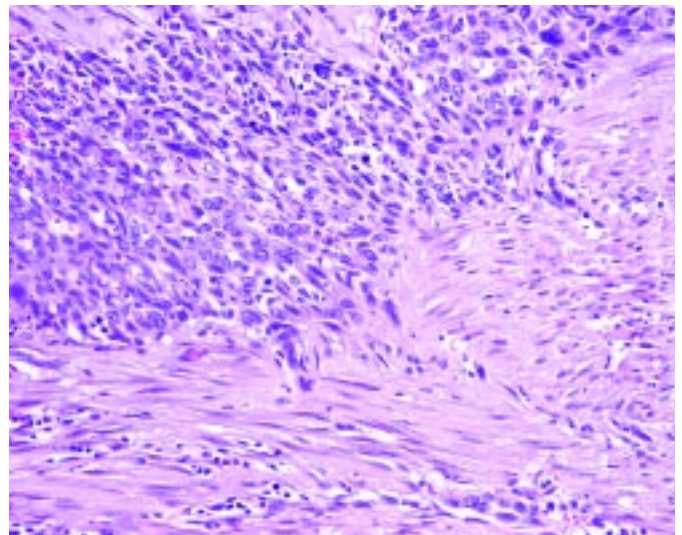
Zaključki

Novo klasifikacijo urotelnih tumorjev sečnega mehurja WHO/ISUP je sprejela Svetovna zdravstvena organizacija, zato jo moramo uporabljati, čeprav je očitno, da sploh ni rešila osnovnih protislovij, ki so se pojavila že ob prvi klasifikaciji iz leta



Sl. 7. Urotelni karcinom – invazija v lamino proprijo. HE $\times 10$.

Figure 7. Urothelial carcinoma infiltrating lamina propria. HE $\times 10$.



Sl. 8. Urotelni karcinom – invazija v mišico. HE $\times 20$.

Figure 8. Urothelial carcinoma infiltrating muscle. HE $\times 20$.

1973. Nekateri avtorji so v svojih raziskavah dobili pozitivne napovedne kazalce, ki naj bi jih nova klasifikacija izkazala (5–7), številni ugledni avtorji pa so nasprotno do nje precej skeptični (2, 8, 9). Napovedno vrednost so poskušali izboljšati z imunohistokemičnim prikazom jedrnih proliferacijskih faktorjev (10), čeprav je pri urotelnih tumorjih uporaba imunohistokemije precej omejena (11). Tudi citološko preverjanje klasifikacije WHO/ISUP ni dalo obetavnih rezultatov (12). Nekateri so poskušali klasificirati urotelne tumorje na način vrednotenja dveh histoloških vzorcev, npr. kot pri uspešni Gleasonovi klasifikaciji karcinoma prostate, vendar so rezultati z enkrat še neprepričljivi (13). Morda bodo problem pomagale rešiti molekularnogenetske raziskave, ki so v polnem razmahu (5, 14).

Naše stališče, ki ga imamo na osnovi velike kazuistike urotelnih tumorjev sečnega mehurja, ki pa žal še ni kvantificirano, je do nove klasifikacije WHO/ISUP dokaj zadržano. Menimo,

da svojega osnovnega namena, izboljšati klasifikacijo iz leta 1973, ni dosegla. Prvič, bolnike še vedno »obremenjuje« z diagnozo papilarnih urotelnih karcinomov pri tumorjih, ki še niso invazivni in pri katerih še do danes nimamo nobenih sprejemljivih napovednih kazalcev, ki bi nakazovali njihove biološke potenciale. Drugič, nova entiteta PUNLMP, ki je tudi v angleščini, kaj šele v slovenščini terminološka spakedranka, ne kaže, da bi bila strokovno in znanstveno utemeljena. Mnenja smo, da bi tudi pri urotelnih tumorjih uporabili podoben pristop, kot je pri papilarnih tumorjih prebavil in grlca: papilarni tumor brez invazijske rasti bi bil označen kot papilom z urotelom, ki je lahko normalen, displastičen ali pa že v stanju karcinoma *in situ*. S tem bolnika ne bi obremenjevali z neugodno diagnozo, njegovo nadaljnje opazovanje in zdravljenje pa bi se ravnalo glede na stopnjo displazije krovne urotela in histološkega videza okolne sluznice.

Literatura

- Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva: WHO; 1973.
- Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 2004; 6: 170–6.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435–48.
- Reuter VR, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK, the Bladder Consensus Conference Committee. A newly illustrated synopsis of the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) consensus classification of urothelial (transitional-cell) neoplasms of the urinary bladder. *J Urol Pathol* 1999; 11: 1–28.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
- Bircan S, Candir O, Serel TA. Comparison of WHO 1973, WHO/ISUP 1998, WHO 1999 grade and combined scoring systems in evaluation of bladder carcinoma. *Urol Int* 2004; 73: 201–8.
- Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, Nicol DL, MacTaggart P. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. *BJU Int* 2004; 93: 1228–31.
- Cheng L, Bostwick DG. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors: reply. *Cancer* 2000; 88: 1513–6.
- Cheng L, MacLennan GT, Zhang S, Wang M, Pan CX, Koch MO. Laser capture microdissection analysis reveals frequent allelic losses in papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder. *Cancer* 2004; 101: 183–8.
- Yin H, Leong AS. Histologic grading of noninvasive papillary urothelial tumors: validation of the 1998 WHO/ISUP system by immunophenotyping and follow-up. *Am J Clin Pathol* 2004; 121: 679–87.
- Mai KT, Elmontaser G, Perkins DG, Yazdi HM, Stinson WA, Thijssen A. Histopathological and immunohistochemical study of papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and grade associated with extensive invasive low-grade urothelial carcinoma. *BJU Int* 2004; 94: 544–7.
- Curry JL, Wojcik EM. The effects of the current World Health Organization/ International Society of Urologic Pathologists bladder neoplasm classification system on urine cytology results. *Cancer* 2002; 96: 140–5.
- Ramos D, Ruiz A, Morell L, Navarro S, Villamon R, Gil-Salom M, Llombart-Bosch A. Prognostic value of morphometry in low grade papillary urothelial bladder neoplasms. *Anal Quant Cytol Histol* 2004; 26: 285–94.
- Knowles MA. What we could do now: molecular pathology of bladder cancer. *Mol Pathol* 2001; 54: 215–21.