

Межисследовательская воспроизводимость определения морфологических параметров при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии с неблагоприятным прогнозом

Т.И. Набебина, А.И. Ролевич, А.Ч. Дубровский, С.А. Красный

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Республика Беларусь, 223 040, Минский район, пос. Лесной

Контакты: Татьяна Ивановна Набебина nabebina.t@yandex.by

Цель исследования — оценка межисследовательской изменчивости определения степени злокачественности и категории pT при переходо-клеточном раке (ПКР) мочевого пузыря без мышечной инвазии, а также прогностического значения морфологических параметров, полученных при повторном пересмотре. В ходе исследования осуществлена повторная световая микроскопия гистологических микропрепаратов 154 пациентов. Проведена статистическая обработка результатов, полученных при первичном и повторном пересмотре. Установлено наличие высокой вариабельности гистологических заключений и низкой степени межисследовательского согласия при определении морфологических характеристик опухоли: при повторном пересмотре микропрепаратов имела тенденция к установлению более высокой степени злокачественности ПКР, категория pT1 подтверждена у 40 % пациентов, у 60 % категория pT1 понизилась до pTa.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, степень злокачественности, категория pT, межисследовательская изменчивость, прогностическое значение

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-21-28

Interobserver reproducibility of pathological variables in patients with high grade non-muscle invasive bladder cancer

T.I. Nabebina, A.I. Rolevich, A.Ch. Dubrovsky, S.A. Krasny

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology;

Lesnoy Settlement, Minsk District 223040, Republic of Belarus

The purpose of our study was to assess the interobserver variability in tumor stage and grade in patients with non-muscle invasive transitional cell bladder cancer. The prognostic relevance of grade and stage from both the initial and review diagnosis were determined. Pathological slides from 154 superficial bladder carcinomas were reviewed. Progression-free survival and hazard ratios for each stage and grade were calculated with Kaplan-Meier method and Cox proportional model. There were significant interobserver differences in both the grading and staging of tumours. In pathology review overgrading was more frequent than undergrading, pathology review downstaged T category to stage Ta in 60,0 % of cases originally classified as stage T1.

Key words: bladder cancer, tumor grade, pT category, interobserver variability, prognostic value

Введение

В структуре всех злокачественных новообразований в Республике Беларусь частота переходо-клеточного рака (ПКР) мочевого пузыря (МП) в 2013 г. составила 2,7 %, среди вновь заболевших мужчин его доля достигла 4,4 %, а среди женщин — 1,1 %. Заболеваемость в среднем за 2009—2013 гг. составила 15,2 у мужчин и 2,1 у женщин на 100 тыс. жителей [1]. Рак мочевого пузыря (РМП) является 5-м по частоте встречаемости видом опухолей в западном обществе и требующим самого дорогостоящего лечения в расчете на 1 пациента [2]. При первичной диагностике 75—85 % опухолей МП относятся к РМП без мышечной инвазии, который объединяет неинвазивный (pTa и карцинома *in situ* — 70 и 10 % всех случаев соответственно) и инвазирующий

подслизистую соединительную ткань (pT1 — 20 %) ПКР [3]. Это гетерогенная группа опухолей с различной частотой рецидивирования и дальнейшего прогрессирования, с инвазией в мышечный слой: возможность рецидива в течение 1-го года после проведенного лечения составляет, по разным данным, от 15 до 70 %, вероятность дальнейшего прогрессирования с развитием мышечной инвазии в течение 5 лет оценивается от 7 до 40 % [3, 4].

Одними из основных критериев, определяющих биологическую агрессивность ПКР МП без мышечной инвазии, являются морфологические характеристики опухоли, а именно степень дифференцировки (ВОЗ, 1973 ($G_1 - G_3$)), категория pT (pTa, pT1), наличие карциномы *in situ* (CIS) [4]. Существуют значи-

тельные различия в определении стадии и степени злокачественности опухоли при первичной оценке и при повторном пересмотре гистологических микропрепаратов как при выполнении указанных исследований различными специалистами (межисследовательская изменчивость), так и одним и тем же врачом (внутриисследовательская изменчивость). Поскольку морфологические критерии рассматриваются как основные показатели, диктующие выбор последующего лечения (повторная трансуретральная резекция, внутрипузырная иммунотерапия БЦЖ, цистэктомия), воспроизводимость результатов морфологического исследования, а также факт пересмотра микропрепаратов могут существенным образом влиять на тактику и результаты лечения пациентов.

В ходе настоящего исследования оценена воспроизводимость определения степени злокачественности ПКР и стадии заболевания при РМП без мышечной инвазии, выполненного различными специалистами, определено прогностическое значение данных гистологического исследования, полученных при повторном пересмотре.

Материалы и методы

Анализирована группа пациентов, страдающих РМП без мышечной инвазии, которые были пролечены путем выполнения радикальной трансуретральной резекции в онкоурологическом отделении РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2004–2007 гг. с проведением или без проведения адьювантной внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ. Оценивались признаки, предложенные EORTC (Европейская организация по исследованию и лечению рака) в качестве критериев, определяющих вероятность рецидивирования опухоли и прогрессирования с развитием мышечной инвазии: степень дифференцировки (ВОЗ, 1973 ($G_1 - G_3$)), категория рТ (рТа, рТ1), наличие CIS, множественность (единичная, от 2 до 7 и более опухолей) и размеры (< 3 см, ≥ 3 см) опухоли, время возникновения первого рецидива (первичная опухоль, < 1 рецидив/год, > 1 рецидив/год). Степень злокачественности опухоли, категория рТ опухолевого процесса и наличие CIS являются наиболее важными переменными для прогнозирования прогрессирования с развитием мышечной инвазии [4, 5]. В зависимости от наличия и сочетания признаков определены индексы риска прогрессирования для каждого пациента. Отобраны 158 пациентов с риском прогрессирования 7 баллов и выше (неблагоприятный прогноз в отношении прогрессирования).

Повторно выполнена световая микроскопия окрашенных гематоксилином и эозином архивных микропрепаратов ПКР 158 пациентов. Микропрепараты пересмотрены двумя опытными патологоанатомами, участвовавшими в исследовании. Случаи межиссле-

довательского несогласия пересматривались на дискуссионном микроскопе, заключение давалось после достижения согласия между специалистами. Микропрепараты 4 пациентов были исключены из дальнейшего анализа в связи с недостаточным количеством и качеством материала.

Определение степени злокачественности ПКР проводили с использованием систем ВОЗ, 1973 [6], и ВОЗ, 2004 [7], а также диагностического алгоритма для папиллярных уротелиальных опухолей [8]. Согласно указанному алгоритму каждому признаку присваивались индивидуальные баллы (от 0 до 3 баллов для количества митозов и количества клеточных слоев, от 0 до 2 баллов для степени выраженности клеточной атипии и дополнительный балл для описания характера роста папиллярной опухоли). Эти баллы суммировали, что позволило разделить опухоли следующим образом: 0–1 балл – уротелиальная папиллома, 2–4 балла – опухоль с низким злокачественным потенциалом, 5–7 баллов – низкоклеточный и 8–9 баллов – высокозлокачественный папиллярный ПКР (табл. 1, 2) [8].

Инвазию подслизистого слоя определяли при абсолютно очевидном наличии в подслизистом слое изолированных опухолевых клеток и мелких, с неправильными контурами гнезд клеток, иррегулярно инвазирующих подслизистый слой и вызывающих стромальный фиброзный ответ [9]. Для субстадирования категории рТ1 использовали систему, различающую рТ1-микроинвазивную (рТ1m) и рТ1-широкоинвазивную (рТ1e) опухоли [10]. При наличии опухоли, охарактеризованной как рТ1m, определялся единичный очаг инвазии подслизистого слоя $\leq 0,5$ мм (в пределах

Таблица 1. Определение степени злокачественности папиллярных переходяно-клеточных опухолей с использованием диагностического индекса

Признак	Проявления признака	Индекс
Митозы	Нет	0
	< 5 в 10 полях зрения, $\times 40$	1
	5–10	2
	> 10	3
Количество слоев клеток	< 7 с интактными зонтичными клетками	0
	< 7 с потерей зонтичных клеток	1
	> 7 с интактными зонтичными клетками	2
	> 7 с потерей зонтичных клеток	3
Цитологическая атипия	Нет	0
	Диффузная слабая атипия	1
	Диффузная от средней до выраженной атипии	2
Слияние папилл	Нет	0
	Да	1

Таблица 2. Определение гистологической степени злокачественности согласно WHO/ISUP, 1998

Опухоль	Митозы	Количество слоев	Атипия	Слияние папилл	Общий индекс
UP – уротелиальная папиллома	0–1	0	0	0	0–1
IP – инвертированная папиллома	0–1	0–1	0–1	1	1–3
PUNLMP – папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом	0–1	1–2	0	1	2–4
LGPUC – папиллярная уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности	2	1–3	1	1	5–7
HGPUC – папиллярная уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности	3	2–3	2	1	8–9

1 поля зрения, $\times 40$), при pT1e – очаг инвазии подслизистого слоя $> 0,5$ мм либо множественные микроинвазивные поля (рис. 1, 2).

Проведено сравнение результатов, полученных при повторном пересмотре, с первичным заключением патологоанатома, рассчитаны показатели согласия (%), каппы Коэна и их 95 % доверительные интервалы (ДИ). Вычислена выживаемость до прогрессирования в зависимости от степени злокачественности и категории pT заболевания, определенных при первичном исследовании и при повторном пересмотре.

Результаты

Средний возраст пациентов с РМП без мышечной инвазии составил 64 года (29–92 года); среди пациентов значительно преобладали лица мужского пола с соотношением мужчин и женщин – 3,2:1. Опухоль впервые выявлена у 100 (64,5 %) пациентов, у 55 (35,5 %) пациентов имела место рецидивная опухоль. У большинства пациентов ($n = 126$; 81 %) при цистоскопии выявлены множественные опухоли, число которых варьировало от 2 до 21 и в среднем составляло 3.

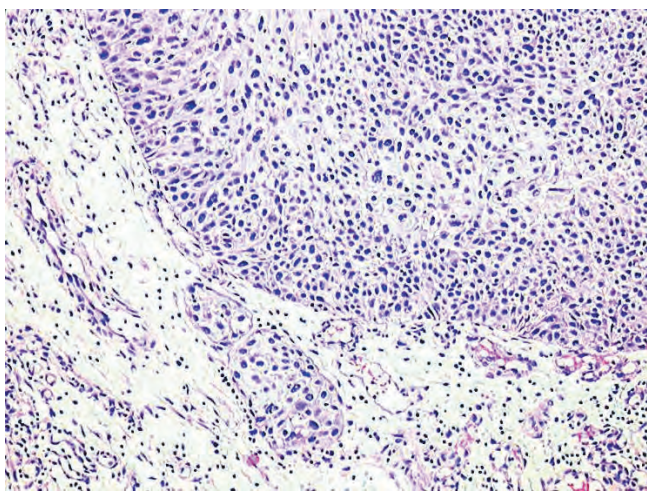


Рис. 1. Инвазия подслизистого слоя, pT1e. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

Наиболее часто встречающейся формой роста была папиллярная опухоль на широком основании ($n = 144$; 93 %). Размер опухолей варьировал от 0,3 до 7,0 см (медиана 2,5 см). Клиническая характеристика пациентов и данные, полученные при цистоскопии МП, представлены в табл. 3.

В первичном заключении степень злокачественности по системе ВОЗ, 1973, оценена в 128 (83,1 %) случаях, в 26 (16,8 %) случаях степень злокачественности по системе ВОЗ, 1973, не указана. Категории высокодифференцированный рак (G_1), умереннодифференцированный рак (G_2) и низкодифференцированный рак (G_3) установлены в 75 (58,6 %), 41 (32,0 %) и 12 (9,4 %) случаях соответственно. Из этих пациентов только у 62 (48,4 %) после пересмотра степень злокачественности подтвердилась, у 52 (40,6 %) она повысилась и у 14 (10,9 %) – понизилась. При этом в 6 (4,7 %) случаях установленная степень изменилась больше чем на 1 категорию. Степень злокачественности по ВОЗ, 2004, оценена у 124 (80,5 %) пациентов, в 30 (19,4 %) случаях оценка по системе ВОЗ, 2004, отсутствовала. Опухоли низкой степени злока-

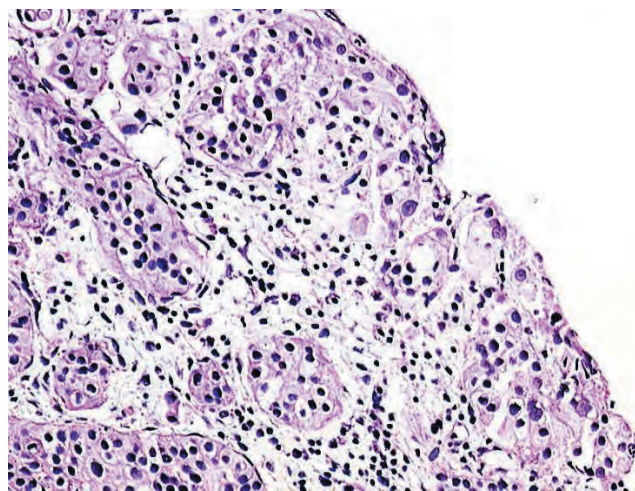


Рис. 2. Инвазия подслизистого слоя, pT1e. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов (медиана возраста 64 (29–92) года) и данные цистоскопического исследования

Признак	n	%
Пол		
женский	37	24
мужской	118	76
Опухоль		
первичная	100	65
рецидивная	55	35
Мультифокальность		
одиночная	29	19
2–7	96	62
≥ 8	30	19
Макроскопический вид опухоли		
папиллярная	144	93
солидная/язвенная опухоль	11	7
Размер наибольшей опухоли		
< 3 см	81	52
> 3 см	69	45
Нет данных	5	3

чественности (low grade) и высокой степени злокачественности (high grade) наблюдались соответственно в 103 (83,1 %) и 21 (16,9 %) случаях. Оригинальная категория подтверждена у 66 (53,2 %) пациентов, у 32

(25,8 %) – повысилась и у 26 (20,9 %) – понизилась. Согласованность заключений по классификациям ВОЗ, 1973, и ВОЗ, 2004, приведена в табл. 4.

В первичном заключении категория pTa установлена в 1 (0,6 %) случае, категория pT1 – в 153 (99,4 %). После пересмотра категории pTa и pT1 установлены в 93 (60,0 %) и 62 (40,0 %) случаях, при этом у 1 пациента с категорией pTa до пересмотра диагноз подтвердился, из 153 пациентов с изначально установленной категорией pT1 диагноз подтвердился у 62 (40,0 %), у 92 (60,0 %) – категория pT понизилась. Распределение случаев в зависимости от исходной стадии pT и результатов пересмотра приведено в табл. 5. Повторный пересмотр по сравнению с первичным заключением приводил к повышению степени злокачественности и снижению категории pT (рис. 3).

В ходе настоящего исследования выявлена низкая степень межисследовательского согласия при определении степени злокачественности ПКР независимо от использованной классификации (ВОЗ, 1973, и ВОЗ, 2004); согласно использованной методологии согласие можно оценить как очень слабое и слабое (slight agreement, slight (ns) agreement, fair agreement). Наибольшее межисследовательское согласие (moderate agreement) наблюдалось при определении низкодифференцированного ПКР, т. е. опухолей, характеризу-

Таблица 4. Согласованность заключений при первичной диагностике и при повторном пересмотре микропрепаратов по степени дифференцировки (классификация ВОЗ 1973 г. и ВОЗ 2004 г.) и категории pT

Степень дифференцировки, ВОЗ, 1973, n (%)

Первичное заключение	Результат пересмотра				Всего
	Папиллома	G ₁	G ₂	G ₃	
G ₁	3 (4)	25 (33)	42 (56)	5 (7)	75 (100)
G ₂	0	8 (20)	28 (68)	5 (12)	41 (100)
G ₃	0	1 (8)	2 (17)	9 (75)	12 (100)

Степень дифференцировки, ВОЗ, 2004, n (%)

Исходные данные	Результат пересмотра				Всего
	Папиллома	ПОНЗП	Low grade	High grade	
Low grade	3 (3)	18 (17)	50 (49)	32 (31)	103 (100)
High grade	0	1 (5)	4 (19)	16 (76)	21 (100)

Категория pT

Исходные данные	Результат пересмотра		Всего
	Ta	T1	
Ta	1 (100)	0	1 (100)
T1	92 (60)	62 (40)	154 (100)

Примечание. ПОНЗП – папиллярная опухоль с низким злокачественным потенциалом.

Таблица 5. Согласованность результатов первичного заключения и повторного пересмотра

Категория	Согласие (95 % ДИ), %	Каппа (95 % ДИ)	Примечание
ВОЗ, 1973	48 (40–57)	0,21 (0,08–0,33)	Fair agreement
G1	54 (45–63)	0,15 (0,01–0,28)	Slight agreement
G2	55 (47–64)	0,15 (–0,002–0,30)	Slight (NS) agreement
G3	90 (85–95)	0,53 (0,30–0,75)	Moderate agreement
ВОЗ, 2004	53 (44–62)	0,18 (0,07–0,29)	Slight agreement
Low grade	54 (46–64)	0,15 (0,04–0,27)	Slight agreeemen
High grade	70 (62–78)	0,30 (0,14–0,46)	Fair agreement
Категория T	41 (33–48)	0,01 (–0,01–0,03)	No agreement (NS)

ющихся наибольшей степенью структурной и клеточной анаплазии. При определении категории pT межисследовательское согласие отсутствует (по agreement (NS)). Показатели согласованности заключений разных исследователей для классификаций ВОЗ 1973 г. и 2004 г., отдельных подгрупп внутри этих классификаций и категории pT см. в табл. 5.

Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 76 (4–102) мес. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от степени дифференцировки опухоли (G) и категории pT до и после пересмотра показана на рис. 4. В зависимости от степени дифференцировки пациенты распределялись по группам со статистически значимо различающимися показателями выживаемости до прогрессирования как по результатам первичного исследования, так и после пересмотра; повторный пересмотр препаратов позволил выделить подгруппы пациентов с благоприятным прогнозом (переходно-клеточная папиллома и переходно-клеточная опухоль с низким злокачественным потенциалом), а также разделить по вероятности прогрессирования высоко- и умеренно-дифференцированный ПКР (по системе ВОЗ, 1973). Влияние катего-

рии pT на прогнозирование течения заболевания при первичной диагностике оценить было невозможно, поскольку практически все случаи были оценены как категория pT1. Пересмотр категории pT позволил улучшить распределение пациентов по прогностическим группам, однако различия выживаемости до прогрессирования в группах pTa и pT1 не достигли уровня статистической значимости (рис. 5).

Обсуждение

ПКР МП является сложным и гетерогенным заболеванием с потенциально смертельным биологическим поведением. При определении тактики лечения пациента, а также прогнозировании возможности рецидива заболевания, в том числе с развитием инвазии мышечного слоя, большое значение имеют морфологические характеристики опухоли. Патогистологическое определение степени злокачественности и стадии болезни (уровня инвазии) опухоли часто изменяется при оценке разными исследователями и даже при первичном и повторном пересмотре микропрепаратов одним и тем же исследователем (межисследовательская и внутриисследовательская изменчивость). Наличие изменчивости в оценке препаратов подтверждено в различных исследованиях. Согласно данным, полученным J.A. Witjes и соавт. [11], при проведении рандомизированного многоцентрового исследования результаты соответствия между первичным и повторным определением категории pT составили 79,3 %, степени злокачественности – 70,2 %, сочетания обоих признаков – 59,7 %. При первичном пересмотре чаще устанавливалась более низкая степень злокачественности и наблюдалось установление более высокой категории pT. Авторы отметили, что прогностическое значение степени злокачественности опухоли после коррекции результата гистологического исследования осталось прежним, значимость определения категории pT увеличилась.

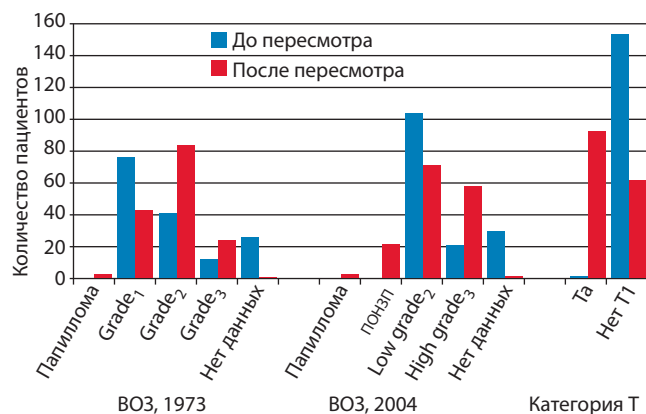


Рис. 3. Сравнение результатов повторного пересмотра и первичного заключения

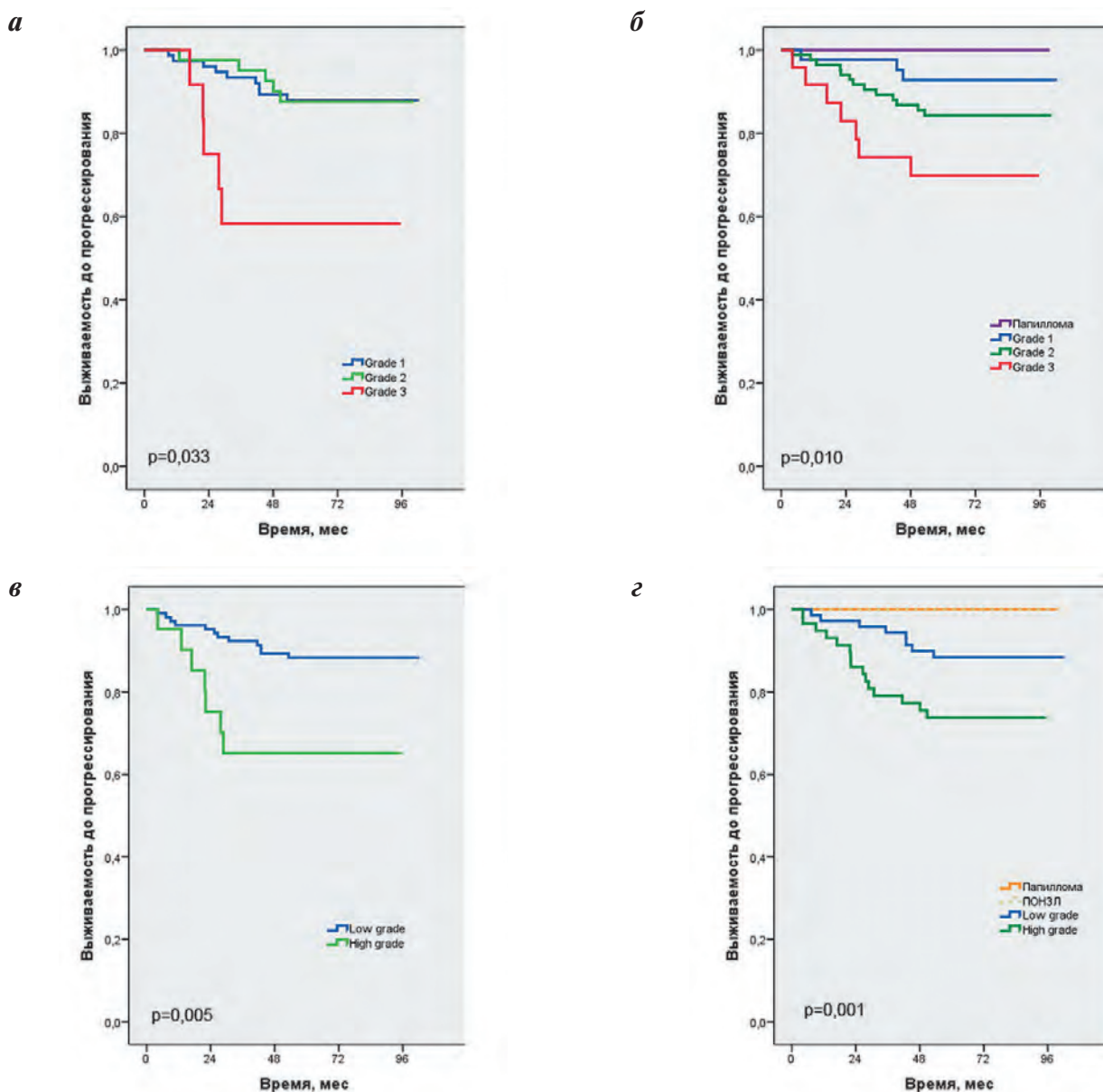


Рис. 4. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от степени дифференцировки по классификациям ВОЗ 1973 и 2004 гг., установленных при первичной диагностике и повторном пересмотре: а – ВОЗ, 1973, первичный диагноз; б – ВОЗ, 1973, повторный пересмотр; в – ВОЗ, 2004, первичный диагноз; г – ВОЗ, 2004, повторный пересмотр

В исследовании A. van der Meijden и соавт. [12] оценены результаты первичного и повторного гистологического исследования 1400 пациентов с первичным или рецидивным переходно-клеточным РМП без мышечной инвазии. Отмечена выраженная межисследовательская изменчивость в определении категории рТ и степени злокачественности опухоли. Уменьшение категории рТ до рТ_a произошло в 53 % случаев, изначально классифицированных как категория рТ₁. Согласие наблюдалось только в 57 % случаев при определении рТ_a G₁ и в 50 % – при определении рТ₁ G₃. Анализ прогностического значения категории рТ

и степени злокачественности на основе первичного и повторного гистологического исследования имел небольшие различия, однако авторы рекомендуют выполнять пересмотр гистологических микропрепаратов в случаях рТ₁ G₃, так как 10 % из них были реклассифицированы как инвазивные опухоли (больше, чем категория рТ₁), что влекло за собой изменение тактики лечения.

М. G. W. Vol и соавт. отметили совпадение диагнозов по стадии и степени злокачественности при первичной диагностике и повторном пересмотре в 68,5 и 62,3 % случаев соответственно [13]. Умень-

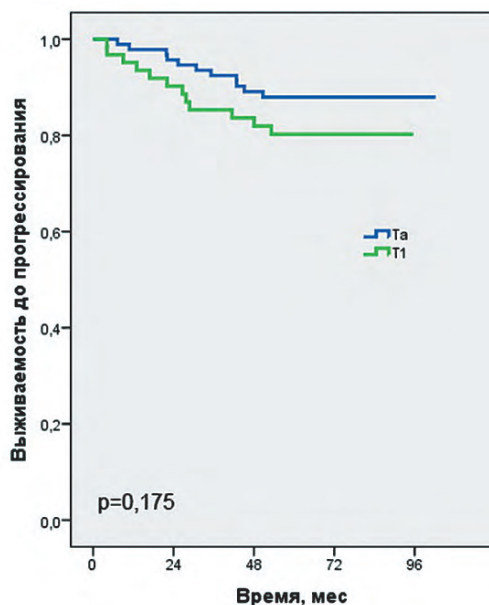


Рис. 5. Выживаемость до прогрессирования в зависимости от категории рТ, установленной при пересмотре

шение стадии рТ1 до рТа наблюдалось в 55,6 % и увеличение — до рТ2–3 в 12,7 %. Степень злокачественности и категория рТ заболевания, определенные при повторном пересмотре, имели большее прогностическое значение. В исследовании I. Tosoni и соавт. [14] отмечены значительные межисследовательские различия в определении как степени злокачественности, так и стадирования опухолей: из 235 опухолей, которые первоначально рассматривались как рТ1, 35 % реклассифицированы как рТа, 56 % — как рТ1, 6 % — как «не менее рТ1», и 3 % — как «не менее рТ2». В 39 % всех биопсий были межисследовательские различия в определении степени злокачественности опухоли. Повторное гистологическое исследование имело более точную оценку риска последующей прогрессии опухоли, чем первоначальный диагноз. В. W. G. van Rhijn и соавт. [15] отметили, что при пересмотре стадия опухоли, определенная как рТ1, почти в 20 % случаев была уменьшена или увеличена, что имело большее прогностическое значение относительно первичного диагноза.

Несмотря на предоставление подробных гистологических критериев для диагностических категорий в системе ВОЗ, 2004, улучшение внутриисследовательской и межисследовательской изменчивости по сравнению с системой ВОЗ, 1973, не было зарегистрировано [16–19]. G. Mikuz и соавт. [20] показали, что межисследовательское согласие было выше при использовании классификации ВОЗ, 1973, чем при использовании классификаций ВОЗ 2004 или 1999 гг. ВОЗ/ISUP системы. В исследовании,

проведенном К. Yörukoglu и соавт. [21], не выявлено никаких статистических различий внутриисследовательской и межисследовательской воспроизводимости как при классифицировании по системе ВОЗ, 2004, так и при классифицировании по системе ВОЗ, 1973, — новой системе не удалось улучшить воспроизводимость. Ряд исследователей делают вывод, что классификация ВОЗ, 1973, более воспроизводима и имеет большую прогностическую точность, чем классификация ВОЗ, 2004 [22].

Выводы

Проведенное исследование подтверждает наличие высокой вариабельности гистологических заключений и низкой степени межисследовательского согласия при определении степени злокачественности ПКР МП. При повторном пересмотре микропрепаратов степень злокачественности подтверждена у 48,4 % и 53,2 % пациентов (ВОЗ, 1973, и ВОЗ, 2004, соответственно). В исследовании имелась тенденция к установлению более высокой степени злокачественности: в 40,6 и 25,8 % случаев (ВОЗ, 1973, и ВОЗ, 2004, соответственно). Межисследовательское согласие характеризуется как слабое, наиболее высокая степень межисследовательского согласия (moderate agreement) отмечалась при низкодифференцированных формах рака. Классификации ВОЗ 1973 и 2004 гг. в равной мере стратифицировали пациентов на группы риска прогрессии опухоли как при первичной диагностике, так и после пересмотра. Повторный пересмотр микропрепаратов позволил выделить группу пациентов с отличным прогнозом (папиллома, переходно-клеточная опухоль с низким злокачественным потенциалом) и разделить группы высокодифференцированного (G_1) и умеренно дифференцированного (G_2) рака по классификации ВОЗ, 1973.

При определении категории рТ межисследовательское согласие отсутствовало. Первично установленная категория рТ1 подтвердилась у 62 (40 %) пациентов, у 92 (60 %) — категория понижена до рТа. Результаты повторного пересмотра позволили сделать вывод об ухудшении выживаемости в группе пациентов с категорией рТ1, однако полученный результат не является статистически значимым, возможно, это связано с малой статистической силой исследования.

Результаты исследования показали, что определение степени злокачественности ПКР и категории рТ разными исследователями имеют неравнозначную прогностическую ценность (в большей мере относительно категории рТ). При планировании радикального лечения следует получить независимую гистологическую оценку опухоли МП двух специалистов-патологоанатомов, если это возможно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. С. 171–177. [Океанов А.Е., Моисеев П.И., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov RSPC OMR, 2014. P. 171–177 (In Russ.)].
2. Sievert K.D., Amend B., Nagele U. et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27:295–300.
3. van Rhijn B.W.G., Burger M., Lotan Y. et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56:430–42.
4. Sylvester R.J., van der Meijden A.P.M., Oosterlinck W. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466–77.
5. Fernandez-Gomez J., Solsona E., Unda M. et al. Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Gue'rin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008;53:992–1002.
6. Mostofi F.K., Sobin L.H., Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1973.
7. Eble J., Sauter G., Epstein J. et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004.
8. Shim J.-W., Cho K.S., Choi Y.-D. et al. Diagnostic algorithm for papillary urothelial tumors in the urinary bladder. *Virchows Arch* 2008;452:353–62.
9. Bostwick D.G., Mikuz G. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. *Virchows Arch* 2002;44:109–16.
10. Van Rhijn B.W.G., van der Kwast T.H., Alkhateeb S.S. et al. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage. *Eur Urol* 2012;61:378–84.
11. Witjes J.A., Kiemeny L.A.L.M., Schaafsma H.E. et al. The influence of review pathology on study outcome of a randomized multicentre superficial bladder cancer trial. *BJU* 1994;73:172–6.
12. Van der Meijden A., Sylvester R., Collette L. et al. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 european organization for research and treatment of cancer trials. *J Urol* 2000;164:1533–7.
13. Bol M.G.W., Baak J.P.A., Buhr-Wildhagen S. et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages Ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urology* 2003;169:1291–4.
14. Tosoni I., Wagner U., Sauter G. et al. Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer. *BJU International* 2000;85:48–53.
15. Van Rhijn B.W.G., van der Kwast T.H., Kakiashvili T.H. et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU Int* 2009;106:206–11.
16. Engers R. Reproducibility and reliability of tumor grading in urological neoplasms. *World J Urol* 2007;25:595–605.
17. May M., Brookman-Amis S., Roigas J. et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur Urol* 2010;57:850–8.
18. Van Rhijn B.W., van Leenders G.J., Ooms B.C. et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. *Eur Urol* 2010;57:1052–7.
19. Gonul II, Poyraz A., Unsal C. et al. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. Pathological evaluation of 258 cases. *Urol Int* 2007;78:338–44.
20. Mikuz G. The reliability and reproducibility of the different classifications of bladder cancer. In: Hauptmann S., Dietel M., Sorbrinho-Simoes M., edit. *Surgical pathology update 2001*. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 2001. P. 114–115.
21. Yorukoglu K., Tuna B., Dikicioglu E. et al. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2003;443:734–40.
22. Otto W., Denzinger S., Fritsche H.M. et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer. *BJU Int* 2010;107:404–8.