

*Originalni rad/  
Original article*

## KORELACIJA HISTOLOŠKIH TIPOVA I PODTIPOVA KARCINOMA MOKRAĆNE BEŠIKE SA PATOLOŠKIM STADIJUMOM BOLESTI

## CORRELATION BETWEEN HISTOLOGICAL TYPES AND SUBTYPES OF URINARY BLADDER CARCINOMA AND PATHOLOGICAL STAGES OF ILLNESS

**Correspondence to:**

prof. dr **Sandra Trivunić Dajko**

Centar za patologiju i histologiju,  
Klinički centar Vojvodine  
Hajduk Veljkova 1-3,  
21 000 Novi Sad, Srbija  
sandra.trivunic-dajko@mf.uns.ac.rs

Sandra Trivunić Dajko<sup>1,2</sup>, Aleksandra Ilić<sup>1,2</sup>,  
Milena Vasiljević<sup>2</sup>, Dragan Grbić<sup>3</sup>, Matilda Đolai<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za patologiju

<sup>2</sup> Centar za patologiju i histologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

<sup>3</sup> Klinika za urologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

<sup>4</sup> Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za histologiju i embriologiju

**Ključne reči**

mokraćna bešika, urotelni karcinom, karcinomi, patološki stadijum

**Key words**

urinary bladder, urothelial carcinoma, carcinomas, pathological stage

**Sažetak**

**Uvod:** Tumori mokraćne bešike su značajan su uzrok morbiditeta i mortaliteta kod čoveka i ubrajaju se među najvažnije neoplazme ljudskog organizma, sa većom incidencijom kod muške populacije. Patohistološki 99% dignostikovanih neoplazmi je karcinom porekla urotela. Većina tumora patohistološki se klasifikuju kao papilarni urotelni karcinomi. Stepenn malignosti može da varira od tumora niskog stepena do visokog stepena malignosti. **Cilj:** Korelacija različitih patohistoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike sa patološkim stadijumom bolesti. **Materijal i metode:** Studija je bila retrospektivna, obuhvatila je desetogodišnji period i 252 pacijenata, kod kojih je nakon radikalne cistektomije izvršena patohistološka analiza materijala, u periodu od početka 2009. do kraja 2019. godine, uz upotrebu protokola Američkog koledža patologa iz 2019. godine. U studiji su analizirani pol i starost pacijenata, histološki tip i veličina tumora, mikroskopsko širenje, histološki gradus, konfiguracija tumora, prisustvo limfovaskularne invazije, zahvatanje hirurških margina, stadijum bolesti i komorbiditeti pacijenata. **Rezultati:** Najveći procenat patohistološki dijagnostifikovanih tumora su urotelni karcinomi (96,4%), a znatno manji broj pripada skvamocelularnom karcinomu (1,19%), neuroendokrinim tumorima (1,98%) i adenokarcinomu (0,4%). U nalazima dominira visok stadijum bolesti, Stage III (67%) i Stage IV (7%). Za korelaciju različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike sa patološkim stadijumom bolesti korišćen je  $\chi^2$  test, pokazuje da postoji statistički značajna razlika u prognozi različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike u odnosu na patološki stadijum bolesti ( $p < 0,05$ ). **Zaključak:** Biološko ponašanje različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike određeno je patološkim stadijumom bolesti. Najagresivniji tumori su neuroendokrini i skvamocelularni karcinom, a najbolju prognozu za preživljavanje ima čist urotelni karcinom.

**UVOD**

Tumori mokraćne bešike su značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod čoveka i ubrajaju se među najvažnije neoplazme ljudskog organizma sa većom učestalošću u muškoj populaciji. Patohistološki 99% dijagnostikovanih

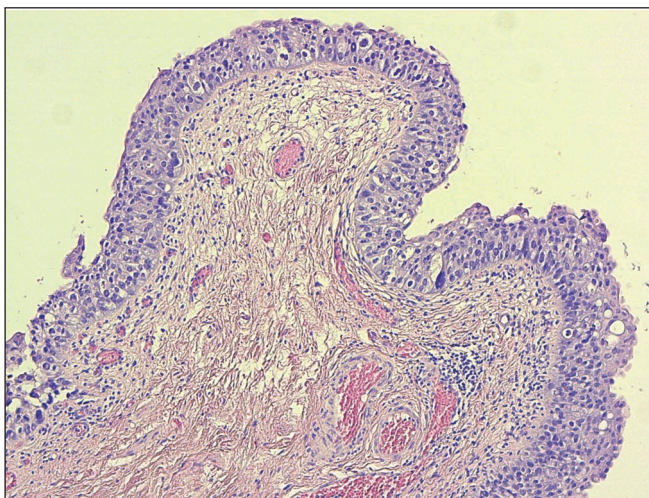
neoplazmi je karcinom porekla urotela. Većina tumora je građena od prelaznog epitela, koji raste egzofitno, u lumen bešike i patohistološki se klasifikuju kao papilarni urotelni karcinomi. Stepenn malignosti može da varira od tumora niskog stepena do visokog stepena malignosti (high and low

grade), [3]. Faktori rizika za nastanak karcinoma mokraćne beške su: pušenje cigareta, industrijske hemikalije, shistosomijaza, hemoterapija citostaticima itd.

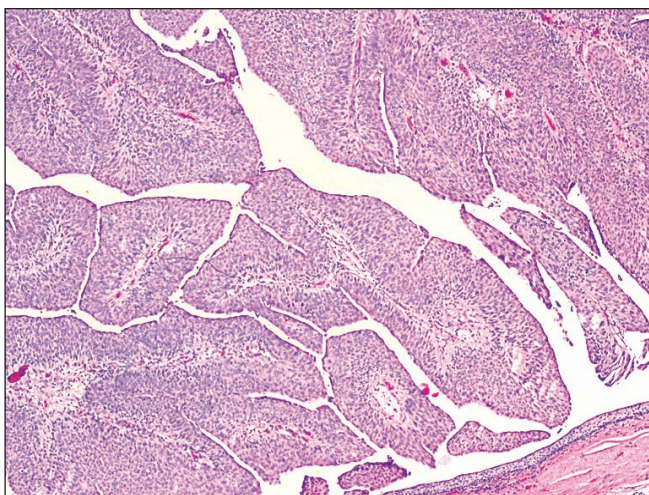
Patohistološka tipizacija tumora mokraćne beške, prema SZO iz 2016. godine:

**Benigni:** Najčešći su benigni tumori porekla urotela, urotelni papilom (može biti i invertiran). Ostali benigni tumori mogu da se jave retko, kao što su neoplazma: porekla žlezdanog i skvamoznog epitela (vilozni adenom, skvamozni papilom), benigni mezenhimalnih tumora, benigni melanocitni tumori (nevusi, melanoza) itd. [3]

**Maligni:** 1. Urotelni neoplazme (neinvazivni): a) Karcinom in situ (CIS), Slika 1, b) Papilarni karcinom niskog stepena malignosti, c) Papilarni karcinom visokog stepena malignosti, d) Papilarna neoplazma niskog malignog potencijala, Slika 2, e) Urotelna proliferacija sa nesigurnim malignim potencijalom, f) Displazija urotela, 2. Invazivni urotelni karcinom, Slika 3, 3. Invazivni karcinomi skvamoznog epitela (čisti, verukozni karcinom, in situ), 4. Adenokarcinom (enterični, mucinozni, mešoviti, in situ), 5. Karcinom urahusa 6. Mullerian tip tumora (Svetloćelijski karcinom, Endometrioidni karcinom) 7. Neuroendokrini tumori (sitnoćelijski, krupnoćelijski, dobro diferentovani), 8. Maligni mezenhimalni tumori. 9. Hematopoetski i limfoidni tumori.



**Slika 1.** Carcinoma in situ“ (Hematoxilin-eozin bojenje, uveličanje x10)



**Slika 2.** „Papillary urothelial carcinoma, low grade“, pT1 (Hematoxilin-eozin bojenje, uveličanje x5)

Invazivni urotelni karcinom mokraćne beške ima veći broj različitih histoloških podtipova [4]: 1. Urotelni karcinom sa skvamoznom diferencijacijom, 2. Urotelni karcinom sa viloglandularnom diferencijacijom, 3. Urotelni karcinom, mikropapilarna varijanta, 4. Urotelni karcinom, mikroci-stična varijanta, 5. Urotelni karcinom, „lymphoepithelioma like variant“ 6. Urotelni karcinom, sarkomatoida varijanta 7. Urotelni karcinom, „nested“ varijanta, 8. Urotelni karcinom, plazmocitoida/ prstena pečatnjaka/ difuzna varijanta, 9. Urotelni karcinom, varijanta džinovskih ćelija, 10. Urotelni karcinom, svetloćelijska varijanta, 11. Urotelni karcinom sa trofoblastom diferencijacijom, 11. Urotelni karcinom sa Mullerian diferencijacijom.

Svi patohistološki dijagnostifikovani i verifikovani karcinomi mokraćne beške se klasifikuju prema TNM sistemu. Upravo patološka TNM klasifikacija može biti pokazatelj biološkog ponašanja različitih tipova i podtipova karcinoma mokraćne beške.

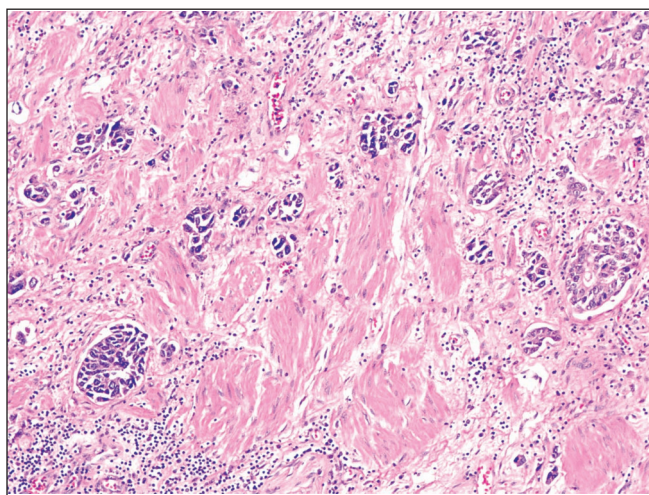
Radikalna cistektomija predstavlja metodu izbora za terapiju infiltrativnih karcinoma mokraćne beške, koji zahvataju mišićni zid (T2-4a, No-x, Mx), T1G3 stadijum, BCG rezistentne tumore i ekstenzivnu papilomatozu beške. Sama intervencija podrazumeva cistektomiju kod oba pola, resekciju prostate i semenih vezikula kod muškarca, a uterus, adneksa i parcijalnu resekciju vagine kod žene. Pored ovoga vrši se i ekstirpacija regionalnih limfnih čvorova uz ilijačnu arteriju, venu i opturatorno. Proširena limfadenektomija podrazumeva uklanjanje limfnih čvorova uz arteriju ilijaku internu i arteriju ilijaku komunis, presakralno i u račvi aorte. Derivacije urina koje se najčešće izvode su: ureterokutaneostomija, uretroileokutaneostomija prema Brickeru, varijacije ortotopske beške (Padovana, Studer, Hautmann) [6].

#### CILJ RADA

Korelacija različitih patohistoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne beške sa patološkim stadijumom bolesti.

#### MATERIJAL I METODE

Studija je bila retrospektivna i obuhvatila je 252 pacijenta, kod kojih je nakon radikalne cistektomije u Klinici za urologiju, izvršena patohistološka analiza materijala u



**Slika 3.** Invazivni urotelni karcinom, pT2 (Hematoxilin-eozin bojenje, uveličanje x20)

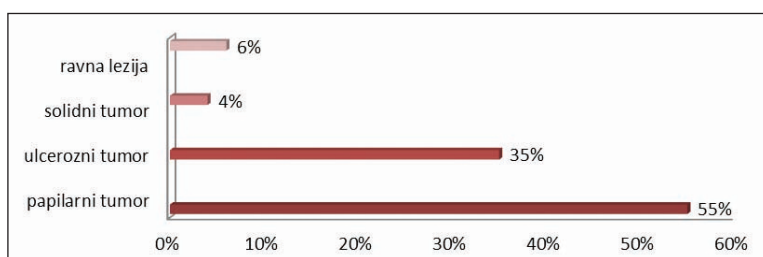
Centru za patologiju i histologiju, Kliničkog centra Vojvodine, u periodu od januara 2009. do decembra 2019. godine, uz upotrebu protokola Američkog koledža patologa iz 2019. godine. U studiji su analizirani pol i starost pacijenata, histološki tip i veličina tumora, mikroskopsko širenje, histološki gradus, konfiguracija tumora, prisustvo limfovaskularne invazije, zahvatanje hirurških margina, stadijum bolesti i komorbiditeti pacijenata. Prikupljeni podaci su statistički obrađeni, tabelarno i grafički prikazani, uz upotrebu softverskog paketa Microsoft Office.

### REZULTATI

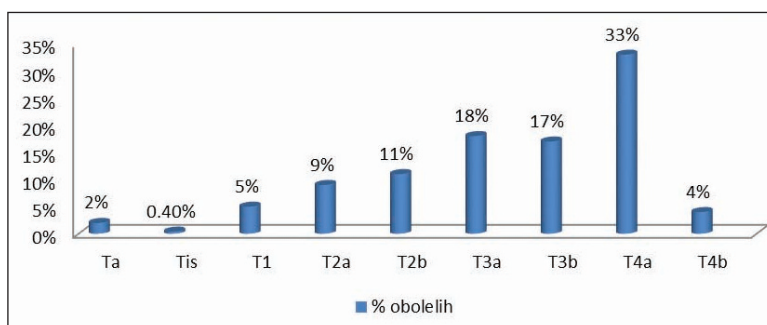
U istraživanje je uključeno 252 pacijenata, od čega je 199 (79%) muškaraca i 53 (21%) žene. Prosečna starost obolelih je  $65 \pm 19$  godina. Najmlađi pacijent imao je 34, a najstariji 84 godine. Prosečna veličina tumora je 6 cm u prečniku (od 0,3cm do 15cm).

U odnosu na makroskopski izgled, tumori mokraćne bešike se javljaju kao ravne lezije, solidni, ulcerozni tumori ili kao egzofitna masa (papilarni tumor). Najzastupljenija je papilarna konfiguracija tumora (55%), dok se najređe javljaju u obliku solidnih tumora (4%), Grafikon 1.

Grafikon 1. Konfiguracija tumora



Grafikon 2. Invazija tumora, pT.



Prema histološkom gradusu 96% karcinoma su loše ili slabo diferentovani (high grade), dok samo 4% karcinoma predstavlja dobro diferentovane tumore (low grade).

Histološki tipovi i podtipovi tumora mokraćne bešike, njihova procentualna zastupljenost i stadijum bolesti prikazani su Tabelom 2. Najveći procenat patohistološki dijagnostifikovanih tumora su urotelni karcinomi (96,4%), a znatno manji broj pripada skvamocelularnom karcinomu, neuroendokrinih tumorima (1,98%) i adenokarcinomu (0,4%).

Invazivnost tumora u odnosu na zid mokraćne bešike, ektravezikalno masno tkivo i okolne strukture i organe (prostata, materica, vagina) prikazana je Grafikonom 2.

Limfovaskularna invazija prisutna je kod 56% obolelih. Prosečan broj izvađenih limfnih čvorova je 26, a prosečan broj zahvaćenih limfnih čvorova karcinomom iznosi 4.

U nalazima dominira visok stadijum bolesti, Stage III (67%) i Stage IV (7%).

Prisustvo tumora na hirurškim marginama pronađeno je kod 6% slučajeva, a odsustvo tumora na hirurškoj ima najveći broj ispitanika, 94%. Distalna uretralna margina je najčešće tumorom zahvaćena margina.

Za korelaciju različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike sa patološkim stadijumom bolesti korišćen je  $\chi^2$  test. Dobijeni rezultati pokazuju da postoji statistički značajna razlika u prognozi, biološkom ponašanju različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike u odnosu na patološki stadijum bolesti, pri čemu najbolje ponašanje imaju tumori u nultom, a najgore u IV stadijumu ( $p < 0,05$ ), Tabela 2.

Od 199 muškaraca sa karcinomom mokraćne bešike, njih 26 ima udružen i primarni adenokarcinom prostate. Procena histološkog gradusa je vršena uz upotrebu ISUP gradus grupa, 46% pacijenata ima adenokarcinom prostate ISUP gradus grupe 1, njih 35% gradus grupe 2, a 12% gradus grupe 4 i 5.

### DISKUSIJA

Tumori mokraćne bešike nalaze se na petom mestu po učestalosti u ljudskoj populaciji, predstavljaju načešće neoplazne urinarnog trakta i uglanom su malignog karaktera. Od svih tumora najčešće se javljaju papilarni urotelni karcinomi, dok ostatak čine skvamocelularni karcinom i adenokarcinom. Mezenhimalni tumori su izuzetno retki [8].

Prema podacima iz literature 77% su muškarci, a 23 % obolelih čine žene, što se poklapa i sa našim istraživanjem. Prosečna starost bolesnika je 65 godina, koliko iznosi i prosečna starost u našoj studiji [6,10-13].

Limfovaskularna invazija prisutna je kod 56% obolelih, što je za oko 10% više nego kod drugih autora. Broj ekstipiranih limfnih čvorova se poklapa sa našim istraživanjem [9-11].

U studiji 55% tumora su bili papilarne konfiguracije. U literaturi se mogu naći podaci da papilarni karcinomi čine i do 95% slučajeva, što je značajno više [8]. Manja zastupljenost papilarne konfiguracije u našem istraživanju, mogla bi se obrazložiti prethodno načinjenim TUR-om, koji je redukovao ili u potpunosti eliminisao papilarnu konfiguraciju neoplazme.

Visok stepen histološkog gradusa tumora se javlja u 96,4% tumora mokraćne bešike, dok nizak histološki gradus ima 5% tumora. Ovaj podatak se poklapa sa sa našim istraživanjem, gde high grade tumori čine 96%, a low grade tumori 4% [11].

Najzastupljeniji tip karcinoma jeste urotelni, koji se nalazi kod 96,4% obolelih, a najčešći podtip je urotelni karcinom sa skvamoznom diferencijacijom (23%). Manje zastupljeni tumori su skvamocelularni (1,19%), neuroendokrini tumori (1,98%), a najređe se javljaju adenokarcinomi (0,4%). Rezultati naše istraživanja se u velikom procentu poklapaju sa literaturnim navodima [12-13].

U literaturi nalazimo da 2% pacijenata ima neinvazivni karcinom (pTa), 3,2% ima karcinom „in situ” (pTis), kod 23% obolelih karcinom zahvata subepitelijalni sloj (pT1), 26% ima tumor koji vrši invaziju mišićnog sloja (pT2a, b),

**Tabela 1.** Histološki tipovi i podtipovi tumora, njihova zastupljenost i stadijum bolesti

Histološki tipovi i podtipovi karcinoma	Broj obolelih	Stadijumi bolesti	
		Stage 0	Stage I
Urotelni karcinom (konvencionalni)	160 (63%)	5 (3%) 10 (6%) 40 (25%) 98 (61%) 7 (4%)	
Urotelni karcinom sa skvamoznom diferencijacijom	58 (23%)	1 (2%) 6 (10%) 47 (81%) 4 (7%)	
Urotelni karcinom sa glandularnom diferencijacijom	6 (2%)	1 (17%) 5 (83%)	
Urotelni karcinom sa skvamoznom i glandularnom diferencijacijom	5 (1,98%)	5 (100%)	
Urotelni karcinom, sarkomatoidna varijanta	5 (1,98%)	5 (100%)	
Neuroendokrini tumori	5 (1,98%)	2 (40%) 3 (60%)	
Urotelni karcinom – plazmocitoidna varijanta	4 (1,59%)	3 (75%) 1 (25%)	
Skvamocelularni karcinom	3 (1,19%)	3 (100%)	
Urotelni karcinom, mikropapilarna varijanta	2 (0,79%)	2 (100%)	
Urotelni karcinom, „lymphoepithelioma like“ varijanta	1 (0,4%)	1 (100%)	
Urotelni karcinom, mikrocistična varijanta	1 (0,4%)	1 (100%)	
Urotelni karcinom, „clear cell“ varijanta	1 (0,4%)	1 (100%)	
Adenokarcinom- enterični tip	1 (0,4%)	1 (100%)	

**Tabela 2:** Distribucija različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike prema patološkom stadijumu bolesti.

	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Σ
Urotelni karcinom	5 (3%)	10 (6%)	40 (25%)	98 (61%)	7 (4%)	160
Urotelni karcinomi sa skvamoznom i glandularnom diferencijacijom	1 (1,5%)	1 (1,5%)	6 (9%)	57 (83%)	4 (6%)	69
Urotelni karcinomi – mikrocelularni, mikropapilarni, sarkomatoidni, urotelni karcinom sličan limfoepiteliomu, plazmocitoidna varijanta	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	10 (71%)	3 (21%)	14
Ostali karcinomi koji se javljaju u mokraćnoj bešici adenokarcinom, neuroendokrini tumori itd.	0 (0%)	1 (12%)	0 (%)	4 (44%)	4 (44%)	9
Σ	6	12	47	168	17	252

35% se širi ekstrapelvicularno (pT3a, b), a u 11% invadira okolne strukture i organe (pT4a, b). Naši rezultati istraživanja se uglavnom poklapaju sa navedenom literaturom, sem u slučaju karcinoma sa zahvatanjem subepitelnog sloja, pT1 (5%) i karcinoma koji invadira okolne strukture i organe, T4a, b (37%) [14].

U istraživanju koje je obuhvatalo 37 zemalja dobijeni su rezultati da je tumorom zahvaćeno 10% hirurških margina. U našem istraživanju zahvaćeno je nešto manje, 6%. Prisutnost pozitivnih hirurških margina, u najvećoj meri, zavisi od lokalne rasprostranjenosti bolesti i od hirurške tehnike, tj. samog operatera [15-17].

### ZAKLJUČCI

U istraživanju je učestvovalo 252 cistektomiranih pacijenata, većina su muškarci (79%), prosečne starosti 65 godina. Prosečna veličina tumora mokraćne bešike je 6 cm. Metastatske promene u limfnim čvorovima prisutne su kod više od polovine obolelih. Tumori mokraćne bešike se naj-

češće javljaju kao papilarni izraštaji. Velika većina karcinoma mokraćne bešike su loše ili slabo diferentovani tumori (high grade), 96%. Karcinomi mokraćne bešike u materijalu nakon totalne cistektomije su najčešće u III patološkom stadijumu bolesti. Biološko ponašanje različitih histoloških tipova i podtipova karcinoma mokraćne bešike određeno je patološkim stadijumom bolesti. Najagresivniji su neuroendokrini tumori i skvamocelularni karcinom, a najbolju prognozu za preživljavanje ima čist urotelni karcinom. Primarni adenokarcinom prostate javlja se udruženo sa karcinomom mokraćne bešike, kod 13% muškaraca, koji su podvrgnuti radikalnoj cistektomiji.

### Abstract

**Introduction:** Urinary bladder tumors are a major cause of morbidity and mortality in humans and are among the most important neoplasms of the human organism. They are more common among men. Most tumors are pathohistologically classified as papillary urothelial carcinomas (99%). The degree of malignancy may vary from low-grade malignancy tumor to high-grade malignancy. **Aim:** Correlation of different pathohistological types and subtypes of the urinary bladder carcinoma with pathological stage of illness. **Material and Methods:** The study was retrospective and included 249 patients in whom, after radical cystectomy, a pathohistological analysis of the material was carried out between the beginning of 2009 and the end of 2019 using the protocol of the American College of Pathologists from 2019. The study analyzed the sex and age of patients, the histological type and tumor size, microscopic tumor extension, histological grade, tumor configuration, the presence of lympho - vascular invasion, presence of surgical margin, disease stage and patients' comorbidities. **Results:** The highest percentage of pathohistologically diagnosed tumors are urothelial carcinomas (96.4%), significantly smaller number belongs to squamocellular carcinomas (1.19%) and neuroendocrine tumors (1.98%) and adenocarcinoma (0.4%). The findings are dominated by a high stage of the disease, stage III (67%) / stage IV (7%).  $\chi^2$  test was used to correlate different histological types and subtypes of urinary bladder cancer with pathological disease and shows that there is statistically significant difference in the prognosis of different histological types and subtypes of the bladder carcinoma in relation to the pathological stage of the disease ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The biological behavior of different histological types and subtypes of the bladder carcinoma is determined by the pathological stage of the disease. The most aggressive tumors are neuroendocrine and squamocellular carcinoma, and the best prognosis for survival has pure urothelial carcinoma.

**LITERATURA**

1. Čukuranović R, Stefanović N, Bakić V. Anatomija čoveka – karlica. 1st ed. Niš: autori; 2003.
2. Anđelković Z, Somer Lj, Avramović V, Milosavljević Z, Tanasković I, Matavulj M et al. Histologija. Niš: Impresum; 2009.
3. Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Prvo srpsko izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
4. Zhou M, Netto G, Epstein J. Uropathology. Philadelphia: Elsevier saunders; 2012.
5. Zhou M, Srigley J, Amin M, Allan R, Delahunt B, Bochner B et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the urinary bladder. Urinarybladder 4.0.0.0. College of american pathologists; 2017
6. Jeremić D, Vojinov S, Marušić G, Levakov I, Živojinov S. Radikalna cistektomija – analiza postoperativnog toka. VSA. 2010;67(8):649–652.
7. <http://www.testovi.info>. Nashville: Preacher, K.J. 2001 [updated 2008 January 1; cited 2018 January 16]. Available from: <http://www.testovi.info/hi-kvadrat-test-kalkulator.html>.
8. Budakov P, Tadić Latinović Lj. Patologija urinarnog sistema. In: Budakov P, Eri Ž, editors. Patologija. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2011. p.301-302.
9. Spradling K, Lotan Y, Shokeir A, Enein H, Mosbah A, Morgan J et al. Lymphovascular invasion is associated with oncologic outcomes following radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the urinary bladder. Science direct. 2016;34(9):417-417.
10. Branchereau J, Larue S, Vayleux B, Karam G, Bouchot O, Rigaud J. Prognostic Value of the Lymphovascular Invasion in High-Grade Stage pT1 Bladder Cancer. Science direct. 2013;11(2):182-188.
11. Kluth A, Xylinas E, Rieken M, Ghouayel M, Sun M, Karakiewicz P et al. Impact of peri-operative blood transfusion on the outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. BJU Int. 2014;113:393-398.
12. Eissa S, Block N, Khaled H, Shoman S, Nassiri M, Nadji M. Primary enteric-type adenocarcinomas of the urinary bladder are histogenetically analogous to colorectal carcinomas: Immunohistochemical evaluation of 109 cases. Journal of advanced research. 2010;1:151-6.
13. Gulmann C, Paner G, Parakh R, Hansel D, Shen S, Ro J et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. Hum pathol. 2013;44:164-72.
14. Mazzucchelli R, Barbisan F, Santinelli A, Scarpelli M, Galosi A, Lopez-Beltran A et al. Prediction of Prostatic Involvement by Urothelial Carcinoma in Radical Cystoprostatectomy for Bladder Cancer. J. Urology. 2009;74(2):385-90.
15. Hong H, Li T, Ling F, Yang D, Hou L, Li F, Tan W. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(10): 17258-69.
16. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: A trend analysis. The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention. 2013;37(3):219-25.
17. Michael Schulster. Bladder Cancer Academy 2019 Selected Summaries. Reviews in urology 2019; 21(1):23-8.