

VÝZNAM SOUČASNÉ PATOLOGICKÉ KLASIFIKACE UROTELIÁLNÍCH LÉZÍ PRO KLINICKOU PRAXI

SIGNIFICANCE OF THE CURRENT PATHOLOGICAL CLASSIFICATION OF THE UROTHELIAL LESIONS FOR THE CLINICAL PRACTICE

Ondřej Hes¹, Milan Hora²

¹Oddělení speciální diagnostiky ŠPAÚ LF a FN, Plzeň

²Urologická klinika LF a FN, Plzeň

Došlo: 16. 6. 2008

Přijato: 17. 6. 2008.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.

Oddělení speciální diagnostiky ŠPAÚ LF a FN

Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

e-mail: hes@medima.cz

Souhrn

Hes O, Hora M. Význam současné patologické klasifikace uroteliálních lézí pro klinickou praxi – komentovaný přehled

Morfologická klasifikace uroteliálních tumorů byla několikrát změněna. Původní jednoduchá a snadno reprodukovatelná schémata byla nahrazena komplexními a velmi detailními popisnými klasifikačními systémy. Současná urologická/onkologická praxe využívá jen vel-

mi omezeně informace poskytnuté patologem. Nejdůležitější údaje, které mají bezprostřední dopad na plánování léčby, jsou základní histologický typ, stage a grade. Diskutovány jsou základní problémy týkající se interpretace diagnostiky uroteliálních lézí dle WHO 2004 klasifikace.

Klíčová slova:

močový měchýř, uroteliální karcinom, karcinom z přechodných buněk, klasifikace, WHO 2004 klasifikace, EAU guidelines 2008.

Summary

Hes O, Hora M. Significance of the current pathological classification of the urothelial lesions for the clinical practice

Morphological classification of the urothelial tumors has been changed several times. Former simple and easy reproducible classifications have been replaced by more complex and detailed descriptive systems. Current urological/oncological practice use only limited information from pathologists. The most important informations with direct impact to the treatment strategy are basic histological type, stage and grade. Practical problems

with interpretation of diagnoses of urothelial lesions according WHO 2004 classification are discussed.

Key words:

urinary bladder, urothelial carcinoma, transitional cell carcinoma, classification, WHO 2004 classification, EAU guidelines 2008.

ÚVOD

Morfologická klasifikace uroteliálních lézí prošla komplikovaným vývojem zahrnujícím jednoduchá, ovšem zevšeobecňující klasifikační schémata (tab. 1), až po současný, velmi komplikovaný systém (1–3). Novodobá klasifikace uroteliálních nádorů a jejich prekurzorů se opírá o klasifikaci WHO/ISUP (The World Health Organization/International Society of Urological Pathology) z roku 1998 (4, 5). Tato klasifikace velmi detailně morfologicky popisuje jednotlivé varianty uroteliálních a dalších lézí. Praktické využití v každodenní medicíně, zejména pak urologie, je však sporné. V tomto článku uvedeme přehled současné WHO 2004 klasifikace uroteliálních a blízké příbuzných nádorů.

POTŘEBY UROLOGA VERSUS POTŘEBY PATOLOGA

V současné době existuje určitý rozpor mezi informací, kterou je schopen poskytnout patolog a která je potřeba ke správné léčbě pacienta. Na jedné straně je dobře pochopitelný a logický systém klinických urologů a na druhé straně stojí velmi komplikovaná klasifikace založená na morfologických detailech, které často nelze objektivně zdokumentovat a diferenciálně diagnosticky využít. Urolog dle zavedených doporučených postupů potřebuje od patologa klasifikovat tumor histologicky, dále označit jako povrchový (pTa a pT1) nebo infiltrující (pT2 a výše), určit grade tumoru (1–3).

Tab. 1. Historické klasifikace uroteliálních lézí

Ash 1940	Mostofi 1960	Bergkvist 1965
karcinom z přechodných buněk grade I	papilom	tumor z přechodných buněk grade 0
		tumor z přechodných buněk grade I
karcinom z přechodných buněk grade II	karcinom z přechodných buněk grade I	tumor z přechodných buněk grade II
karcinom z přechodných buněk grade III	karcinom z přechodných buněk grade II	tumor z přechodných buněk grade III
karcinom z přechodných buněk grade IV	karcinom z přechodných buněk grade III	tumor z přechodných buněk grade IV

Další faktory nutné k rozhodnutí o další léčbě (multifokalita, recidiva tumoru atd.) je nutné doplnit na základě klinického stavu, anamnézy apod. klinickým lékařem. Na podkladě těchto zásadních, zcela neopominutelných údajů, se rozhoduje o dalším možném léčebném postupu. Patologické klasifikace však ve snaze co nejpřesněji určit z patologického pohledu popisovanou lézi vedou k tomu, že informace podávané patologem jsou pro klinického lékaře nepřehledné až abundanční. Navíc urolog musí často převádět poskytnuté údaje do klasifikace, která je užívána v doporučených postupech a v onkologických hlášeních NOR, což někdy vede k nedorozuměním.

Porovnáme-li tedy informace nutné k léčbě, tzn. typ, grade nádoru a jeho stage, je evidentní, že detailní morfologická klasifikace je z praktického hlediska obtížně použitelná až matoucí.

Z pohledu patologa je naopak nutné bezpečně rozhodnout, zda jde o nádorovou lézi, či nikoliv.

Toto rozhodnutí je možné udělat jen v okamžiku, kdy patolog bezpečně dokáže rozeznat uroteliální tumor od nenádorové afekce, která tumor pouze napodobuje. Vzhledem k ohromné variabilitě uroteliálních nádorových i nenádorových lézí je nutno zmapovat a přesně popsat celé morfologické spektrum. Nová WHO (2004) přesně toto učinila. Nicméně lze předpokládat, že razantnější formy léčby (intravezikální aplikace BCG vakcíny, cytostatik či dokonce radikální chirurgické řešení a radioterapii) indikují kliničtí lékaři až po zcela jasné dané rizikovosti nádorů definované patologem (invazivní růst, vyšší grade apod.). Záměna papillomu za uroteliální karcinom grade I asi nepovede u erudovaného urologa k nijak zásadní změně léčebného postupu, i když z pohledu patologa se jedná o zásadní zlom – přechod z benigní diagnózy na lézi maligní.

V praxi není obtížné zařadit jednotlivé afekce k určité WHO kategorii, ovšem většinou pouze u materiálu, který pochází z rozsáhlejších resekci (cystektomie, nefrektomie). V případě vzorků z endoskopických odběrů (cystoskopicky odebrané tkáně) je tento úkol velmi obtížně splnitelný. Materiál bývá v převážné většině případů arteficiálně poškozený resekčním proudem, někdy i čistě mechanicky. V takto změněné tkáni často chybí zcela epitelální výstelka, takže není možné stanovit grade. Navíc je velmi často tak poškozená spodina, že nelze ani odhadnout eventuální invazi přes bazální membránu či vztah k hladké svalovině. V závislosti na technice odběru může být materiál destruovaný až na úroveň, kdy nelze stanovit žádnou diagnózu.

Zcela zásadní roli hrají kauterizační artefakty u tzv. plochých lézí (CIS). Zde se sleduje ztráta kohezivní buněk, která vedle atypie patří k základním znakům této afekce. Pokud biopsický materiál obsahuje kauterizační změny, je nutné na možnou diagnózu *carcinoma in situ* pohlížet velmi kriticky. Většina změn v takových vzorcích je arteficiální. Proto při klinickém podezření na *carcinoma in situ* doporučován odběr studenou technikou bez použití elektroresekcí (6). Pro diagnostiku *carcinoma in situ* bývá rutinně využívána metoda cytologického vyšetření moči. Popis technologie zpracování a interpretace cytologického vyšetření moči však přesahuje rámec této přehledné práce.

Z všech výše uvedených důvodů vyplývá, že aplikace morfologické WHO klasifikace z roku

2004 je někdy velmi obtížná, či nemožná a stanovení detailních morfologických podjednotek je nanejvýš problematické.

INFILTRUJÍCÍ (INVAZIVNÍ) UROTELIÁLNÍ TUMORY (tab. 2)

Jako infiltrující (invazivní) uroteliální karcinomy jsou označovány uroteliální nádory invadující pod bazální membránu (4). Aplikace klasifikace na invazivní tumory není obtížná a řazení nádorů je vcelku logické. Pro patologa, který se zabývá urogenitálním traktem, není problém nádory podle tohoto schématu hodnotit.

Tab. 2. Současná WHO klasifikace z roku 2004 – infiltrující (invazivní) uroteliální tumory

UK s dlaždicobuněčnou diferenciací
UK s glandulární diferenciací
UK s trofoblastickou diferenciací
„Nested“ UK
Mikrocystický UK
Mikropapilární UK
Lymfoepiteliomu podobný UK
Lymfomu podobný UK
Plazmacytoidní UK
Sarkomatoidní UK
Obrovskobuněčný UK
Nediferencovaný UK

DLAŽDICOBUNĚČNÉ TUMORY A GLANDULÁRNÍ TUMORY (tab. 3)

Tyto nádory jsou paralelou dlaždicobuněčných lézí v jiných lokalizacích. Vždy je nutné mít na paměti, že čisté (skutečné dlaždicobuněčné) dlaždicobuněčné nádory jsou v oblasti kryté urotelem velmi vzácné a v převážné většině případů jde pouze o ložiskovou diferenciaci přítomné uroteliální léze (7). Proto je nutné takový nádor velmi rozsáhle vyšetřit a zmapovat jeho celé morfologické spektrum.

Tab. 3. Současná WHO klasifikace z roku 2004 – dlaždicobuněčné tumory

Dlaždicobuněčný karcinom
Verukózní karcinom
Dlaždicobuněčný papilom

U glandulárních tumorů (tab. 4) platí stejná pravidla, jako u dlaždicobuněčných. Vždy je nutné rozsáhle vyšetřit nádorovou tkáň a vyloučit fokální glandulární diferenciaci v rámci uroteliálního tumoru.

Tab. 4. Současná WHO klasifikace z roku 2004 – glandulární léze

Adenokarcinom: enterický, mucinózní, z prstenčitých buněk, světllobuněčný
Vilózní adenom

NEUROENDOKRINNÍ TUMORY (tab. 5)

Neuroendokrinní tumory jsou nádory vycházející z urotelu, které mají vzhled odpovídající protipólům mimo urogenitální trakt. Společnou vlastností je mimo jiné exprese neuroendokrinních markerů. Jde opět o velmi vzácné nádory, jejichž diagnostika nečiní obtíže. Stejně jako u dvou předchozích kategorií je nutné vyloučit, že jde o fokální diferenciaci urotelového nádoru, který má více komponent.

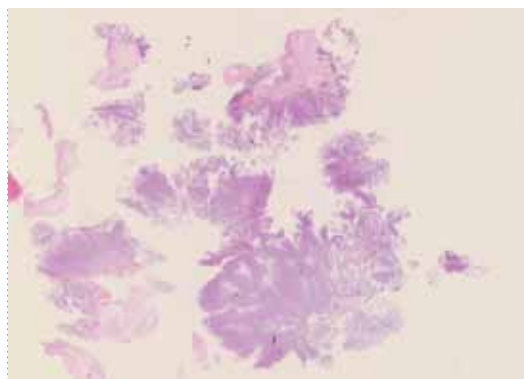
Tab. 5. Současná WHO klasifikace z roku 2004 – neuroendokrinní tumory

Malobuněčný karcinom
Karcinoid
Paragangliom

NEINVAZIVNÍ UROTELIÁLNÍ TUMORY (tab. 6)

Tato kategorie je nepochybně nejproblematictější. Dvě jednotky z této kategorie lze diagnostikovat relativně snadno. Jsou to *carcinoma in situ* (CIS) a invertovaný papilom. Rozpoznat CIS v urotelu bývá někdy obtížné, ovšem pro zkušeného uropatologa nejde o problém zásadní. Totéž platí pro invertovaný papilom.

Rozlišit ovšem následující kategorie: papilární UK high-grade, papilární UK low-grade,

**Obr. 1.**

Endoskopicky odebraný resekát tumoru močového měchýře (HE, 20x)

papilární uroteliální neoplazie nízkého maligního potenciálu a uroteliální papilom – je u průměrně poškozeném materiálu z endoskopie prakticky nemožné. Navíc k dovršení zmatků přispívá ohromná variabilita uroteliálních lézí. U větších nádorů lze někdy najít kombinace více kategorií z této skupiny. Význam takto detailního popisu a kategorizace léze je navíc pro klinického urologa téměř nulový.

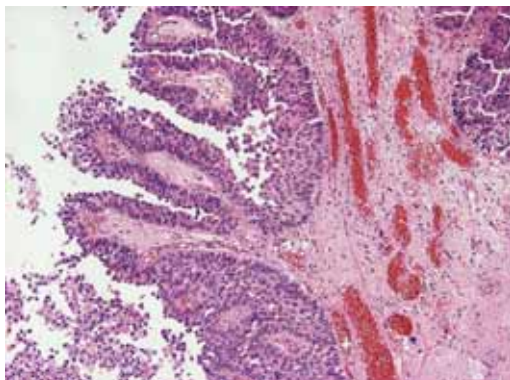
Tab. 6. Současná WHO klasifikace z roku 2004 – neinvazivní uroteliální léze

UK in situ
Papilární UK high-grade
Papilární UK low-grade
Papilární uroteliální neoplazie nízkého maligního potenciálu (PUNLMP)
Uroteliální papilom
Invertovaný papilom

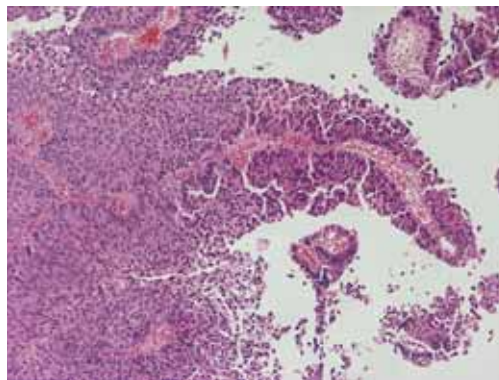
STAGE

Staging je u uroteliálních lézí poměrně dobře stanovitelný. Toto však platí pro materiál, který je dostatečně odebraný a bez významnějších artefaktů. Čím více je materiál poškozen, tím limitovanější je možnost stanovení invaze nádoru, a tím kategorie pT.

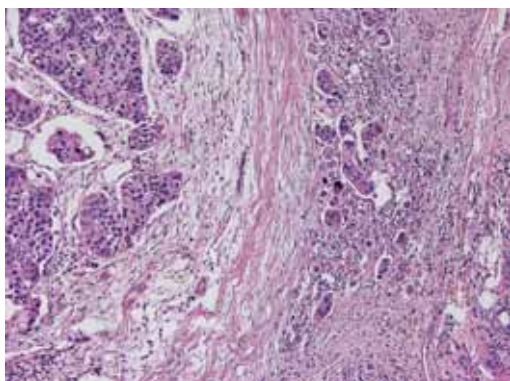
Jedinou spornou kapitolou při stanovení stage je subkategorizace pT1 na pT1a a pT1b. Již z anatomických poměrů v měchýři logicky vyplývá, že určit spolehlivě histologicky svalovou vrstvičku v lamina

**Obr. 2.**

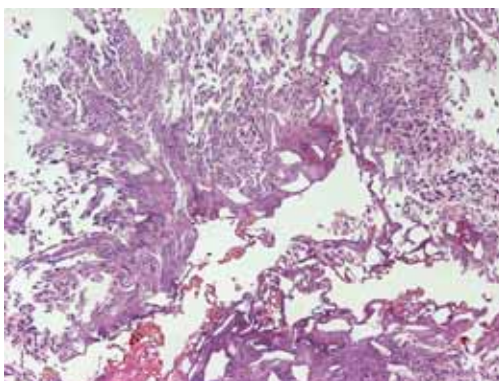
Na detailním záběru je vidět jedna z komponent tumoru z obrázku 1 – papilární léze, která fokálně splňuje kritéria pro diagnózu neinvazivního papilárního uroteliálního karcinomu high-grade (HE, 100×)

**Obr. 3.**

Další komponenta tumoru z obrázku 1 – tentokrát má charakter vysoce agresivního mikropapilárního uroteliálního karcinomu bez zachycené invaze (HE, 100×)

**Obr. 4.**

Mikropapilární uroteliální karcinom s invazí pod bazální membránu (HE, 100×)

**Obr. 5.**

Na snímku zachycený papilární uroteliální tumor s významnými kauterizačními artefakty, které brání stanovení stage i grade léze (HE, 100×)

propria je při endoskopickém odběru prakticky nemožné. Tato obvykle tenká a nekonstantně přítomná vrstva hladké svaloviny však může podléhat hyperplazii či dalším reaktivním změnám či anatomickým variacím. V takových případech je velmi snadno zaměnitelná za hladkou svalovinu stěny měchýře. Podle recentních histopatologických studií se zdá, že subkategorizace na pT1a a pT1b postrádá praktický význam (8–10), respektive je zdrojem možných diagnos-

tických omylů a nepřesností, a to zejména v endoskopických odběrech.

ZÁVĚR

Z hlediska praktické medicíny není podstatné, jakou klasifikaci patolog a urolog používá. Je nanejvýš nutné, aby oba používali klasifikaci stejnou nebo aby oba uměli převést da-

nou jednotku do klasifikace, která vyhovuje zavedeným schémátům léčby. Pro stanovení léčebné taktiky potřebuje urolog znát pouze zařazení nádoru (urotelialní karcinom, dlaždicobuněčný karcinom, adenokarcinom, atd.), grade nádoru a přesný staging. Ostatní

údaje jsou samozřejmě nezbytné z hlediska potenciálního výzkumu či z didaktického pohledu. V současné době je praktický význam stanovení některých podjednotek definovaných WHO klasifikací z roku 2004 velmi limitovaný.

LITERATURA

1. **Ash JE.** Epithelial tumors of the bladder. *J Urol* 1940; 44: 135–145.
2. **Bergkvist A, Ljungkvist A, Moberger G.** Classification of bladder tumors based on the cellular pattern. *Acta Chir Scand* 1965; 130: 371–378.
3. **Mostofi FK.** Standardization of nomenclature and criteria for diagnosis of epithelial tumors of urinary bladder. *Acta Unio Int Contra Cancer* 1960; 16: 310–314.
4. **Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA.** WHO. Tumors of the urinary system and male genital organs. Pathology and genetics. Lyon: IARC Press 2004.
5. **Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK, and Bladder Consensus Conference Committee.** World Health Organisation/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) consensus classification of urothelial (transitional-cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435–1448.
6. **Levi AW, Potter SR, Schoenberg MP, Epstein JI.** Clinical significance of denuded urothelium in bladder biopsy. *J Urol* 2001; 166: 457–460.
7. **Epstein JI, Amin MB, Reuter VE.** Bladder biopsy interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004.
8. **Dixon JS, Gosling JA.** Histology and fine structure of the muscularis mucosae of the human urinary bladder. *J Anat* 1983; 136: 265–271.
9. **Paner GP, Ro JY, Wojcik EM, Venkataraman G, Datta MW, Amin MB.** Further characterization of the muscle layers and lamina propria of the urinary bladder by systematic histologic mapping. Implications for pathologic staging of invasive urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1420–1429.
10. **Ro JY, Ayala AG, El-Naggar A.** Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 668–673.