

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

Klinichna khirurgiia. 2019 November-December;86(11-12):78-84.  
DOI: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.78

### Рак мочевого пузыря: факторы риска и прогностические маркеры

О. Н. Сулаева<sup>1</sup>, А. А. Селезнев<sup>1</sup>, Р. Н. Пономарчук<sup>1</sup>, А. Э. Стаховский<sup>2</sup>, Д. А. Шапочка<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Патоморфологическая лаборатория «CSD Health Care», г. Киев,

<sup>2</sup>Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев

### The bladder cancer: the risk factors and prognostic markers

O. N. Sulayeva<sup>1</sup>, A. A. Seleznev<sup>1</sup>, R. N. Ponomarchuk<sup>1</sup>, A. E. Stakhovskiy<sup>2</sup>, D. A. Shapochka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pathomorphological Laboratory «CSD Health Care», Kyiv,

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Kyiv

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10–е место среди наиболее распространенных в мире видов рака, и его распространенность неуклонно растет [1, 2]. За период с 2002 по 2012 г. количество диагностированных новых случаев РМП увеличилось с 375 000 до 430 000, а количество пациентов, умерших от РМП, – с 145 000 до 165 000 [2, 3]. В 2018 г. зарегистрировано более 549 000 новых пациентов с РМП, из которых 200 000 умерли [4]. РМП характеризуется широким спектром факторов риска, вовлечением дивергентных молекулярных механизмов онкогенеза, разнообразием морфологических и клинических проявлений и неоднозначностью исходов [1, 5, 6].

Цель данной работы – анализ факторов риска и клинико–патогистологических прогностических маркеров РМП.

При анализе этиологии и патогенеза РМП принято выделять предрасполагающие факторы и факторы риска.

#### **Факторы, предрасполагающие к развитию РМП**

*Возраст.* Риск развития разных злокачественных новообразований, включая РМП, с возрастом увеличивается. Более 70% пациентов с РМП – в возрасте старше 65 лет. Закономерно, что и смертность от РМП среди пациентов старше 65 лет в 15 раз выше, чем среди пациентов более молодого возраста [1, 2, 7].

*Пол.* У мужчин вероятность развития РМП в 4 раза выше, чем у женщин. На 100 000 мужчин в возрасте 65 – 69 лет РМП выявляют у около 142, на 100 000 женщин – у 33 [7].

*Раса.* В европеоидной популяции частота РМП практически в 2 раза выше, чем среди афроамериканцев, однако у афроамериканцев существенно выше вероятность смерти от РМП [2, 8].

*Семейный анамнез и генетическая предрасположенность.* Риск развития РМП повышается, если на РМП бо-

лели члены семьи. Это может быть связано как с генетическими факторами (включая альтерации в генах GST и NAT), так и со сходной экспозицией к канцерогенам (например, табакокурение) [8, 9]. Небольшую долю составляют больные с наследственными синдромами, повышающими риск развития РМП. К последним относятся: мутации в гене ретинобластомы (RB1) повышают риск развития не только злокачественной патологии глазного яблока, но и РМП; болезнь Коудена, вызванная мутациями в гене PTEN, которую чаще всего ассоциируют с развитием рака молочной и щитовидной желез, также повышает вероятность развития РМП; Синдром Линча, или наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКРР), который не только приводит к развитию колоректальных и эндометриальных карцином, но и повышает риск развития РМП.

#### **Факторы риска развития РМП**

Факторы риска варьируемы, но все они прямо и значимо влияют на вероятность развития РМП. В целом эффекты факторов риска реализуются через три ключевых механизма – инициацию воспаления, прямой мутагенный эффект и эпигенетическую модификацию экспрессии генов, часто затрагивающих эмбриональные транскрипционные факторы (табл. 1) [2, 6, 7].

*Курение.* У курящих частота развития РМП в 4 – 7 раз выше, чем у некурящих [10].

*Химические вещества.* Ряд химических агентов, включая анилиновые красители, относящиеся к группе ароматических аминов (например, бензидин и бета–нафтиламин), могут увеличивать риск развития РМП [11]. Работники, занятые на вредных производствах (текстильная промышленность, типографская индустрия, а также предприятия по изготовлению резины, кожи, красителей и пр.), от-

**Таблица 1. Механизмы влияния ключевых факторов риска на развитие РМП**

Фактор риска	Ключевой эффект	Ключевые молекулярные механизмы
Курение	Хроническое воспаление, мутагенез, эпигенетические эффекты с изменением экспрессии генов	Активация экспрессии TWIST (эмбриональный транскрипционный фактор, ключевой мастер-регулятор, стимулирующий пролиферацию и инвазивность опухолевых клеток)
Профессиональные факторы	Прямой эффект мутагенов на клетки переходного эпителия	Индукция мутагенеза, хромосомной нестабильности
Химиотерапия циклофосаамидами	Прямой мутагенный эффект	Индукция мутаций p53
Шистосомоз	Длительное раздражение, воспаление, стимуляция пролиферации клеток переходного эпителия с развитием гиперплазии	Воспаление-опосредованные эффекты, провоспалительные цитокины – стимуляция клеточного цикла, повышение экспрессии RAS с активацией MAPK и PI3K
Инфекции мочевых путей		
Длительное применение мочевого катетера		
<i>Примечание.</i>	RAS – ренин-ангиотензиновая система; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа.	

носятся к категории более высокого риска в отношении РМП. При сочетании курения и химических веществ существенно повышается риск развития РМП [11, 12].

*Хронические заболевания мочевого пузыря (МП).* Наличие мочекаменной болезни с конкрементами в МП, а также инфекции могут увеличивать риск развития РМП [10].

*Лекарственные препараты.* У пациентов, получающих химиотерапию циклофосаамидами, риск развития РМП существенно повышается. Кроме того, в 2011 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало официальную информацию для пациентов с сахарным диабетом, получающих пиоглитазон более одного года. Как оказалось, длительное применение данного препарата сопряжено с повышением риска развития РМП [8]. Однако доступные публикации весьма противоречивы. Использование фенацетина также сопряжено с повышением риска развития уротелиальных карцином (УК) [9]. В этом случае в опухолевый процесс чаще вовлекаются верхние мочевые пути.

*Наличие опухолей МП в анамнезе.* Большинство опухолей МП склонны к рецидивам и прогрессированию [1, 6]. Вирус папилломы человека (HPV) также может вызывать развитие кондиллом, плоскоклеточной дисплазии и, как следствие, плоскоклеточной карциномы МП [10].

*Шистосомоз.* Это инфекционное заболевание более характерно для населения развивающихся стран Африки, Южной Америки, Южной Азии и Среднего Востока. Отмечено, что паразитические черви *Schistosoma haematobium* часто откладывают яйца в стенке МП, что является причиной развития хронического воспаления, плоскоклеточной метаплазии и дисплазии, повышающих риск развития РМП [7].

*Мышьяк.* Высокие концентрации этого естественного (природного) агента представляют риск для здоровья. Обнаружено, что длительное употребление питьевой воды с высоким содержанием мышьяка сопряжено с повышением риска развития РМП [7, 8].

Для диагностики РМП широко используют радиологические методы, которые достаточно точны для определе-

ния и дифференцирования доброкачественных и реактивных изменений, с одной стороны, и дисплазии и злокачественного роста, с другой. Однако эти методы имеют низкую чувствительность при определении степени злокачественности папиллярных поражений (high grade – HG и low grade – LG), а также в оценке микроскопической инвазии [13]. В связи с этим основным источником информации для установления окончательного диагноза является патогистологическое исследование [14], позволяющее также получить ряд важных сведений в отношении прогноза и выбора терапии [15].

#### **Прогностические факторы**

К наиболее важным прогностическим факторам, которые оценивают при патогистологическом исследовании, относятся: стадия опухолевого роста – в первую очередь размер опухоли с учетом глубины инвазии; степень злокачественности (грейд); комбинация с карциномой *in situ* (CIS), наличие которой повышает вероятность развития рецидива и прогрессии; лимфоваскулярная инвазия; мультицентричность опухолевого роста (повышает риск рецидива) [6, 15, 16].

#### **Стадии РМП**

Определение стадии РМП предусматривает оценку размеров первичной опухоли, глубину инвазии, наличие региональных и/или дистантных метастазов (табл. 2, 3). Наиболее важным в клиническом аспекте параметром считается разделение стадий pTa–pT1 и pT2, позволяющее дифференцировать наличие или отсутствие инвазии в мышечную оболочку [15, 17]. На основании глубины инвазии выделяют две принципиально разные группы РМП.

*Немышечно-инвазивные (поверхностные) карциномы (pTa–pT1).* Рост этих опухолей ограничен слизистой оболочкой МП. Они характеризуются достаточно высокой частотой (50 – 70%) рецидивов после трансуретральной резекции, однако имеют благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью 95% [1]. Только 10 – 15% данных опухолей прогрессируют в HG карциномы и далее в мышечно-инвазивный рак [15].

*Мышечно-инвазивный рак (pT2 и выше).* Характеризуется большим риском метастазирования и худшим про-

**Таблиця 2. Стадірування карцином МП по системі TNM**

Стадія	Категорії		
	T	N	M
0	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Любая	N1-3	M0
	Любая	Любой	M1

гнозом [16]. Для УК с инвазией в мышечную оболочку наиболее значимыми прогностическими факторами вероятности прогрессирования являются стадия первичной опухоли и статус лимфатических узлов. Так называемые occultные (не визуализируемые) метастазы, которые становятся видимыми в течение 1 года [17], имеют 50% пациентов.

Выделение поверхностного и мышечно-инвазивного вариантов РМП связано с тем, что эти формы представляют собой два генетически и клинически разных фенотипа, имеют разные биологические характеристики и прогноз [18, 19]. Показатели 5-летней выживаемости составляют: 75% – для pT1, 50% – для pT2 и 20% – для pT3. Кроме того, получены молекулярные доказательства дивергент-

ной гипотезы развития поверхностных и мышечно-инвазивных УК [19].

#### **Гистологический тип РМП**

Менее значимым в плане прогноза считается гистологический тип РМП, хотя известно, что некоторые гистологические варианты характеризуются худшим прогнозом, например, УК с рабдоидными признаками, карциномы микропапиллярная, плазмоцитомоидная, саркоматоидная, мелкоклеточная, недифференцированная [20]. Наиболее распространенным вариантом РМП являются УК, или переходно-клеточный рак МП. УК, которые составляют около 90% в структуре РМП [20, 21], могут иметь разную локализацию в пределах мочевых путей, однако регистрируются в 10 раз чаще в МП, чем в других анатомических структурах [2, 6, 21].

Диагностируют опухоли МП согласно классификации ВОЗ, которая в процессе обновления в 2016 г. претерпела ряд изменений по сравнению с предыдущей версией 2004 г. [22]. Последняя версия классификации базируется на морфологии и особенностях клинико-гистологических корреляций, а также учитывает разнообразие генетических аберраций, ассоциированных с разными вариантами неоплазии МП [22, 23]. То, что гистологический тип УК не является определяющим в оценке прогноза, связано с влиянием других факторов, таких как размер и мультифокальность опухоли, время, прошедшее до развития рецидива, и предшествующая терапия [18]. Кроме

**Таблиця 3. Классификация карцином МП по системе TNM**

Категории	Анатомическое распространение поражения
<b>pT</b>	
pTx	Первичная опухоль не может быть оценена
pT0	Нет признаков первичной опухоли
pTa	Неинвазивная папиллярная карцинома
pTis	CIS (плоская опухоль)
pT1	Инвазия опухоли в собственную пластинку слизистой оболочки
pT2	Инвазия опухоли в мышечную оболочку
pT2a	Инвазия опухоли во внутреннюю половину мышечной оболочки
pT2b	Инвазия опухоли в наружный слой мышечной оболочки
pT3	Опухоль прорастает в перивезикулярные ткани
pT3a	Микроскопически
pT3b	Макроскопически (видимая экстравезикулярная масса)
pT4	Инвазия опухоли в любую из следующих локализаций: строма предстательной железы, семенные пузырьки, матка, влагалище, стенка таза, брюшная стенка
<b>pN</b>	
pNx	Лимфатические узлы не могут быть оценены
pN0	Нет метастазов в лимфатических узлах
pN1	Одиночный метастаз в региональном лимфатическом узле в пределах таза (перивезикальные, запирательные, внутренние и наружные подвздошные или сакральные лимфатические узлы)
pN2	Множественные метастазы в истинно тазовых лимфатических узлах (перивезикальные, запирательные, внутренние и наружные подвздошные или сакральные лимфатические узлы)
pN3	Метастазы в общих подвздошных лимфатических узлах
<b>pM (при наличии соответствующего материала)</b>	
pM1	Дистантные метастазы
pM1a	Дистантные метастазы в лимфатических узлах за пределами общих подвздошных лимфатических узлов
pM1b	Метастазы вне лимфатических узлов

того, стоит учитывать, что патогистологическая оценка в некоторой степени субъективна. Современные представления об опухолях мочевой системы учтены в 4-й версии Международной классификации опухолей мочевой системы ВОЗ (табл. 4).

По сравнению с предыдущей версией в обновленную версию классификации ВОЗ 2016 г. включен ряд новых нозологий [23]. Так, вместо термина «гиперплазия» введен термин «уротелиальная пролиферация с неопределенным потенциалом злокачественности». Он описывает утолщенный уротелий с минимальной цитологической атипией или без таковой и без истинных папиллярных образований, хотя при этом достаточно часто могут встречаться волнообразные изменения. Чаще они наблюдаются вблизи разных вариантов папиллярного поражения, а также у пациентов с предшествующим РМП [20]. Папиллярные опухоли также весьма разнообразны, включая реактивную пролиферацию и папиллому, папиллярную пролиферацию уротелия с низким злокачественным потенциалом (PUNLMP), а также папиллярные карциномы с низким или высоким потенциалом злокачественности [15]. Особый интерес представляет категория PUNLMP, которая не связана с инвазией на момент постановки диагноза и имеет незначительный риск прогрессирования, хотя ввиду вероятности рецидива требует клинического наблюдения [24]. У большинства пациентов PUNLMP представляет собой латеральное распространение папиллярного новообразования («плечевое поражение»). Это предположение подтверждается высокой частотой делеции хромосомы 9 и меньшую, но значительную, частоту нарушений экспрессии FGFR3 [18]. Хотя иногда PUNLMP можно увидеть *de novo*, и в этом случае клиническая значимость таких изменений уротелия неизвестна.

Дисплазия уротелия определяется как плоское поражение с явными цитологическими и архитектурными аномалиями, которые, как полагают, являются предраковыми, но не соответствуют полному набору критериев, необходимых для постановки диагноза CIS [20, 22]. Данный термин используют в случае выявления изменений *de novo*, хотя при этом нет определенности в прогнозе. У пациентов с УК в анамнезе этот диагноз является особенно сложным в интерпретации, учитывая предшествующие изменения и морфогенез вследствие биопсии и внутрипузырной терапии [25]. Неудивительно, что урологи редко меняют лечение, основываясь только на этом диагнозе.

Отдельную сложность представляют случаи инвазивной карциномы с дивергентной дифференцировкой. УК имеют заметную склонность к дивергентной дифференцировке, которая чаще всего ассоциирована с прогрессированием и местно-распространенными формами заболевания [20]. Частота дивергентной дифференцировки в образцах после цистэктомии достигает 33% и должна учитываться при выборе терапии, поскольку считается прямым предиктором агрессивного поведения опухоли [23]. Хотя количественные параметры дивергентной гистологии, по-видимому, не влияют на исход, рекомен-

**Таблица 4. Классификация эпителиальных опухолей мочевой системы ВОЗ (2016)**

Уротелиальные опухоли	Код
<b>Неинвазивные уротелиальные поражения</b>	
уротелиальная папиллома	8120/0
инвертированная уротелиальная папиллома	8121/0
уротелиальная пролиферация с неопределенной степенью злокачественности	
папиллярная уротелиальная неоплазия с низкой степенью злокачественности	8130/1
неинвазивная папиллярная с низкой степенью злокачественности	8130/2
неинвазивная папиллярная с высокой степенью злокачественности	8130/2
<b>уротелиальная дисплазия</b>	
уротелиальная CIS	8120/2
<b>Инфильтрирующая (инвазивная) УК (варианты)</b>	
гнездный, включая крупногнездный уротелиальный рак	
микрокистозный	
микропапиллярный	8131/3
лимфоэпителиоподобный	8082/3
плазмоцитомоидный/перстневидноклеточный/диффузный	
саркоматоидный	8122/3
гигантоклеточный	8031/3
низкодифференцированный	8020/3
богатый липидами	
светлоклеточный	
<b>Плоскоклеточные неоплазии</b>	
плоскоклеточная карцинома	8070/3
веррукозная карцинома	8051/3
плоскоклеточная папиллома	8052/3
<b>Железистые неоплазии</b>	
<b>Аденокарцинома, NOS</b>	
кишечная	
муцинозная	8480/3
смешанная	8140/3
Виллезная аденома	8261/0
Карцинома урахуса	8010/3
<b>Опухоли Мюллера типа/протока</b>	
светлоклеточная карцинома	8310/3
эндометриоидная карцинома	8380/3

дуется указывать процент площади, занятой опухолью с альтернативной дифференцировкой в патогистологическом заключении.

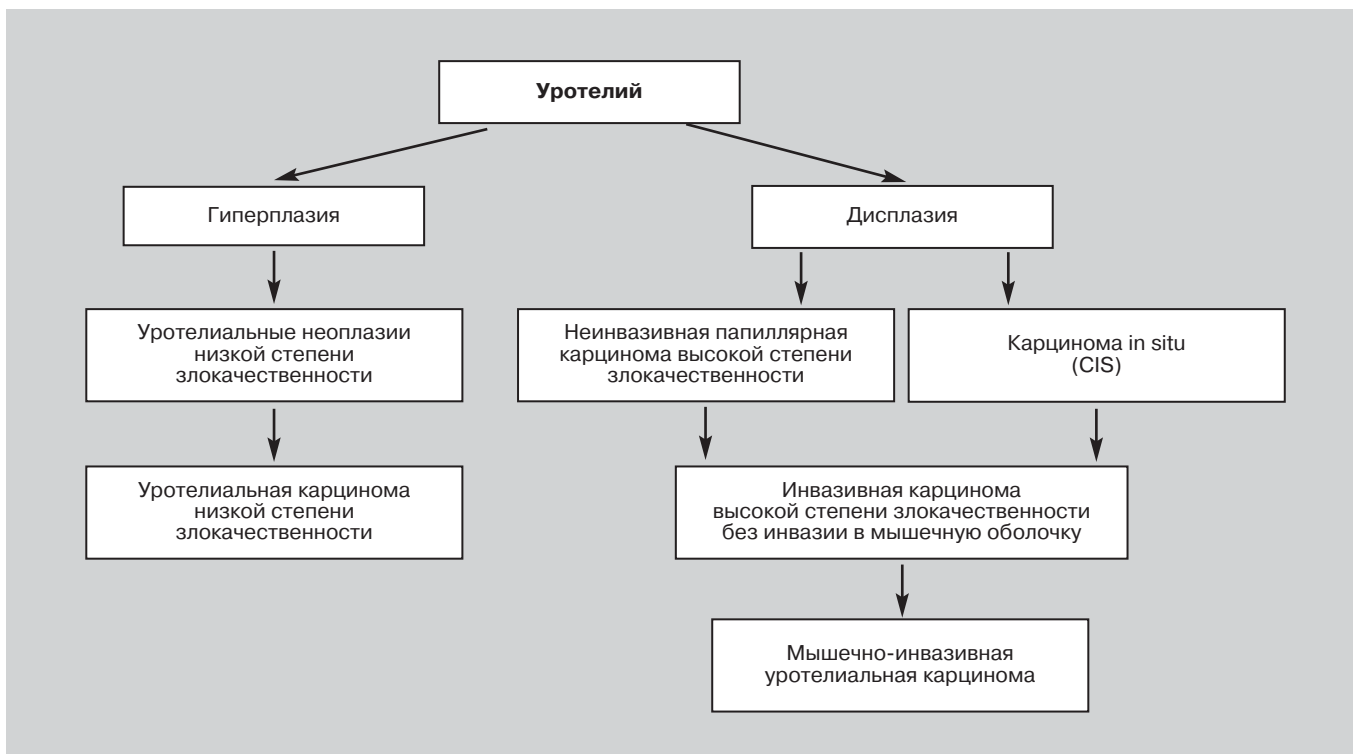
Морфологическим проявлением дивергентной дифференцировки является наличие зон с плоскоклеточной, железистой или даже трофобластической дифференцировкой. Плоскоклеточный рак может присутствовать в 40% инвазивных УК, может быть ассоциирован с наличием HPV и в некоторых наблюдениях – с базалоидной морфологией [26]. Вторая наиболее распространенная форма дивергентной дифференцировки – железистая,

Таблица 5. **Классификация уротелиальных поражений согласно консенсусу WHO/ISUP**

Норма
нормальный уротелий #
Гиперплазия (пролиферация уротелия с неопределенным злокачественным потенциалом)
плоская
папиллярная
Плоские поражения с атипией
реактивная (воспалительная) атипия
атипия неясного значения
дисплазия
CIS (интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности) ##
Папиллярные новообразования
папиллома
инвертированная папиллома
папиллярное новообразование с низким потенциалом злокачественности
папиллярная карцинома с низким потенциалом злокачественности
папиллярная карцинома с высоким потенциалом злокачественности ###
Инвазивные карциномы
с инвазией в собственную пластинку слизистой оболочки
с инвазией в мышечную оболочку
<i>Примечание.</i> # - может включать случаи, ранее диагностированные как «легкая дисплазия»; ## - включает случаи, ранее диагностированные как «тяжелая дисплазия»; ### - может дополняться комментарием о наличии анаплазии.

она наблюдается в 18% инвазивных опухолей [16]. Эти опухоли обычно имеют кишечный фенотип, и при изолированной оценке их легко спутать с аденокарциномой толстой кишки, поэтому при оценке происхождения карциномы нужно учитывать клинические данные. В некоторых наблюдениях опухоли имеют признаки ослизнения

с перстневидными клетками или без них. Редкие опухоли демонстрируют трофобластическую дифференцировку (синцитиотрофобласт) с продукцией хорионического гонадотропина человека, а некоторые могут даже иметь эндодермальный синус, который экспрессирует альфа-фетопротеин [22].



*Дивергентные механизмы развития УК (УКLG и УКНГ развиваются через разные морфогенетические паттерны с трансформацией через гиперплазию либо дисплазию с вовлечением разных молекулярных механизмов).*

Реже встречаются другие морфологические проявления дивергентной дифференциации, включая гнездный, микропапиллярный или мелкоклеточный паттерны [19, 23]. Если такие паттерны представлены в чистом виде, они описываются как отдельные гистологические варианты УК. Однако их присутствие в опухоли со смешанной гистологией имеет сомнительное клиническое значение.

### Степень злокачественности уротелиальных опухолей

Гораздо более информативным прогностическим фактором является степень злокачественности опухоли, оценка которой претерпела ряд изменений за последние десятилетия. Использование разными школами разных терминов и подходов к грейдированию опухолей МП усложняло интерпретацию данных и оценку прогноза. В 2004 г. ВОЗ совместно с Международным обществом урологической патологии (ISUP) пришли к консенсусу (WHO/ISUP) и разработали единую универсальную классификацию степени злокачественности уротелиальных поражений [27]. Эта система была включена в классификацию опухолей мочевой системы ВОЗ 2004 г. и отражена в классификации ВОЗ 2016 г. с небольшими изменениями [22]. Согласно этой классификации (табл. 5) предусмотрено выделение категорий разной степени злокачественности с учетом их прогностической значимости.

Четкое разделение УК на два грейда обусловлено разными механизмами развития и прогнозом карцином разной степени злокачественности. Большая часть поверхностных УК развивается из переходного эпителия через механизм гиперплазии, имеет низкий потенциал злокачественности, и только 10 – 15% этих опухолей трансформируются в неинвазивные формы HG с дальнейшей трансформацией в инвазивные варианты УК (см. рисунок). С другой стороны, большинство инвазивных УК развиваются путем прогрессии дисплазии в плоскую CIS и неинвазивную УК HG, при которых генетическая нестабильность ведет к накоплению генетических альтераций, стимулирующих прогрессию в мышечно-инвазивные УК [18, 27, 28]. УК HG, инвазирующие в собственную пластинку слизистой оболочки, имеют худший прогноз по сравнению с неинвазивными папиллярными поражениями HG [22, 29]. Однако папиллярные поражения LG с признаками инвазии в собственную пластинку слизистой оболочки имеют сходный прогноз с неинвазивными папиллярными поражениями LG [27, 30].

*Инвазивность УК – независимый прогностический фактор*

Следующий прогностически неблагоприятный фактор – это инвазивность опухоли [21]. Как было отмечено ранее, критическую роль при проведении патогистологического исследования играет определение глубины и протяженности инвазии в субэпителиальную соединительную ткань МП – собственную пластинку слизистой оболочки (pT1), мышечную оболочку (pT2) или за ее пределы (pT3 или pT4). Глубина инвазии является критическим прогностическим фактором при инвазивных

УК [17, 25, 29]. Это определяет важность ориентации образца при патогистологическом исследовании и оценку глубины инвазии в миллиметрах, максимальную протяженность наиболее глубокого фокуса инвазии или по уровню – в отношении к мышечной оболочке. Если есть признаки мышечной инвазии, важно указывать, о какой мышечной ткани идет речь – при инвазии в мышечную пластинку слизистой оболочки – это pT1, при инвазии в мышечную оболочку – это уже pT2 [31]. В образцах TURBT при наличии признаков инвазии в мышечную оболочку нет смысла делать попытки стадировать по глубине инвазии. Однако в любом случае наличие инвазии в мышечную оболочку МП является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с агрессивным течением опухолевого процесса [16, 29, 32].

Лимфоваскулярная инвазия считается независимым предиктором рецидива и снижения показателя общей выживаемости [33]. Присутствие лимфоваскулярной инвазии в образцах TURBT ассоциировано с высокой частотой метастазов в лимфатических узлах. Сосудистую инвазию довольно часто гипердиагностируют в опухолях, инфильтрирующих собственную пластинку слизистой оболочки МП (pT1). В ряде случаев целесообразно применить иммуногистохимическое исследование с использованием сосудистых маркеров (CD31 или CD34) для корректной оценки лимфоваскулярной инвазии [23].

Таким образом, на сегодня отработан достаточно широкий спектр факторов риска и патогистологических прогностических факторов, позволяющих выделять наиболее значимые признаки и группы опухолей МП в «особо опасные» категории. Сопряженность группы морфологических признаков с прогрессированием РМП связывают с определенными молекулярными изменениями. Более того, бесспорным является тот факт, что при выборе варианта лечения РМП, как, впрочем, и опухолей других локализаций, необходимо ориентироваться не только на морфологию, но и на генотип неоплазии, молекулярные прогностические и предиктивные биомаркеры.

### Подтверждение

**Финансирование.** Подготовка данного обзора не требовала финансирования.

**Вклад каждого автора.** Все авторы в равной степени участвовали в подготовке данного обзора. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Согласие на публикацию.** Все авторы дали согласие на публикацию данной рукописи.

### References

1. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, et al. Bladder cancer. J Natl Compr Cancer Netw. 2013;11(4):446–75. doi: 10.6004/jncn.2013.0059.
2. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. Eur Urol. 2013;63(2):234–41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.

3. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96–108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014;507(7492):315–22. doi: 10.1038/nature12965.
6. Bostwick DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 976 p.
7. Janković S, Radosavljević V. Risk factors for bladder cancer. *Tumori*. 2007;93(1):4–12. PMID:17455864.
8. Matulay JT, Kamat AM. Advances in risk stratification of bladder cancer to guide personalized medicine. *F1000Res*. 2018;7. pii: F1000 Faculty Rev–1137. doi: 10.12688/f1000research.14903.1.
9. Murta–Nascimento C, Schmitz–Dräger BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, Malats N. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol*. 2007;25(3):285–95. doi: 10.1007/s00345–007–0168–5.
10. Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MPA. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta–analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*. 2009;124(2):412–9. doi: 10.1002/ijc.23856.
11. Ferris J, Berbel O, Alonso–López J, Garcia J, Ortega JA. Environmental non–occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp*. 2013;37(9):579–86. doi: 10.1016/j.acuro.2013.02.004.
12. Al–Zalabani AH, Stewart KFJ, Wesselius A, Schols AMWJ, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta–analyses. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(9):811–51. doi: 10.1007/s10654–016–0138–6.
13. Babjuk M, Böhle A, Burger M. EAU guidelines on nonmuscleinvasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol*. 2017;71(3):447–61. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
14. Hansel DE, Miller JS, Cookson MS, Chang SS. Challenges in the pathology of non–muscle–invasive bladder cancer: a dialogue between the urologic surgeon and the pathologist. *Urology*. 2013;81(6):1123–30. doi: 10.1016/j.urology.2013.01.027.
15. Traboulsi SL, Brimo F, Yang Y, Maedler C, Prévost N, Tanguay S, et al. Pathology review impacts clinical management of patients with T1–T2 bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(6):188–93. doi: 10.5489/cuaj.4126.
16. Ku JH, Yuk HD, Godoy G, Amiel GE, Lerner SP. Prognostication in Patients Treated with Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Carcinoma: A New Simplified Model Incorporating Histological Variants. *Bladder Cancer*. 2018;4(2):195–203. doi: 10.3233/BLC–170156.
17. Kobayashi T. Understanding the biology of urothelial cancer metastasis. *Asian J Urol*. 2016;3(4):211–22. doi: 10.1016/j.ajur.2016.09.005.
18. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:251–85. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092230.
19. Rentsch CA, Müller DC, Ruiz C, Bubendorf L. Comprehensive Molecular Characterization of Urothelial Bladder Carcinoma: A Step Closer to Clinical Translation? *Eur Urol*. 2017;72(6):960–1. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.022.
20. Amin MB. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol*. 2009;22(S2):S96–S118. doi: 10.1038/modpathol.2009.26.
21. Baumeister P, Zamboni S, Mattei A, Antonelli A, Simeone C, Mordasini L. et al. Histological variants in non–muscle invasive bladder cancer. *TranslAndrol Urol*. 2019;8(1):34–8. doi: 10.21037/tau.2019.01.09.
22. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.
23. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs–Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106–19. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
24. KimJK, MoonKC, JeongCW, KwakC, KimHH, KuJH. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) after initial TUR–BT: comparative analyses with noninvasive low–grade papillary urothelial carcinoma (LGpUC). *J Cancer*. 2017;8(15):2885–91. doi: 10.7150/jca.20003.
25. Kvikstad V, Mangrud OM, Gudlaugsson E, Dalen I, Espeland H, Baak JPA, et al. Prognostic value and reproducibility of different microscopic characteristics in the WHO grading systems for pTa and pT1 urinary bladder urothelial carcinomas. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):90. doi: 10.1186/s13000–019–0868–3.
26. Li G, Yu J, Song H, Zhu S, Sun L, Shang Z, et al. Squamous differentiation in patients with superficial bladder urothelial carcinoma is associated with high risk of recurrence and poor survival. *BMC Cancer*. 2017;17(1):530. doi: 10.1186/s12885–017–3520–1.
27. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):457–66. doi: 10.1016/j.euf.2018.01.003.
28. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DP Jr, et al. Grading the invasive component of urothelial carcinoma of the bladder and its relationship with progression–free survival. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(7):980–7. doi: 10.1097/00000478–200007000–00009.
29. Bol MG, Baak JP, Buhr–Wildhagen S, Kruse AJ, Kjellevoid KH, Janssen EA, et al. Reproducibility and prognostic variability of grade and lamina propria invasion in stages ta, T1 urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol*. 2003;169(4):1291–4. doi: 10.1097/01.ju.0000055471.78783.ae.
30. Garg M. Epithelial plasticity in urothelial carcinoma: Current advancements and future challenges. *World J Stem Cells*. 2016;8(8):260–7. doi: 10.4252/wjsc.v8.i8.260.
31. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, et al editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. Chicago: Springer; 2017.
32. Oszczudlowski M, Dobruch J. Prediction of progression to muscle–invasive disease in patients with high–risk bladder cancer. *TranslAndrol Urol*. 2018;7(4):749–51. doi: 10.21037/tau.2018.06.14.
33. Saito K, Kawakami S, Fujii Y, Sakura M, Masuda H, Kihara K. Lymphovascular invasion is independently associated with poor prognosis in patients with localized upper urinary tract urothelial carcinoma treated surgically. *JUrol*. 2007;178(6):2291–6. doi:10.1016/j.juro.2007.08.019.

Надійшла 23.09.2019