

Húgyhólyagtumorok patológiája, szövettani leletezésének szempontjai, lehetőségei és elvárásai (TUR, cystectomy)

Székely Eszter dr.¹, Sükösd Farkas dr.²

¹Semmelweis Egyetem PIBOI (Patológiai Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet) Budapest (intézetvezető: Kiss András dr.)

²Szegedi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Szeged (igazgató: Tiszlavicz László dr.)

Levelezési cím: Székely Eszter dr.
Semmelweis Egyetem, II. sz.
Patológiai Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93.
E-mail: szeszer@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A húgyutak rosszindulatú daganatai a gyakrabban előforduló tumorok közé tartoznak. A hólyagrákos betegek sorsa a klinikai felismerés után igen eltérő lehet. A szövettani vizsgálatnak meghatározó szerep jut a kezelésre vonatkozóan; a daganat differenciáltsága, szövettani altípusa, stádiuma alapján lehet következtetni a várható lefolyásra, így az urológus, onkológus a kezelési stratégiát a szövettani lelet alapján választja meg. Évtizedek óta folynak nemzetközi viták az ideális nomenklatúráról, egyes kiegészítő immunhisztokémiai markerek diagnosztikus hatékonyságáról, a fals negatív, fals pozitív leletek elkerülésének lehetséges módjáról és nem utolsósorban az egyre fejlődő molekuláris technikák hétköznapi alkalmazhatóságáról. E cikk szerzői a hólyagrákok mindennapi leletezésének problémáira igyekeznek felhívni a figyelmet saját tapasztalataik alapján, illetve a legfrissebb irodalmi adatok áttekintésének segítségével. *Magy Onkol* 2021; 65: 291–300.

KULCSSZAVAK

HÓLYAGTUMOR, SZÖVETTAN, KLASSZIFIKÁCIÓ, LELETEZÉS

Pathology of tumors of the urinary bladder, aspects, possibilities and expectance of histological report – (TUR, cystectomy)

SUMMARY

Urothelial tumors are among the most frequently occurring malignancies. The patients' clinical outcome can be diverse after recognition of the presence of the tumor. The result of the histology report (grade, histologic subtype, stage) makes remarkable impact on treatment strategies. There are innumerable papers (debates) in the literature concerning the best methods in classification, stage determination, application of immunohistochemical markers (to possibly avoid false negative, false positive results) and the use of molecular biological examinations. The authors' attempt is to draw attention on the everyday diagnostic difficulties of the „general pathologist”, through their own experience and the latest reports of the literature. Székely E, Sükösd F. Pathology of tumors of the urinary bladder, aspects and expectations of the histological report (TUR, cystectomy). *Magy Onkol* 2021; 65: 291–300.

KEYWORDS

BLADDER CANCER, HISTOLOGY, CLASSIFICATION, REPORTING

Bevezetés

A húgyhólyagdaganatok Magyarországon a malignus tumorok 6. leggyakrabban előforduló csoportját képezik, a daganatos halálozásban a 9. helyen állnak összesített adatok alapján. Jelentős különbség tapasztalható a két nemben; férfiakban az 5., nőkben a 10. leggyakrabban előforduló típusként tartják számon. Daganatkialakulás és -halálozás tekintetében férfiaknál 5., illetve 8., míg nőknél ez a szám 10., illetve 10. feletti. A Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján évente kb. 3500 új húgyhólyagrákos eset kerül felfedezésre (kb. 2400 férfi és 1100 nő). A halálozási statisztikát a KSH végzi a Halottvizsgálati Bizonyítványok alapján, eszerint évente

kb. 1000 fő hal meg húgyhólyagrák miatt (kb. 700 férfi és 300 nő). Mindez a 2018. év statisztikai adatai alapján: incidencia (Nemzeti Rákregiszter): 3549 (2427 férfi és 1122 nő), mortalitás (KSH): 1008 (706 férfi + 302 nő).

A húgyhólyagrák kialakulásában vezető szerepe van a dohányzásnak. Emellett a foglalkozási ártalmat okozó ágensként közismert aromás aminok, szénhidrogének is köztudottan szerepet játszanak a kifejlődésében. Fokozott rizikót jelent a ciklofoszfamidterápia, valamint a schistosomiasis is. Az ivóvíz klórozása, illetve arzéntartalma is jelenthet kockázatot a hólyagdaganatok kialakulásában. Bár a családi halmozódásnak a hólyagrák eredetében nem ismert jelentős szerepe, örökölt kromoszómaeltérések bizonyos érzékenységet jelenthetnek a különböző rizikófaktorokkal szemben (1).

A húgyhólyagdaganatok legfontosabb tünete a hematuria. A statisztikai adatok alapján a makrohematuria, illetve mikrohematuria hátterét vizsgálva a betegek 20, illetve 10%-ában derül fény urothelialis daganat jelenlétére. A kivizsgálások első lépése a vizelet citológiai vizsgálata, amely a leggyakrabban előforduló alacsony malignitású daganat felfedezése szempontjából nem elég érzékeny, high grade urothelsejtes karcinóma (UCC) jelenlétét azonban nagy biztonsággal megállapítja. (A jelenleg érvényes Paris System for Reporting Urologic Malignancy kategóriái is ezt tükrözik; a negatív diagnózis meghatározása így szól: negatív magas malignitású tumor szempontjából.) Low grade UCC megállapítása is lehetséges vizeletcitológia alapján, azonban e módszer önmagában nem elég érzékeny. A leváló hámsejtek génhibáinak kimutatása FISH-vizsgálattal lehetséges, azonban e módszer érzékenysége sem kielégítő, a vizeletcitológia még mindig érzékenyebb a FISH-vizsgálatoknál. A két módszert kombinálva lehet jobb eredményt elérni (1).

Az urothelialis traktus leggyakoribb daganata az urothelsejtes karcinóma. A betegség lefolyásának, a kezelésnek fontos mérföldköve a szövettani vizsgálat, amely során a patológus meghatározza a tumor differenciáltsági fokát, a grade-et, illetve a rendelkezésre álló szövetek alapján a stádiumot (stage). A leggyakoribb urológiai sebészeti beavatkozás a transzurethralis reszekció (TUR), amelynek során sem a daganat egésze, sem az anatómiai struktúrák nem feltétlenül kerülnek teljes egészében eltávolításra, így adott esetben a daganat stádiumának megállapítása csak hozzávetőleges. Az urothelialis hámeltérések szövettani nevezéktana, az elnevezések mögött álló eltérések klinikai jelentősége, a páciensek további vizsgálatainak, kezelésének megválasztása folyamatos koncepcióváltáson megy keresztül. Nemzetközi interdiszciplináris munkacsoportok által végzett, több tízezres betegadatok, statisztikai feldolgozások alapján próbálnak nemzetközi uropatológus szakmai csoportok a lehető leglogikusabb, általános patológusok által is reprodukálható diagnosztikus kategóriákat létrehozni (inkább kevesebb, mint több sikerrel, ld. a későbbiekben). Nagy szükség lenne olyan entitások definíciójára, amelyek mikroszkóppal könnyen felismerhetőek, gördülékeny elnevezésűek, kicsiny átfedést jelentenek egy-egy kategória között, a klinikusok számára könnyen értelmezhetőek, és a betegek kezelésének további stratégiáját egyértelműen meghatározzák. E felsorolásból avatatlan fül számára is egyértelmű lehet, hogy ilyen nevezéktan csak a mesében létezik. Az ellentmondó, nehezen összevethető betegcsoportosítások (többek között a nem megfelelő szövettani kategóriák miatt), nehezen értékelhető szövettani adatok, a nem egységesen alkalmazott diagnosztikai finomságok miatt a nagy beteganyagokon végzett statisztikákon alapuló klinikai megállapítások, következtetések is kétesek. Szinte havonta jelennek meg újabb ajánlások, amelyek valamennyien az urológiai elváltozások klinikusok számára értelmet, útmutatást jelző, hasznos stratégiát jelentő szövettani kategóriákat célozzák. Nevezhetjük a jelenségeket akárhogyan is, mindig előfordulnak olyan mikroszkópos képet adó eltérések, amelyeknél a mikroszkópos kép a reaktív – nem daganatos – vagy daganat kialakulását előjelző volta még kiegészítő immunhisz-

tokémiai vagy genetikai vizsgálatokkal sem egyértelmű. A törekvés nyilvánvaló célja az, hogy az előbbiek szempontjából nehezen kiértékelhető elváltozások esetén mégis fekete-fehér kategóriákat meghatározva döntsön a patológus – így megkönnyítve a klinikus további teendőinek meghatározását –, ez a valóságban nem mindig lehetséges. Az uropatológiára szakosodott szaktekinetelyek által leírt ajánlások mindig hasonló problémákat céloznak: kényszerítsék a leletező patológusokat arra, hogy a dodonai kategóriákat minél ritkábban használják.

A jelenleg Magyarországon is használatban lévő osztályozás a Nemzetközi Uropatológiai Társaság (ISUP), illetve a WHO közös gradingszisztémája, legutóbb 2022-ben módosították, de az irodalomban az elmúlt öt évben rengeteg újabb kiegészítő javaslat szerepel, amelyek közül néhány valószínűleg a következő időkben már nemcsak ajánlás, hanem elvárásaként a legújabb „guideline”-ok része lesz.

A jelenleg érvényes szabályok szerint az urothelialis daganatok szövettani tipizálásánál az aktuális legújabb osztályozást, illetve a WHO 1973-ban készült osztályozását együttesen kell alkalmazni annak érdekében, hogy a két gradingszisztéma összevethető legyen. E kettős grade alkalmazása alapján a statisztikai analízisek könnyebben megállapíthatják, hogy a klinikai gyakorlatban melyik alkalmasabb a betegség várható klinikai lefolyásának megbecslésére, illetve a megfelelő kezelési stratégia kialakítására (1, 2).

A továbbiakban a teljesség igénye nélkül mutatjuk be a WHO-osztályozás (1. táblázat) szerint felsorolt daganatokat, illetve egyes kategóriák buktatóit a korrekt leletezéssel kapcsolatban. Az egyes daganattípusok ismertetésének sorrendje a táblázatban való felsorolástól szintén eltér, illetve szerepel néhány nem daganatos, de daganatot utánzó entitás leírása, a diagnosztika nehézségeinek illusztrálása céljából.

Jóindulatú (vagyis nem malignus) daganatok

A húgyhólyagban megjelenő daganatok túlnyomó többsége rosszindulatú, azonban jóindulatú daganatok is előfordulhatnak. Ezek leggyakoribb típusai a papillomák, amelyek vagy „szokványos” urothelsejtes papillomák, amelyek a húgyhólyag lumenébe emelkednek, vagy invertált papillomák, amelyek ún. invertált növekedést mutatnak, néha komoly differenciáldiagnosztikai nehézségeket támasztva (ld. később).

Papillomák

A papilloma egy papillaris növedék, amely centrális fibrovaszkuláris tengellyel rendelkezik. A fibrovaszkuláris tengelyre normál morfológiájú, rétegzettségű urothel borul, amely nagy nagyítású látóterben vizsgálva nem különbözik az ép húgyhólyagot bélelő hámtól. Bár a low grade urothelsejtes karcinómák morfológiája ettől – legalább szavakkal történő definíció alapján – eltér, a papilloma és PUNLMP (ld. később) elkülönítése a valóságban olykor igen nehéz, ugyanis a papillomákon belül

1. TÁBLÁZAT: A HÚGYUTAK DAGANATAI A 2016-os WHO-KLASSZIFIKÁCIÓ ALAPJÁN (A KATEGÓRIÁK NEM VÁLTOZTAK LÉNYEGESEN A LEGÚJABB, 2022-ES WHO KLASSZIFIKÁCIÓBAN)

Urothelialis daganatok

Infiltráló urothelialis carcinoma

„Nested” (fészkes)

Mikrocisztás

Mikropapilláris

Limphoepithelioma-szerű

Plasmocytoid/pecsétgyűrűszerű/diffúz

Szarkomatoid

Óriássejtes

Rosszul differenciált

Lipidgazdag

Világossejtes

Nem invazív urothelialis daganatok

Urothelialis CIS

Nem invazív papilláris urothelialis carcinoma, low grade

Nem invazív papilláris urothelialis carcinoma, high grade PUNLMP

Urothelialis papilloma Invertált urothelialis papilloma

Urothelialis proliferáció – ismeretlen malignitási potenciál

Urothelialis diszplázia

Laphámdaganatok

„Tiszta” laphámkarzinóma

Verrucosus karzinóma

Laphámpapilloma

Glanduláris daganatok

Adenokarcinóma (NOS)

Enterikus

Mucinosus

Kevert

Villosus adenoma

Urahszkarcinóma

Müller-típusú daganatok

Világossejtes karzinóma

Endometrioid karzinóma

Neuroendokrin daganatok

Kissejtes neuroendokrin karzinóma

Nagysejtes neuroendokrin karzinóma

Jól differenciált neuroendokrin tumor

Paraganglioma

Melanocitás daganatok

Mezenhimális daganatok

Az urothelialis traktus hemopoiotikus és limfoid sejtis daganatai

Vegyes daganatok

Skene-, Cowper-, Littre-mirigyek karcinómái

Metasztatikus daganatok, illetve környező szervek ráterjedő daganatai

Felső húgyutak hámdaganatai

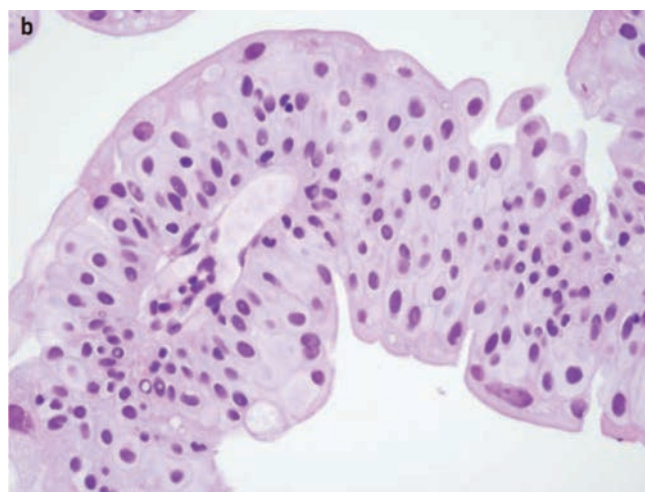
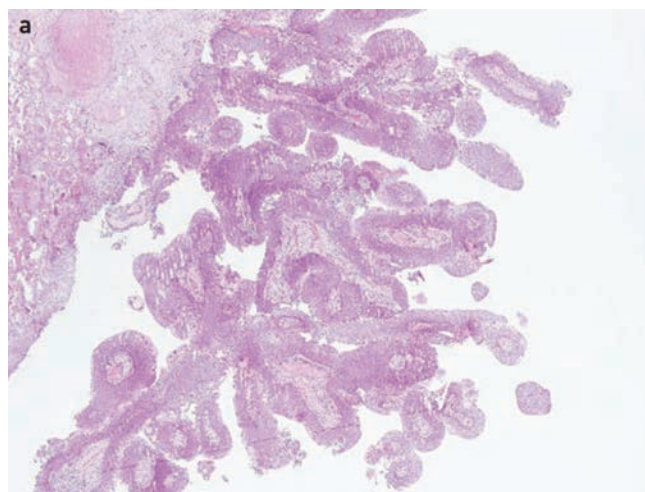
Hólyagdivertikulumban kialakult daganatok

Urethra urothelialis daganatai

is előfordulhat rendezetlenség vagy monotónia, amely már a karcinómák szövettani képére emlékeztethet. Mivel benignus daganat, infiltratív terjedést nem mutat (néha invertált papillómával keveredhet) (1. ábra).

Invertált papilloma (IP)

Az invertált papilloma morfológiai jegyei azonosak a nem invertált papillomáival, azonban – ahogy a neve alapján várható – a növedék nem a húgyhólyag lumene felé boltosul, hanem a falba türemkedik. E jellegzetes mintázat azért lehet megtévesztő, mert az invertált növedék technikailag nem megfelelően készített metszeteken infiltratív terjedést mutató urothelsejtes karcinómát utánozhat. Felismerésének a túlkezelés elkerülése szempontjából van jelentősége; az invertált papilloma sebészi eltávolítása után a beteg nem igényel további urológiai/onkológiai kezelést, míg invazív karcinómáknál ez utóbbi mindenképpen szükséges. Az invertált papilloma benignus voltának megállapítása a szövettani vizsgálatról várható. Bár tapasztalt urológus a daganat sima felszíne alapján sejtheti, hogy nem „szokásos” urothelialis daganatot távolít el, az IP ritkasága mi-



1. ÁBRA: UROTHELIALIS PAPILLOMA, A) ÁTNÉZETI KÉP, B) KÖZEPES NAGYÍTÁSSAL VIZSGÁLVA A HÁM NEM KÜLÖNBÖZIK A NORMÁL UROTHELTŐL

att nehezen elvárható, hogy a makroszkópos megjelenésnek az urológus jelentőséget tulajdonítson, vagy akár a kételyét a szövettani kéréslapon rögzítse. (Amennyiben az urológus e benyomása szerepelne a kéréslapon, az esetleges fals pozitív diagnózis könnyebben elkerülhető lenne.) Az IP morfológiája az invertált mintázatot leszámítva megegyezik a szokványos urothelialis papillomáéval (2. ábra).

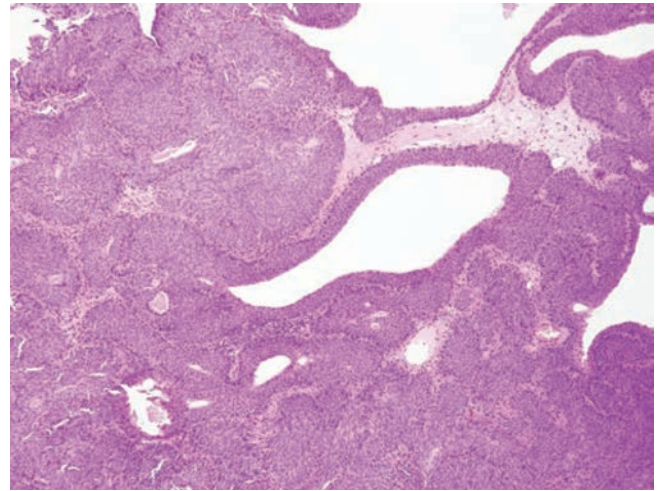
Megjegyzendő, hogy az urothelsejtes karcinómának előfordulhat invertált növekedési mintázata (3. ábra). Ennek szöveti képe az invertált papillomákétól valamelyest eltér, természetesen grade-től függően. Egyes megtévesztően „békés” kinézetű, agresszív viselkedésű tumoroktól igen fontos az elkülönítése (nested, large nested carcinoma, ld. később).

Laphámpapillomák

A húgyutakban laphámpapillomák is előfordulnak, ezek igen ritkán jelennek meg. Kialakulásuknak HPV-infekcióhoz jelen ismereteink szerint nincs köze. Szöveti képük megegyezik a más testtájakon előforduló laphámpapillomákkal.

Papillomákat, papilláris karcinómákat utánzó egyéb elváltozások

Előfordulhat, hogy urocystitis kapcsán a nyálkahártya papillaszerű redőket vet. Ezek makromorfológiája, illetve mikromorfológiája olykor emlékeztethet papilláris daganatra. A diagnosztikus munka során ezek elkülönítése valódi tumoroktól mindenképpen szükséges lenne. A gyulladásos atípiá malignitástól való elkülönítése, a regenerációs atípiá valódi diszpláziától való elkülönítése sokszor csak immunhisztokémiai reakciók (CD44, P53, CK20, Ki67) segítségével (vagy megnyugtatóan még ezekkel sem) lehetséges. E probléma különösen kiéleződhet olyan betegek esetében, akiknél korábban rosszindulatú daganat keze-

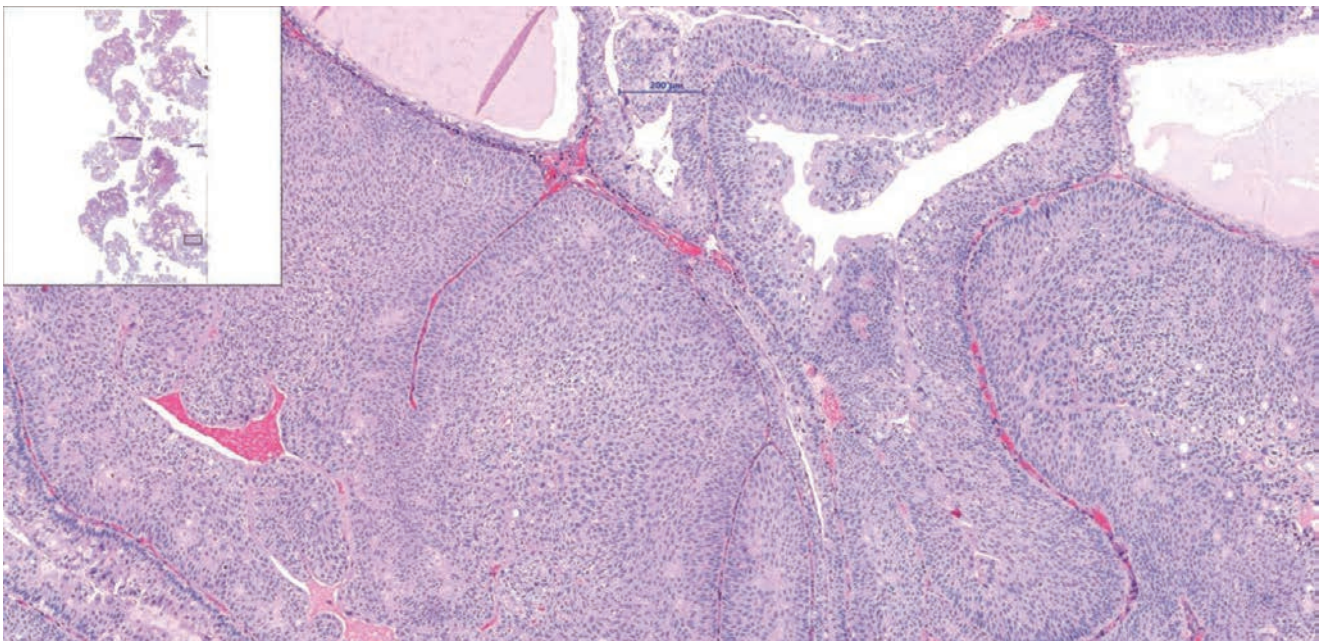


2. ÁBRA: INVERTÁLT PAPILLOMA – AZ ÉP HÁM ALATT A HÓLYAGFAL FELÉ ARBORIZÁLÓ NÖVEDÉK LÁTHATÓ, AMELYNEK MIKROSZKÓPOS KÉPE AZONOS EGY LUMEN FELÉ NÖVEKVŐ PAPILLOMÁÉVAL

lése történt – pl. akár urológiai daganat, akár más kismedencei szerv daganatának irradiációja –, és daganat lehetősége mellett a kezelés következtében kialakult gyulladásos atípiá is szóba jön a szöveti kép alapján (3).

Urothelialis proliferáció bizonytalan malignitási potenciállal (urothelial proliferation with uncertain malignant potential, UPUMP)

A 2016-os WHO-klasszifikációban egy kategóriába „sűrítték” a két korábbi entitást: a „lapos”, illetve papilláris hámphiperpláziát. Lapos hiperplázia esetén szövettanilag a bazális membrán feletti sejtsorok számának emelkedése mellett egyéb lényeges



3. ÁBRA: INVERTÁLT MINTÁZATÚ UCC, NEM INVÁZÍV. A DAGANATSEJTFÉSZKEK VALAMENNYIEN INTAKT BAZÁLIS MEMBRÁN-AL ÖVEZETTEK

eltérés, citológiai atípiá nem látszik. Amennyiben low grade papilláris daganatok mellett látjuk, az általában a papilláris daganat „gallérjának” tekinthető. Amennyiben a lapos hiperplázia önmagában fordul elő, jelentősége daganat kialakulásának szempontjából vélhetően csekély.

Előfordulhat, hogy kisebb „sátorszerű” (unduláló) eltérések megjelennek a nyálkahártyában, de a kis „sátraknak” nincs kötőszövetes tengelye. Ilyen eltérést a cisztoszóppal már észre lehet venni, makroleírásai igen sokfélék lehetnek: hólyagos, borsos, papilláris, emelkedett, szesszilisz stb. Frissebb betegkövetési adatok és genetikai vizsgálatok alapján nagy valószínűséggel ezek az unduláló, nem papilláris hámteltérések – amelyek nem mutatnak lényeges citológiai eltéréseket – lehetnek a low grade papilláris léziók prekursorai. E megállapításokat molekuláris vizsgálatok is alátámasztják (4).

Urothelialis dysplasia

E szövettani diagnózis azt az állapotot tükrözi, amikor strukturális rendezetlenség áll fenn (a hámsejtek nem merőlegesek a bazális membránra), enyhe magnagyobbodás van, de a magpolimorfizmus nem számottevő. Az osztódások sem szembetűnőek, ha elő is fordulnak, a bazális membrán mentén mutatkoznak. Ez az a kategória, ahol az eltérések meghatározása, megítélése képlékeny, immunhisztokémiai megítélésük is bizonytalan, így sok patológus „menekülő útja”. Bár a használata valóban megtévesztő a klinikus számára (nem tudja, mi történjen a beteggel), a valóságban igenis kell számolni ilyen, bizottsággal nem megnyugtatóan interpretálható esetekkel, éppen a kategória képlékeny meghatározása miatt. Pontosabban (összintébben fogalmazva) bele kell törődni, hogy egyelőre nem rendelkezünk olyan tudással, amelynek segítségével a daganatmegelőző és daganatmegelőző állapotot utánozó eltéréseket minden esetben bizottsággal el lehet különíteni, még

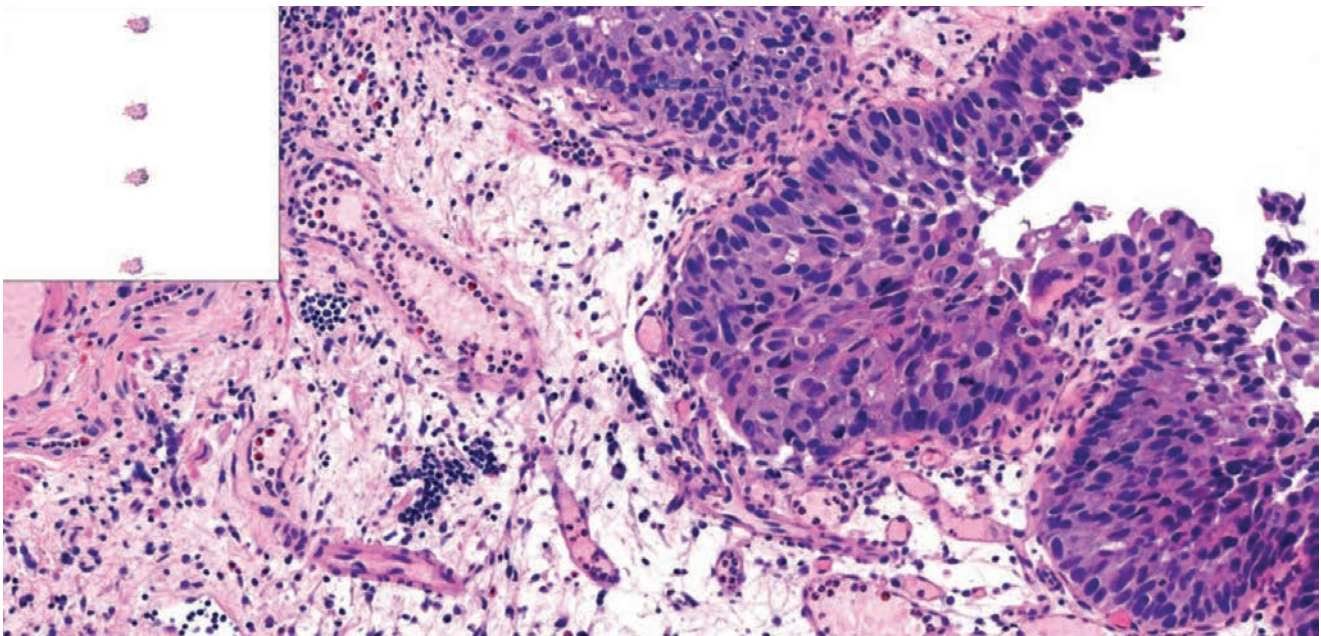
a molekuláris patológiai vizsgálatok eredményének birtokában sem. Egyes ajánlások alapján (4) a diszplázia diagnózist csak olyankor érdemes alkalmazni, amikor a páciensnél korábban már megállapítottak in situ carcinomát, egyéb esetekben nincs komoly klinikai jelentősége, mivel csupán követést von maga után, kezelést nem. A 2022-es WHO-ból e „bizonytalan” kategóriákat törölték! Ettől még a bizonytalan szöveti kép létezik, megítélése, interpretálása a leletező patológus nehéz feladata. Ld. addendum.

Nem invazív daganatok

In situ carcinoma (carcinoma in situ, CIS)

A CIS előfordulhat önmagában, de papilláris karcinóma mellett is. Amennyiben önmagában fordul elő, a cystitis panaszok megjelenése mellett a cisztoszópos kép sem kelti egyértelműen tumor gyanúját. Az in situ carcinoma szövettani felismerése típusos esetekben nem okoz gondot. Ilyenkor a bazális membrán felett polimorf nagy maggal (általában a lymphocyták magjának 5-6-szorosa), keskeny citoplazmaszegéllyel rendelkező sejtek alkotnak szabálytalan, rendezetlen sorokat. Emellett mag szabálytalanság, nukleoluszok, többszörös nukleoluszok mutatkoznak. Osztódó alakok bármely sejt sorban előfordulnak, míg normál hámban osztódás csak a bazális sejt sorban mutatható ki (4. ábra).

E sejtek nem mindig töltik ki a hám valamennyi rétegét. Az in situ carcinomáknak előfordulhatnak olyan szövettani típusai, amelyek felismerése komoly tapasztalatot igényel. Ilyen lehet a kissejtes in situ carcinoma, amelynek során a tumorsejtek kicsiny mérete miatt az egyik alapvető tumoros jelleg nem hívja fel a figyelmet daganat jelenlétére, míg az ún. „denuding” mintázatú



4. ÁBRA: CIS (IN SITU CARCINOMA). A POLIMORF, MEGNAGYOBODOTT MAGVÚ DAGANATSEJTEK RENDEZETLEN SOROKBAN MUTATKOZNAK AZ INTAKT BAZÁLIS MEMBRÁN FELETT

karcinóma sajátossága az, hogy a nevének megfelelően a tumorsejtek könnyen lesodródhatnak a felszínről, és olykor egyetlen sejt sorba rendeződött, szórványosan előforduló atípusos sejtek jelzik a rosszindulatú daganat jelenlétét. E ritkább típusok prognózisa nem különbözik a „hagymányos” CIS-től, jelentőségük a nehezebb felismerhetőségükben rejlik. CIS-hez hasonló képet gyulladás melletti atípiia okozhat. Amennyiben gyulladásos atípiától akarjuk elkülöníteni, a már említett Ki67, CK20, P53, CD44 immunhisztokémiai reakciók nyújthatnak segítséget. Ezek pontos kiértékelését lásd uropatológiai szakkönyvekben. Az in situ carcinoma megjelenhet Brunn-fészkekben is (a normál urothel hólyagfalba való kis betüremkedése), ez utóbbi fókuszokat igen fontos az invazív karcinómától elkülöníteni. Az in situ carcinoma szövettanilag egy high grade tumor, amelynek önmagában való megjelenése esetén invázió nincs. (Nagy statisztikák adatai szerint olyan betegeknél, akiknél cystectomy történik, térképbopsziában megállapított CIS jelenléte alapján, az esetek 30%-ában a cystectomiás preparátum szövettani feldolgozásakor már megállapítható mikroinvazív/invazív fókuszok jelenléte.)

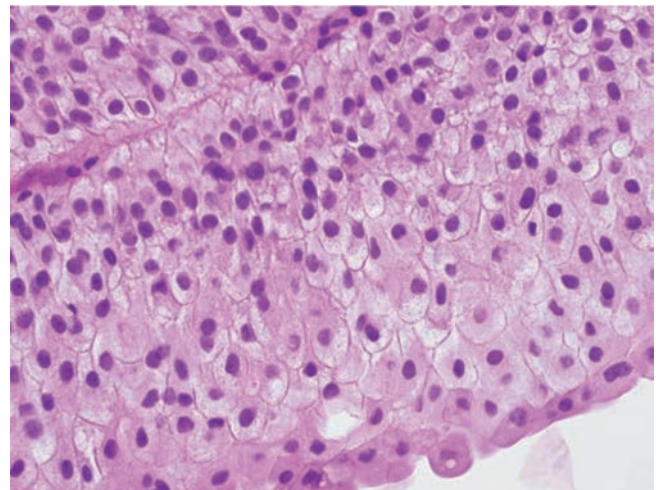
Az in situ carcinoma molekuláris vizsgálatok alapján heterogén csoportot alkot, így a nehezen diagnosztizálható esetekben használata nem ad biztos választ a dignitás (CIS, vagy CIS-t utánzó egyéb eltérés) tekintetében (4).

In situ carcinoma mikroinvázióval

Ennek tárgyalása az invazív tumoroknál olvasható.

Papilláris urothelialis daganatok

A korábban (2004-ig érvényes), 1973-as WHO-klaszifikáció 3 urothelialis karcinomatípust különített el; grade 1, 2, 3-at. A 2004 óta használt újabb klaszifikáció is 3 fokozatú, azonban a korábbi grade 2 csoportot felosztották G2 low grade, illetve G2 high grade típusokra, és ez utóbbit az új WHO-szabály alapján a grade 3-as csoportba sorolják. A grade 1 (PUNLMP), illetve a grade 2 így hasonlóan low grade (LG) daganatoknak minősülnek, de a két LG-csoportba tartozó betegek sorsa valamelyest szétválik, a PUNLMP-csoport prognózisa az egyébként jó prognózisú nem invazív G2LG csoportnál is kedvezőbb. Újabb statisztikai vizsgálatokat végeztek a két beosztás prediktív értékének meghatározására a várható progresszió megbecslése szempontjából: míg egyes cikkek szerint erre a régebbi klaszifikáció alkalmasabbnak bizonyult (a recidíva esélyének megjósolására egyik sem) (2), addig más statisztikák alapján lényegében mindkettő alkalmasnak bizonyult erre (5, 6). A grading reprodukálhatósága azonban elég gyatra eredménnyel járt, az intraobszerver reprodukálhatóság szempontjából is; ugyanaz a patológus ugyanazt a daganatot kétszer nem feltétlenül ugyanabba a grade-be sorolta (7). Az interobszerver variabilitás 50-60% (1). A két klaszifikáció párhuzamos alkalmazása a grade 2 tumorok szétválasztása miatt azonban máig érvényes (1, 4). Bár 4 ágú klaszifikációnak is lenne létjogosultsága, G1, G2 (G2LG), G3 (G2HG) G4 (G3HG), ez nem honosodott meg (4). Míg a grade-meghatározások finomítása a megfelelő betegkezelést célozza, a szövettani elemzés szempontjából az is törekvés, hogy minél könnyeb-



5. ÁBRA: PUNLMP. NAGY NAGYÍTÁSSAL MONOTON ATÍPIA JELLEMZŐ

ben reprodukálható kategóriák jöjjenek létre. Ez utóbbi ára, hogy különböző súlyosságú szövettani eltéréseket mutató pácienseket egy kategóriába rendezve nem a megfelelő kezelést kapják (túl vagy alulkezelésben részesülnek), illetve a statisztikák sem tükrözik a pontos adatokat.

A megfelelő szakemberek által „tanított” mesterséges intelligencia (AI) fejlődésével remélhetőleg a grade meghatározása a jövőben könnyebben lesz kivitelezhető. Már most megjelentek kimutatások, amelyek alapján az AI 70%-os pontossággal állapította meg metszeteken az UCC grade-et (4).

Papilláris urothelialis neoplasia alacsony malignus potenciállal – PUNLMP (grade 1)

A korábban (WHO 1973) grade 1-nek nevezett urothelsejtes karcinómát a jelenlegi nomenklatura alapján PUNLMP-nek szokás nevezni. Az elnevezés igen körülményes, és bár a név kialakulásának idejében sokat kritizálták, mégsem módosult az elmúlt két évtizedben. Az elnevezés kialakításában egyik fő szempontként szerepelt, hogy a névben a karcinóma szó ne szerepeljen, mivel e daganatok malignitási hajlama igen csekély. Jóindulatú daganatok közé azonban nem sorolható, mivel a molekuláris vizsgálatokkal kimutathatók genetikai eltérések, míg a papillomákban nem (4). Nagyobb beteganyag statisztikai feldolgozása során már nyilvánvaló, hogy e daganatok is recidiválhatnak, azonban a progresszió esélye minimális, és daganatos halálozás e tumorok esetében nem fordul elő – 5 éves követés során (8). Az irodalmi adatok többsége azonban úgy tartja, hogy hosszabb követési idővel ezen adatok változnak, recidíva nagyobb százalékban előfordul, és az évek során magasabb malignitású tumor fejlődhet azon betegeknél is, akiknél kezdetben PUNLMP-t diagnosztizáltak. Az elváltozás szöveti képe igen erőteljesen emlékeztet a papillomáéra, azonban szemben a papillomáknál látható, a kötőszövetes tengelyeket borító normál urothelsejtes képpel, citológiai monoton atípiia jellemző – hiányzik a normál urothelialis rétegződés –, a sejtmagok a normál sejtek magjainál valamelyest nagyobbak (5. ábra). Mitózisok e daganattípusban ritkán fordulnak elő.

Noninvazív papilláris urothelialis carcinoma, low grade – LG-UCC

E daganatoknál kis nagyítással is jól érzékelhető kisméretű citológiai, illetve strukturális zavar látható. A kötőszövetes sörvényeket vaszkos sorokba rendeződő daganatsejtek borítják.

Papillafúzió gyakran fordul elő. Az osztódások nem gyakoriak, illetve hasonlóképpen a PUNLMP-hez, döntően a bázison fordulnak elő, azonban elvétve magasabb rétegekben is előfordulhat egy-egy osztódó forma. E daganatok viszonylag változatos szöveti képet mutathatnak, a legsúlyosabb eltérés értékelendő a grade megállapításakor. Előfordul, hogy egy daganat túlnyomórészt low grade szöveti képet mutat, azonban egy-egy fókuszbán magasabb grade-et mutató eltérés is jelen van. Ilyenkor a legsúlyosabb eltérést a végső grade meghatározásánál csak akkor kell figyelembe venni, ha az meghaladja a daganat összterületének 10%-át (4, 9) (6. ábra).

Noninvazív papilláris urothelialis carcinoma, high grade – HG-UCC

A high grade urothelsejtes karcinóma kifejezett citológiai, illetve strukturális atípiát mutató eltérés. A daganat magas grade-je (alacsony differenciáltsági foka) jól érzékelhető, itt már kis nagyítással is könnyű észrevenni a magpolimorfizmust, illetve az osztódások nagyobb számát, amely akár bármely rétegben – nem csupán a papillák bázisán – előfordulhat. Igen gyakran LG-eltérések mellett kisebb fókuszkokban jelenik meg. HG-daganatok esetében a papilláris mintázat különbözteti meg a G2HG-, illetve a G3HG-tumороkat.

Bár e daganatok gyakran invazívak, előfordul, hogy a rezekátumban nincs jelen egyértelmű invázió. Ennek bizonyítására sorozatmetszetek végzése szükséges. Az urológiai daganatok kezelésének fontos meghatározója a grade és az invazivitás mellett a daganat mérete és multiplicitása (1).

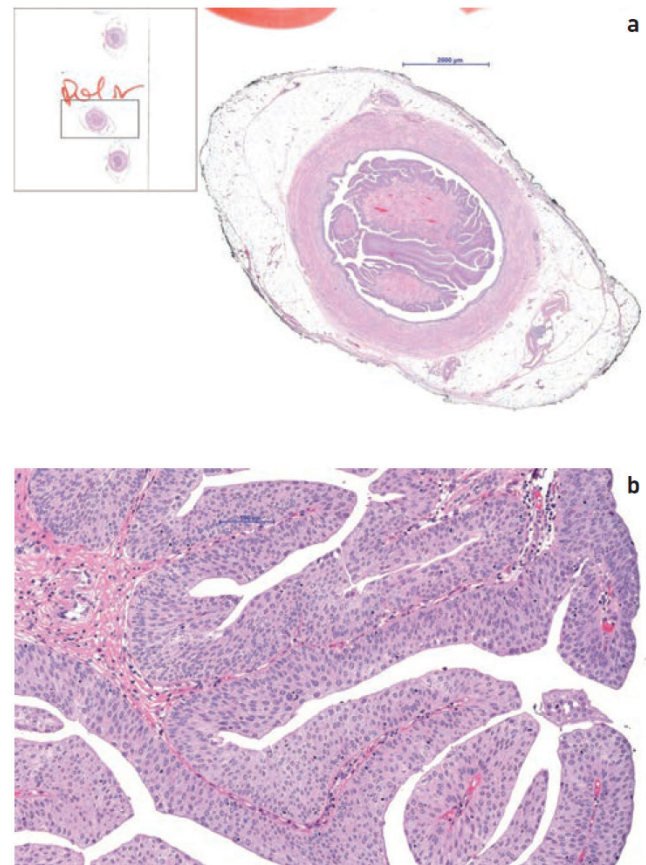
Rizikócsoportok meghatározása a kezelés megválasztása szempontjából

- Low risk daganatok: primer, szoliter, TaG1, LG (G2), <3 cm, CIS nincs.
- High risk daganatok: T1, HG, CIS.
- TaG1, G2LG ha többszörös, recidív, >3 cm.
- „Highest” T1G3, egyidejű CIS asszociált, többszörös, >3 cm T1G3, recidív T1G3, + CIS a prosztatikus uretrában, UCC-variánsok, limfovaskuláris invázió (LVI).
- Intermedier rizikó: a fentiek közé eső kategória.

Invazív daganatok

Infiltráló urothelialis carcinoma – invazív UCC

Az invazív UCC jól érzékelhető strukturális és citológiai atípiával jár. Papillaképződés nem, vagy csak jelzetten észlelhető, típusos, illetve atípusos osztódások minden szinten előfordulnak. E daganat igen gyakran kifejezett infiltratív terjedést mutat. Gyakran a hólyagfal mélyebb rétegeiben is egyértelműen megfigyelhetőek az invazív góccok. Gyakran



6. ÁBRA: UCC URÉTERBEN. A) A LUMENT PAPILLÁRIS NÖVEDÉK TÖLTI KI. B) KÖZEPES NAGYÍTÁS. A PAPILLÁK MEGŐRZÖTTÉK. A LÁTÓTÉR KÖZEPÉN MEGJELENŐ MAGNAGYOBODÁS, RENDEZETLENSÉG MÁR HIGH GRADE KARCINÓMÁRA JELLEGZETES, MÍG A LÁTÓTÉR SZÉLÉN LOW GRADE ELTÉRÉSRE UTAL A MIKROSKÓPOS KÉP A 2022-ES WHO MEGHATÁROZÁS ALAPJÁN 5%, LD. ADDENDUM

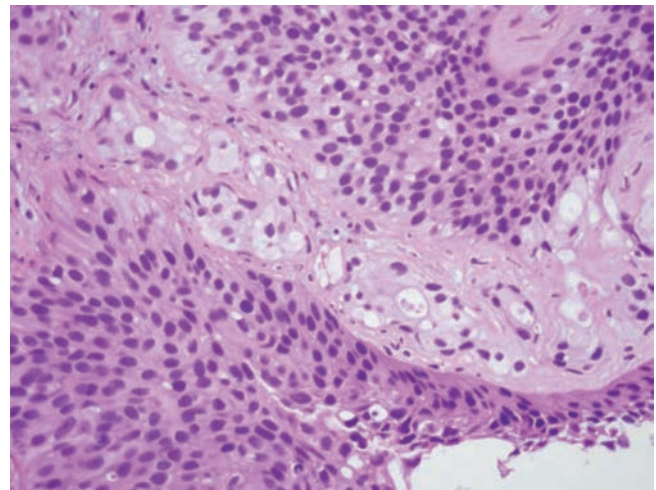
fordul elő kiterjedt nekrozis a daganaton belül. Az infiltráló karcinómák diagnosztizálásánál a patológusnak az alábbi nehézségekkel kell számolnia: itt az invázió ténye nem okoz gondot, azonban az izominvázió ténye – muscularis mucosa (MM), muscularis propria (MP) infiltrációja, vagy csupán dezmozepasztikus reakció van-e, ld. alább –, illetve a daganat primer vagy metasztatikus volta (ráterjedés vagy távoli metasztatizis) további segítséget, immunhisztokémiai reakciók végzését teszi szükségessé. A 2022-es kiadásban sincs meghatározott konszenzusos ajánlás – „szabály”, ld. addendum. A kiértékeléskor a daganat konfigurációját, illetve terjedési mintázatát is meg kell határozni a leletezés során. A trabekuláris, illetve noduláris terjedés kedvezőbb klinikai lefolyással jár, mint az infiltratív. Egyes statisztikák alapján a T1 daganatok infiltratív komponense akár 13%-nál LG morfológiájú. Amennyiben az UCC már invazív, urológusok nem tesznek különbséget LG és HG-tumor között (4, 8), mivel a kezelés szempontjából elvileg már nincs jelentősége. Ennek ellentmondani látszanak bizonyos statisztikák, amelyek alapján a daganatmentes periódusokban

ugyan nincs lényeges különbség, a progressziómentes túlélésben azonban igen (4, 10, 11). Amennyiben invázió a papilláris tumor kötőszövetes tengelyében mutatkozik, ott a prognózis grade-től függetlenül jó (4, 12).

Invázió – mikroinvázió, stádiummeghatározás

A stádiummeghatározás sarkalatos pontjai között az invázió jelenlétének megállapítása, illetve a daganat mélységi terjedésének meghatározása szerepel. Az invázió megítélésében a bazális membrán épsége vagy folytonosságának hiánya vizsgálendő. Mikroinvázió esetén igen finom jelekből lehet következtetni az infiltratív terjedés jelenlétére: retrakciós műtermék: az infiltráló daganatsejt körül „lyuk” van, amely kapillárisinvázió benyomását kelti; pszeudomaturáció: a mikroinvazív fókuszban a daganatsejtek szélesebb citoplazmaszegéllyel rendelkeznek, így azt a benyomást keltik, mintha érettebb sejtek lennének a bazális membránt még nem áttörő „társaiknál” (7. ábra) (13). A valódi infiltrációt el kell különíteni a daganat Brunn-fészkekbe való betérésétől, ami gyakran nem okoz gondot, de sorozatmetszetek végzésére ilyenkor is lehet szükség. Gondot okozhat biopsziás mintában a hólyagfali izomrostok kötőszöveti rostoktól való elkülönítése. Ez adott esetben a hematoxilin-eozin festéssel nem biztonságos, ezért immunhisztokémiai reakció végzése szükséges (H-kaldezmon). A bizonyíthatóan izomrostok közötti tumoros infiltráció nem feltétlenül jelent muscularis propria (MP) inváziót, ugyanis a muscularis mucosa (MM) kiszámíthatatlanul egyenetlen volta zavarhatja a megítélést. Az MM egyes hólyagfalrészletekben hiányozhat, míg másutt hyperplasiássá válhat. Ilyenkor az izomnyalábok össze-vissza, rendezetlenül tűnnek fel, így az MP vastag, összetartó csoportokban megjelenő nyalábjaitól viszonylag könnyű elkülöníteni (3). Ez az elmélet (számos patológiai differenciáldiagnosztikai leírásához hasonlóan) kristálytisztán hangzik, a gyakorlatban azonban egy transurethralis reszekátum (TUR) apró fragmentumaiban nem mindig lehetséges az MM és MP elkülönítése. A nemzetközi ajánlások szerint bizonytalan esetekben alacsonyabb stádiumot ad a leletező patológus, és újabb TUR szükségességét állapítja meg.

A legújabb nemzetközi ajánlások alapján T1 (nem izominvazív) daganatok esetén az invázió mélységének lehetséges megállapításával új klinikai besorolási kategóriák meghatározása várható; „T1 substaging”. Ennek technikája, szempontjai még nem kiforrottak. Egyes szerzők az MM-et tartják a T1m/e „cut-off” pontnak; T1m, ha csak az MM-et éri el a daganat invazív része, míg T1e, ha az MM-en túl, de az MP-n „innen” tart az invázió, míg mások a bazális membrántól mért legmélyebb infiltrációt mutató pont – az infiltráció mikroszkóppal mérhető mélysége – alapján határoznák meg a T1a/b kategóriákat (6, 14), ez egyes ajánlások alapján 0,5 mm, ami egy 40-es objektívvel vizsgált nagy nagyítású látótérnek felel meg (4, 15). Más munkacsoportok 1 (16) 1,5, illetve 2,3 (14) mm mélységnél húznák meg a határt. Mivel a hólyagmucosa nem mindenütt egyenletes vastagságú (a domusban kb. a kétszerese a trigonumot fedő mucosához képest), a substaging pontos megítéléséhez a tumor lokalizációjának ismertetése a klinikus részéről elengedhetetlen szempont lesz (16).



7. ÁBRA: INVÁZÍV UCC. AZ INVÁZÍV FÉSZKEKET ALKOTÓ SEJTEK DIFFERENCIÁLTABBNAK TŰNNEK A NEM INVÁZÍV DAGANATSEJTEKNÉL – PSZUDOMATURÁCIÓ

E paraméter meghatározása a betegség várható lefolyásának megbecsléséhez szükséges. A nemzetközi statisztikai adatok alapján lényeges különbség mutatható ki a felszínesen invazív és a mélyebben invazív T1 stádiumú UCC-s betegek kórlefolysában. Mindezek alapján a jövőben várhatóan a T1 daganatok további osztályozására lesz szükség. E változtatás már a 2016-os WHO-kiadvány megjelenésekor esedékes volt, de a fentebb említett technikai meghatározások körüli vita miatt késlekedik. A statisztikai adatok szerint a túlélés, illetve a tumormentes periódusok hosszának meghatározásában T2-es daganatok esetében nemcsak az izominvazió mélysége (MP mélységének fele – T2A, vagy mélyebb rétegei – T2B), hanem a reszekált tumor mérete is fontos paraméternek számít (15). A tumorgrade, -stage mellett a betegség várható lefolyásának fontos meghatározó eleme a mitotikus aktivitás. Bár a mitózisok emelkedett száma, helye a grade meghatározásának egyik eleme, egyes statisztikák alapján a mitózisok száma önmagában jobban határozza meg a betegség várható lefolyását a grade-nél – bár e megállapítások HG TA-T1 tumorokra vonatkoztak (17). Amennyiben limfóvaszkuláris invázió kimutatható, kedvezőtlenebb a betegség lefolyása. Az UCC-nek számos, ritkábban előforduló morfológiai variánsa létezik. Az említett, várható klinikai lefolyást befolyásoló tényezők mellett ezek tovább rontják a betegségmentes periódusok hosszát, jelenlétük emeli a recidívahajlamot, a progresszió kockázatát.

UCC-variánsok megtévesztően békés citológiával, illetve a „hagyományos UCC”-nél agresszívebb klinikai lefolyással (egyes szerzők kimutatásai szerint; 1, 18)

Nested (fészkes) típus

Igen békés, kis magvú, széles citoplazmájú sejtekből álló daganat. Gyakran keveredik szokványos UCC-vel, de tiszta formája is ismert. Bár agresszívebb típusként tartja számon az irodalom,

egyes kimutatások szerint az ilyen tumort hordozó betegek klinikai lefolyása nem különbözik lényegesen a hagyományos betegcsoporttól. Differenciáldiagnózis: Brunn-félszek, cisztás hólyaggyulladás, glanduláris hólyaggyulladás, invertált papilloma, nefrogén metaplázia, karcinoid tumor, paraganglióma; diagnosztikus segítség: TERT-mutáció kimutatása.

Mikrocisztás UCC

Békés, egy sejtsoros köb vagy hengerhámmal bélelt apró lumenű félszeket formálnak a daganatsejtek.

Differenciáldiagnózis: Brunn-félszek, cisztás hólyaggyulladás, glanduláris hólyaggyulladás, invertált papilloma, nefrogén metaplázia; diagnosztikus segítség: TERT-mutáció kimutatása.

További, rosszabb prognózissal járó variánsok: plazmocitoid UCC, szarkomatoid UCC

Ma már a molekuláris vizsgálatok eredményének „lefordítása” immunhisztokémiai markerekre viszonylag egyszerű algoritmust ajánl a diagnosztika számára: a CK20+, CK5/6– luminális típusú, vagy CK20–, CK5/6+ bazális típusú daganatok elkülönítése ezek segítségével megoldható; a morfológiailag nem elkülöníthető agresszívebb luminális és viszonylag szelídebb bazális típus szétválasztható, amely szintén a betegek különböző típusú kezelésének alapja lehet (19).

A jövőben a felsorolt vizsgálatok mellett a gyógyítási stratégiát egyéb faktorok is fogják befolyásolni. A képalkotó technikák további fejlődésével a daganat konfigurációjának sajátosságai, illetve a mesterséges intelligencia bevetésével további finomhangolása várható a terápiás módokat meghatározó diagnosztikus kategorizálásnak.

Immunhisztokémiai vizsgálatok

Alacsonyan differenciált daganatok esetén visszatérő problémát jelent a patológus számára, hogy a vizsgált tumor a hólyagban keletkezett, primer daganat vagy metasztatikus eredetű, esetleg valamely, a környező szervek egyikében keletkezett malignus folyamat hólyagra terjedéséből származtatható-e. Emellett primer folyamat esetén problémát jelenthet a daganat hisztogenezisének megállapítása. Ilyenkor immunhisztokémiai vizsgálatokkal igyekszünk e kérdést tisztázni. A mikroszkópos vizsgálatoknak további nehézsége, hogy amennyiben egy daganat alacsonyan differenciált, és mikroszkópos megjelenése már csak alig emlékeztet a kiindulási szövetre, az immunhisztokémiai sajátosságok (a sejten kimutatható fehérjék) is véletlen-

szerűen jelennek meg. Az urothelialis daganatok vizsgálatakor a következő fehérjék kimutatása rutinszerű primer vagy nem primer tumor eldöntése esetén: CK7, GATA3, P63. A CK20 egyes hólyagdaganatokban pozitívást mutathat. Egyik fehérje sem exkluzív e daganatfajta, azonban a klinikummal összevetve e markerek pozitívása primer hólyagfolyamat jelenlétére utal. A prosztata daganatok PSA, PSAP, NKX3.1 pozitívás mellett CK7, CK20 negatívak. A kolorektális adenokarcinómák CK20, CDX2, SATB2 pozitívak. A női nemi szervek bizonyos alacsonyan differenciált daganatai CK7 pozitívásuk miatt diagnosztikus kihívást jelenthetnek. A számos különböző szövettani típusú daganat immunhisztokémiai jellegzetességének leírása túlmutatna e cikk keretein, ezért leírásukat itt mellőzzük. A lymphoid daganatok LCA pozitívásuk alapján könnyen eldifferenciálhatóak az epithelialis daganatoktól. A jóval ritkábban előforduló lágyrészdaganatok, bár ritkán expresszálhatnak cytokeratint (hámmarkert), ez általában jóval gyengébb a hámtumorkban szokásosnál. Ez utóbbi daganatokat a hólyageredetű szarkomatoid karcinómáktól lehet nehéz elkülöníteni, ugyanis e daganatok hámpreszszioja igen gyenge lehet. Számos további immunhisztokémiai markert vizsgálva általában megnyugtatóan le lehet zárni e bonyolultabb eseteket is.

Mit tartalmazzon a hólyagdaganatok patológiai lelete?

Bár az alcímben szereplő kérdés a kórszövettani lelet tartalmának nagyfokú szabadságfokát feltételezi, ez koránt sincs így. A fentebb részletezett, mikroszkópos vizsgálatok során megszerzett adatok interpretálása kiforrott, útmutatókban is lefektetett algoritmussal történik (20, 21). Hazánkban ezekre alapozott interaktív patológiai irányítási protokoll került kidolgozásra, amely hamarosan az EESZT-ben is elérhető lesz, biztosítva nemcsak az egységes és nyomon követhető, strukturált leletezést, hanem a statisztikai feldolgozás lehetőségét is. A magyar adaptáció lehetőséget ad az egyedi vonatkozások, például a kísérőbetegségek vagy azokkal való összefüggések megjelenítésére is, a kötelezően kitöltendő mezők mellett, s mindezt mintatípusra alkalmazva. A több tíz oldalas útmutatókban szereplő pontok felsorolása túlmutat kereteinken, a hivatkozásokban megtalálhatóak. Általános követelményként elmondható, hogy a diagnózisban, a minta típusának megjelölését követően, nyilatkozni kell a szövettani altípusról, grádusról, a patológiai stádiumról, továbbá cystectomy esetén az eltávolításról is.

Rövidítések

AI=mesterséges intelligencia, CIS=in situ carcinoma, EESZT=Egységes Egészségügyi Szolgáltatási Tér, HG=high grade, HPV=humán papillomavírus, IP=invertált papilloma, LG=low grade, LVI=limfóvaszkuláris invázió, MM=muscularis mucosa, MP=muscularis propria, PUNLMP=papilláris urothelialis neoplasia, alacsony malignus potenciál, TUR=transurethralis reszekció, UCC=urothelsejtes karcinóma

Addendum a „Húgyhólyagtumorok patológiája, szövettani diagnózisának szempontjai, lehetőségei és elvárásai (TUR, cisztekтомia)” című cikkhez

Székely Eszter dr.

2022-ben jelent meg a WHO legújabb uropatológiai szerveket érintő kiadványa.

Az urothelialis daganatok tekintetében nem történt igazán forradalmi változás. A megemlíthető néhány „újdonosság” a következő (22):

- Az urothelialis daganatok ritkábban előforduló típusait, amelyeket eddig „variánsoknak” neveztek, most szubtípusként említik.
- A korábban külön benignus urothelialis tumorok kategóriájában szereplő urothelialis papilloma és az invert papillóma az új beosztásban nem külön, hanem a noninvazív papillaris urothelialis daganatok csoportjában szerepel.
- A nehezen reprodukálható „papillaris urothelialis hyperplasia” és a „papillaris urothelialis hyperplasia – nem meghatározható malignitási potenciállal” kategóriákat törölték a nomenklatúrából.
- A lapos urothelialis hyperplasia jelenleg benignus eltérésnek felel meg.
- Az urethra ritka daganatai között három új entitást is megjelöltek: Litré-mirigy carcinoma, Skene-mirigy carcinoma, Cowper-mirigy adenocarcinoma.
- Heterogén daganatok esetében, amennyiben egy döntően low grade tumorban megjelennek high grade fókuszok, és amennyiben utóbbi terület a daganat összterületének 5%-át meghaladja, high grade daganatként kell megítélni. Amennyiben a high grade komponens 5%-nál kevesebb, low grade daganatba sorolandó, de utóiratban kell jelezni a kis mennyiségű high grade komponens jelenlétét. (A határt korábban 10%-nál állapították meg).
- Invazív T1 daganat esetén a substaging (T1a, T1b) erősen ajánlott. Többféle szisztéma létezik; az infiltráció mm-ben mért mélysége / az anatómiai struktúrák érintettsége / az infiltráló sejtek száma. Bármelyik alapján meghatározható a helyi urológiai – patológiai egység megállapodása szerint. Az egyes uropatológiai társaságoknak egyelőre nem sikerült egyezsége jutniuk abban, hogy a három szisztéma közül melyik legyen az általánosan elfogadott. Ezért nincs egyelőre erre vonatkozó egységes WHO szabály.
- A molekuláris biológiai vizsgálatok továbbra is intenzív kutatás alatt állnak, de egyelőre még nincs megfelelő evidencia arra, hogy mely, a prognózist meghatározó vizsgálatokat érdemes rutinszerűen elvégezni.

Irodalom

1. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) – 2019 Update. *V. Eur Urol* 2019; 76: 639–657.
2. van Rhijn BWG, Hentschel AE, Bründl J, et al. Prognostic value of the WHO1973 and WHO2004/2016 classification systems for grade in primary Ta/ T1 non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter European Association of Urology Non-muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *Eur Urol Oncol* 2021; 4: 182–191.
3. Raspollini MR, Montironi R, Mazzucchelli R, et al. pT1 high-grade bladder cancer: histologic criteria, pitfalls in the assessment of invasion, and substaging. *Virchows Arch* 2020; 477: 3–16.
4. Amin MB, Comperat E, Epstein JI, et al. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification and Grading of Flat and Papillary Urothelial Neoplasia With New Reporting Recommendations and Approach to Lesions With Mixed and Early Patterns of Neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2021; 28: 179–195.
5. Soukup V, Capoun O, Cohen D, et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: a European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol* 2017; 72: 801–813.
6. Bosschieter J, Hentschel A, Savci-Heijink CD, et al. Reproducibility and prognostic performance of the 1973 and 2004 World Health Organization Classifications for Grade in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A multicenter study in 328 bladder tumors. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16: e985–e992.
7. Varma M, Delahunt B, van der Kwast T. Grading noninvasive bladder cancer: World Health Organisation 1973 or 2004 may be the wrong question. *Eur Urol* 2019; 76: 413–415.
8. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 788–795.
9. Schubert T, Danzig MR, Kotamarti S, et al. Mixed low and high-grade non-muscle-invasive bladder cancer: a histological subtype with favorable outcome. *World J Urol* 2015; 33: 847–852.
10. Pan CC, Chang YH, Chen KK, et al. Constructing prognostic model incorporating the 2004 WHO/ISUP classification for patients with non-muscle-invasive urothelial tumours of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 2010; 63: 910–915.
11. Toll AD, Epstein JI. Invasive low-grade papillary urothelial carcinoma: a clinicopathologic analysis of 41 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1081–1086.
12. Lawless M, Gulati R, Tretiakova M. Stalk versus base invasion in pT1 papillary cancers of the bladder: improved substaging system predicting the risk of progression. *Histopathology* 2017; 71: 406–414.
13. Lopez-Beltran A, Cheng L. Stage T1 bladder cancer: diagnostic criteria and pitfalls. *Pathology* 2021; 53: 67–85.
14. Turan T, Efiloglu Ö, Günaydin B, et al. Comparative differences between T1a/b and T1e/m as substages in T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Int Braz J Urol* 2018; 44: 267–272.
15. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Staging of bladder cancer. *Histopathology* 2019; 74: 112–134.
16. Patriarca C, Hurler R, Moschini M, et al. Usefulness of pT1 substaging in papillary urothelial bladder carcinoma. *Diagn Pathol* 2016; 11: 6.
17. Bosschieter J, Hentschel AE, Savci-Heijink CD, et al. Objectifying grade in Ta-T1 urothelial carcinomas of the bladder using proliferative and quantitative markers: A multicentre study in 310 bladder tumors. *Urol Oncol* 2019; 37: 530.e1–530.e8.
18. Seisen T, Compérat E, Léon P, et al. Impact of histological variants on the outcomes of nonmuscle invasive bladder cancer after transurethral resection. *Curr Opin Urol* 2014; 24: 524–531.
19. Rebola J, Agular P, Blanca A, et al. Predicting outcomes in non-muscle invasive (Ta/ T1) bladder cancer: the role of molecular grade based on luminal/basal phenotype. *Virchows Arch* 2019; 475: 445–455.
20. <https://documents.cap.org/protocols/cp-urinary-bladder-17proto-col-4010.pdf>
21. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/e2c11ff6-780a-471e-a21a4dc48788d35b/Dataset-for-tumours-of-the-urinary-collecting-system.pdf>
22. Sambit K. Mohanty, Anandi Lobo, Liang Cheng: The 2022 revision of the World Health Organization classification of tumors of the urinary system and male genital organs: advances and challenges. *Human Pathology*, 2023/136, 123–143. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.08.006>