# ODREĐIVANJE GRADUSA UROTELNOG KARCINOMA PREMA KLASIFIKACIJI SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE IZ 2004.

## DETERMINATION OF GRADE OF UROTHELIAL CARCINOMA ACCORDING TO WHO 2004 CLASSIFICATION

BOŽO KRUŠLIN, MLADEN BELICZA*

**Deskriptori:** Urotelni karcinom – klasifikacija, patologija; Tumori mokraćnog mjehura – klasifikacija, patologija; Svjetska zdravstvena organizacija

**Sažetak.** Tijekom posljednjih godina predloženo je više klasifikacija novotvorina urotelnih odnosno prijelaznih epitelnih stanica radi ujednačavanja nazivlja, usklađivanja kriterija za određivanje gradusa i invazije te izbjegavanja naziva karcinom za promjene koje rijetko invadiraju, recidiviraju i izazivaju smrt. Kao rezultat tih nastojanja objavljena je 2004. godine nova klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Umjesto naziva prijelaznih stanica preporučuje se upotreba pojmova urotela odnosno urotelnih novotvorina. Među neinvazivne papilarne novotvorine dodana je kategorija tumora niskoga malignog potencijala, a prijašnja tri gradusa zamijenjena su dvjema skupinama niskog i visokoga gradusa. Kriteriji na temelju kojih bi tumore trebalo svrstavati u nove kategorije navedeni su u klasifikaciji, ali nisu lako primjenjivi. Temeljem rezultata iz literature i vlastitih iskustava preporučujemo da se uz novu, u prijelaznom razdoblju, navodi i gradiranje tumora prema klasifikaciji SZO iz 1973. Problemi određivanja invazije lamine proprije još nisu riješeni pa se u dvojbenim slučajevima preporučuje upotreba dodatnih histokemijskih i imunohistokemijskih metoda.

**Descriptors:** Carcinoma, transitional cell – classification, pathology; Bladder neoplasms – classification, pathology; World Health Organization

**Summary.** Several classifications of transitional/urothelial cell tumors have been proposed during last few years in order to standardize nomenclature, and criteria for grading and invasion. They also aimed to avoid the term cancer for neoplasms that very rarely invade, recur, and/or cause death of the patient. As a result of these efforts a new WHO classification emerged in the year 2004. Instead of the term transitional, the use of urothelial neoplasms was recommended. In the group of noninvasive urothelial neoplasms, a new category of tumor of low malignant potential was added. Three-tier grading of papillary noninvasive tumor was substituted by low and high-grade category. Criteria for the grades are cited in the classification but are somewhat imprecise and difficult to apply. On the basis of the data from the literature and our own experience, in the transitional period we recommend the use of WHO 1973 simultaneously with the new one. Problems of the identification of lamina propria invasion are still not solved, and therefore the use of additional histochemical and immunohistochemical methods should be recommended in difficult cases.

Liječ Vjesn 2006;128:201–206

Urotelni karcinom naziva se i karcinom prijelaznih stanica (sinonim koji se danas napušta), a čini oko 90% svih primarnih tumora mokraćnog mjehura. Smatra se da nastanak ovoga tumora, kao i ostalih karcinoma ovisi o kombinaciji genskih i okolinskih, poglavito kemijskih faktora.[1,2] Tumori mjehura češće se pojavljuju u industrijaliziranim područjima, posebno povezanima s naftnom industrijom, a njihova učestalost raste s izlaganjem dimu cigareta i arilaminima.[3] Drugi okolinski čimbenici su anilinske boje (posebno benzidin i β-naftilamin, auramini, fenacetin i ciklofosfamid.[1,4] *Schistosoma haematobium* također se smatra patogenetski povezanom s karcinomom urotelnih i pločastih stanica mjehura te je vrlo česti karcinom u područjima svijeta u kojima obitava spomenuti parazit.[1] Važnost HPV je proturječna jer većina podataka upućuje na to da nema važnu ulogu u nastanku tog tumora.[1] Urotelni karcinom, poglavito gornjeg dijela mokraćnog sustava, često se pojavljuje u bolesnika s balkanskom endemskom nefropatijom.[5,6] Vjeruje se da postoji lagano povećani rizik od nastanka karcinoma mjehura u bolesnika koji su podvrgnuti radioterapiji zbog karcinoma prostate. Većina slučajeva urotelnog karcinoma mjehura nastaje u osoba starijih od 50 godina, ali se pojavljuju i u mlađih odraslih i djece. U toj dobi obično su manje agresivni i niskoga gradusa, ali povremeno se opisuju agresivniji tumori i u toj dobnoj skupini.[1]

Tumor se pojavljuje dva puta češće u muškaraca te u bijelaca češće nego u crnaca. Makrohematurija je najčešći prvi simptom praćen znakovima povezanim s udruženom urinarnom infekcijom. Dizurija se češće vidi uz tumore visokoga gradusa, vjerojatno zbog toga što zahvaćaju stijenku mjehura.

* **Klinički zavod za patologiju »Ljudevit Jurak«, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«** (prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; prof. dr. sc. Mladen Belicza, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. B. Krušlin, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«, Vinogradska 29, 10 000 Zagreb, e-mail: bkruslin@kbsm.hr

Primljeno 10. listopada 2005., prihvaćeno 30. ožujka 2006.

Tablica 1. *Histološka obilježja koja se upotrebljavaju za klasifikaciju urotelnih papilarnih lezija u skladu sa shemom koju su predložili WHO/ISUP*
Table 1. *Histological features used for the classification of urothelial papillary lesions according to the scheme proposed by WHO/ISUP*

| | Papilom<br>Papilloma | Papilarna neoplazma niskoga malignog potencijala<br>Papillary neoplasm of low malignant potential | Papilarni karcinom niskog stupnja<br>Papillary low grade carcinoma | Papilarni karcinom visokog stupnja<br>Papillary high grade carcinoma |
|---|---|---|---|---|
| Arhitektura/Architecture | | | | |
| Papile<br>Papillae | Nježne<br>Delicate | Nježne, ponekad stopljene<br>Delicate, sometimes fused | Stopljene, razgranane, nježne<br>Fused, branching, delicate | Stopljene, nježne, razgranane<br>Fused, delicate, branching |
| Organizacija stanica<br>Cells organization | Identična normalnoj<br>Identical to normal | Polaritet kao normalno, bilo koje debljine, kohezivne<br>Polarity as normal, any thickness, cohesive | Pretežno uredna, minimalno gomilanje i gubitak polariteta, bilo koje debljine, kohezivnost<br>Generally orderly, minimal accumulation and loss of polarity, any thickness, cohesive | Pretežno poremećena, gubitak polariteta, bilo koje debljine, gubitak kohezivnosti<br>Generally impaired, loss of polarity, any thickness, dyscohesive |
| Citologija/Cytology | | | | |
| Veličina jezgre<br>Nuclear size | Kao normalno<br>Normal | Jednolično povećane<br>Uniformly enlarged | Povećane, varijabilne<br>Enlarged, variable | Povećane, varijabilna veličina<br>Enlarged, variable size |
| Izgled jezgre<br>Nuclear appearance | Kao normalno<br>Normal | Izdužene, okrugle do ovalne, jednolične<br>Elongated, round to oval, uniform | Okrugle – ovalne, blaga varijacija oblika i obrisa<br>Round – oval, mild variation in shape and contour | Umjerena do jaka polimorfija<br>Moderate to high polymorphism |
| Kromatin jezgre<br>Nuclear chromatin | Fini<br>Fine | Fini<br>Fine | Blage varijacije u stanicama i između njih<br>Mild variations within and between cells | Umjerena-izrazita varijacija unutar i između stanica s hiperkromazijom<br>Moderate-marked variation within and between cells with hyperchromasia |
| Jezgrica<br>Nucleolus | Odsutna<br>Absent | Odsutna ili slabo uočljiva<br>Absent or inconspicuous | Obično slabo uočljiva*<br>Generally incospicuous* | Mogu postojati multipli prominentni nukleoli<br>Possible multiple prominent nucleoli |
| Mitoze<br>Mitosis | Odsutne<br>Absent | Rijetke, bazalno<br>Rare, basal | Česte, na bilo kojem nivou<br>Frequent, at any level | Obično česte, na bilo kojem nivou<br>Usually frequent, at any level |
| Kišobranaste stanice<br>Umbrella cells | Uvijek prisutne<br>Always present | Prisutne<br>Present | Obično prisutne<br>Usually present | Mogu biti odsutne<br>Might be absent |

* Ako su prisutne, onda su malene i pravilne i nisu praćene drugim obilježjima karcinoma visokog gradusa[4,12]
If present, they are small and regular, without other features of high-grade carcinoma[4,12]

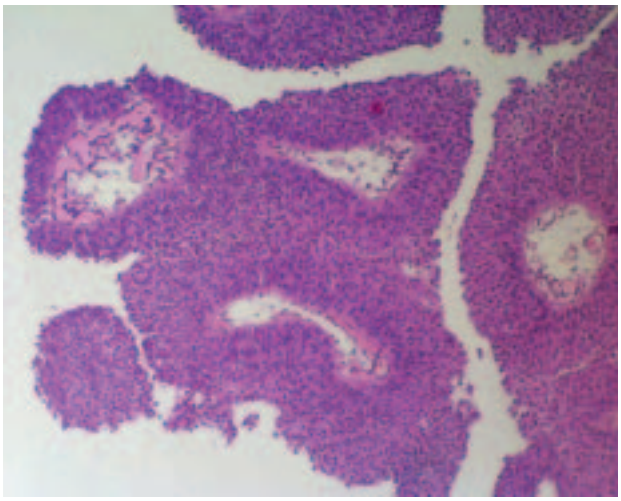
## Klasifikacija

Gradiranje je metoda kojom patolozi procjenjuju citološka obilježja i način rasta tumora pokušavajući predvidjeti njegov biološki potencijal. Klasifikacija papilarnih urotelnih neoplazmi dugotrajni je izvor proturječja. Neki eksperti primjenjuju restriktivne kriterije za dijagnozu urotelnog papiloma koji se dijelom temelje na broju slojeva stanica i smatraju sve ostale papilarne neoplazme karcinomima. Drugi primjenjuju širu definiciju urotelnog papiloma tako da ne smatraju sve ostale neoplazme karcinomima, poglavito one koje pokazuju minimalnu citološku i arhitekturnu atipiju.[7] Drugi je izvor proturječja gradiranje papilarnih urotelnih karcinoma. Tijekom godina predloženi su brojni sistemi klasifikacije urotelnog karcinoma mjehura. Svi ovi sistemi imaju slabu reproducibilnost s većinom slučajeva koji spadaju u intermedijarnu kategoriju diferencijacije. Ovi sistemi su pokušaj određivanja gradusa rastućih arhitekturnih i citoloških poremećaja. Najvažnije sisteme opisali su Ash 1940. g.,[8] Mostofi 1960. g.,[9] koji je prihvatio Američki registar tumora mjehura; Bergkvist i sur. 1960. g.;[10] te Mahlstrom i sur. 1987. g.[11]

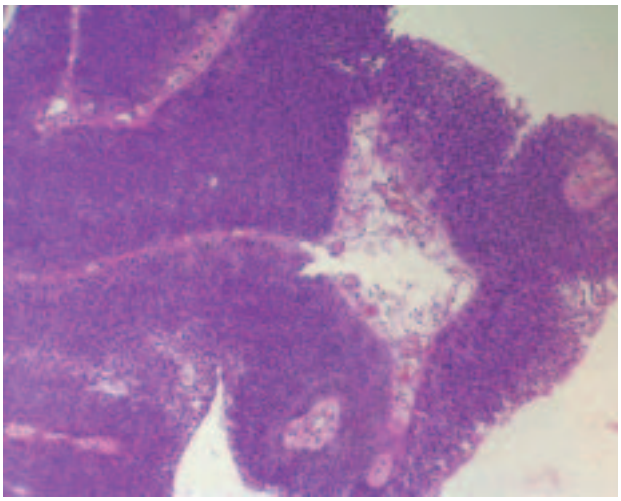
Prema klasifikaciji SZO iz 1973. neinvazivni papilarni karcinomi mokraćnog mjehura svrstavaju se u tri skupine.[9] Tumori gradusa 1 karakterizirani su s više od 7 slojeva urotelnih stanica koje imaju lagano povećane jezgre s blagim poremećajem arhitekture i pokojom mitozom ili nemaju mitoza. U skupini 2 su tumori s jače izraženim nuklearnim polimorfizmom nego tumori gradusa 1, nepravilno nagomilanim kromatinom jezgre i lagano izraženim gubitkom polariteta stanica. U skupinu 3 spadaju tumori s povećanim celularitetom i nagomilavanjem jezgara, poremećajem polariteta stanica, polimorfijom jezgara i većim brojem mitoza.

Svjetska zdravstvena organizacija i Međunarodno udruženje uroloških patologa (WHO/ISUP) zajednički su 1998. g. predložili novu klasifikaciju.[12] Glavno obilježje te klasifikacije jest podjela novotvorina mokraćnog mjehura u ravne i papilarne, potom zasebna evaluacija papilarnih neoplazmi u smislu gradusa (na temelju arhitekture i citoloških obilježja) i invazivnosti (podjela na invaziju lamine proprije i muskularis proprije). Papilarne novotvorine koje se spominju u ovoj klasifikaciji jesu: papilom (s podvarijantom invertnog papiloma), papilarne neoplazme niskoga malignog potencijala; papilarni karcinom niskoga gradusa te papilarni karcinom visokoga gradusa. Kriteriji za svrstavanje tumora u ove kategorije navedeni su na tablici 1, a prihvaćeni su i u novoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2004. godine.[4,13]

Gradiranje urotelnih tumora mjehura na ovaj ili neki drugi način ima veliko prognostičko značenje. Tako tumori na donjem kraju spektra (nazvani papilomima u WHO/ISUP klasifikaciji) imaju nisku učestalost recidiva i zanemarivu učestalost udruženog *in situ* i invazivnog karcinoma.[4,7,12] Papilomi su rijetki dobroćudni tumori koji se tipično pojavljuju kao malene, pojedinačne izrasline pretežito u mlađih pacijenata.[7] Karakterizirani su egzofitičnim, papilarnim izraslinama s fibrovaskularnom stromom obloženom urotelom normalne debljine i citološkog izgleda. Invertirani urotelni papilom je tvorba koja raste endofitično, a inače dijeli obilježja s uobičajenim papilomom. Rijetko se pojavljuju hibridni slučajevi koji imaju područja s obilježjima egzo-



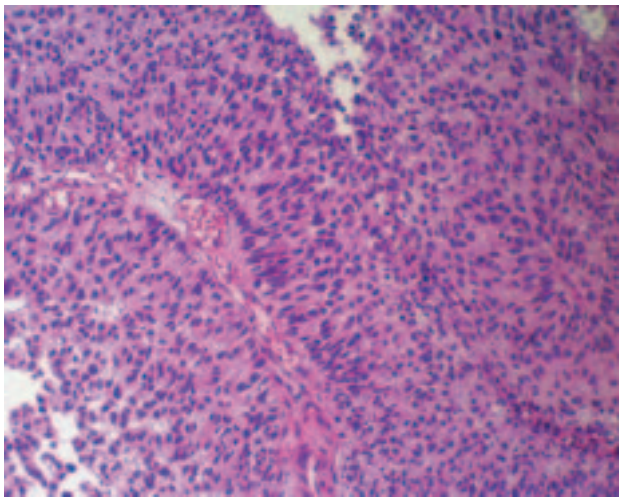
Slika 1. *Neinvazivna papilarna novotvorina niskoga malignog potencijala (HE×40)*
Figure 1. *Noninvasive papillary neoplasm of low malignant potential (H&E×40)*



Slika 2. *Neinvazivni urotelni karcinom niskoga gradusa (He×40)*
Figure 2. *Noninvasive urothelial low-grade carcinoma (H&E×40)*

fitičnog odnosno invertiranog papiloma. Ako invertirani papilom nije odstranjen u cijelosti, postoji malena vjerojatnost nastanka recidiva. Može se pojaviti u bolesnika koji imaju urotelni karcinom ili ponekad unutar invertiranog papiloma može nastati karcinom.[4,7]

U novoj klasifikaciji uvodi se naziv papilarna urotelna neoplazma niskoga malignog potencijala, što označava promjenu s urednim rasporedom stanica unutar papila i neznatnim poremećajima arhitekture i minimalnom atipijom stanica bez obzira na broj slojeva. Mitoze se rijetko nalaze i ograničene su na bazalne slojeve (slika 1). Osim u rijetkim slučajevima papilarna neoplazma niskoga malignog potencijala nije praćena invazijom i metastazama. U klasifikaciji kao ni prethodnim člancima nije nigdje navedeno koji su to izuzetni slučajevi.[4,7,12,13] Klinički se radi o važnoj tvorbi jer postoji povećani rizik od nastanka recidiva (u oko 35% bolesnika) ili nove papilarne promjene. Bolesnici s papilarnom neoplazmom niskoga malignog potencijala imaju povećani rizik od nastanka recidiva, obično slične histologije. Međutim, ponekad recidivirajuće promjene imaju izgled karcinoma pa se preporučuje dugotrajno praćenje bolesnika.[1,4,7,12,13]



Slika 3. *Neinvazivni urotelni karcinom visokoga gradusa (HE×100)*
Figure 3. *Noninvasive high-grade urothelial carcinoma (H&E×100)*

Papilarni urotelni karcinom niskoga gradusa pokazuje načelno uredan raspored stanica, međutim uz manje varijabilnosti arhitekture i citoloških poremećaja koji se lako mogu uočiti na malom povećanju mikroskopa (slika 2). Varijabilnosti polariteta, veličine i oblika jezgre i izgleda kromatina su minimalne, ali obuhvaćaju obilježja citološke atipije koja se vide u urotelnom karcinomu niskoga gradusa. Mitoze se rijetko vide, a ako ih ima, onda su obično u donjoj polovici urotela. Često se vidi stapanje susjednih papila, što se ponekad pogrešno protumači kao obilježje tumora visokoga gradusa. Tumor često recidivira i u oko 5% slučajeva progredira u visoki gradus.[4,7,13]

Papilarni urotelni karcinom visokoga gradusa karakteriziran je poremećenim izgledom zbog izraženih arhitekturnih i citoloških abnormalnosti koje se prepoznaju na malom povećanju mikroskopa (slika 3). Stanični pleomorfizam može biti umjereno ili jako izražen. Mitoze, uključujući i atipične, lako se nalaze u svim slojevima urotela. Vide se obilježja anaplazije. Takvi tumori progrediraju u 15–40% slučajeva i to značajno češće nego oni niskoga gradusa.[4,7,13] U trenutku postavljanja dijagnoze u okolnoj se sluznici često nalazi urotelni karcinom *in situ*.

Važno je naglasiti da pojedina papilarna novotvorina može sadržavati čitav spektar citoloških i arhitekturnih abnormalnosti. Ako tumor ima raznoliku histologiju, valja ga gradirati u skladu s najvišim gradusom premda je trenutačna praksa ignoriranje sitnih žarišta tumora visokoga gradusa. Proporcija visokoga gradusa tumora potrebna za svrstavanje u viši gradus još je predmet analiza.[4,7,12]

Cistoskopskim pregledom iskusni urolog može vrlo uspješno predvidjeti da li se radi o neoplastičnoj odnosno neneoplastičnoj promjeni mjehura, međutim ne može razlikovati tumore niskog i visokoga gradusa i utvrditi postojanje invazije.[1]

Treba uvijek misliti da diferencijacija tumora varira od područja do područja i da stoga biopsija ili transuretralna resekcija mogu pokazivati niži gradus nego što će biti u konačnome kirurškom materijalu.[1,4] Također, valja zapamtiti da se ovaj sistem gradiranja primjenjuje na neinvazivne promjene i neinvazivnu (superficijalnu) komponentu invazivnog tumora i da nema veliku moć razlučivanja ako se primjenjuje na invazivnu komponentu tih tumora.[1,4,14]

Kao što se može očekivati, postoji neslaganje između različitih, kao i unutar ponovljenih analiza iste osobe koja promatra određenu promjenu. Međutim, valjanost ovog morfološki utemeljenog razlikovanja potvrđuje korelacija s više neovisnih parametara kao što su proliferativna aktivnost i ekspresija onkogena. Trebalo bi pričekati da se vidi hoće li se kvantitativno morfološko gradiranje pokazati boljim od trenutačno upotrebljavanih subjektivnih metoda.

Neki su autori sumnjali u opravdanost jednostavnog preimenovanja u osnovi istih kategorija tumora bez pružanja racionalnog opravdanja za takav postupak,[2,14,15] ali ipak se čini da će nova klasifikacija biti prihvaćena u svijetu zbog autoriteta predlagatelja.

## Opća i klinička obilježja

Tumori mogu rasti egzofitično ili endofitično ili na oba načina.[1,4] Egzofitični tumori mogu biti papilarni s centralnom fibrovaskularnom stromom ili solidni (nodularni). Ako rastu endofitično (posebno kad su dobro diferencirani), mogu rezultirati žarištima tumorskih stanica u lamini propriji koja se mogu pogrešno dijagnosticirati kao Brunnovi otočići ili glandularni odnosno cistični cistitis. Takav se tip tumora naziva »nested variant« urotelnog karcinoma.[4]

Invazija strome urotelnim karcinomom zbiva se u dva stadija: invazija lamine proprije i mišićnog sloja. Utvrđivanje invazije lamine proprije je teško i katkada vrlo subjektivno.[16] Suprotno tomu, identifikacija invazije mišićnog sloja obično nije veći problem, a ima veliki utjecaj na liječenje i prognozu.[17] Neki sugeriraju da određivanje tog parametra treba biti standardizirano upotrebom objektivnog mjerenja s pomoću mikrometra. Potreban je oprez da se krivo ne protumači povremena prisutnost prominentnih snopića glatkog mišićja muskularis mukoze koji se mogu naći u lamini propriji (posebno u žena) kao invazija muskularis proprije. Može biti prisutna invazija limfnih i krvnih žila, međutim imunohistokemijske analize s pomoću endotelnih markera upućuju na to da se često ne radi o invaziji nego retrakcijskim artefaktima.[14,16] Također je važno da se zrelo masno tkivo koje se normalno nalazi u lamini propriji i muskularis propriji ne protumači pogrešno kao perivezikalno masno tkivo, što bi moglo rezultirati previsokim stadijem tumora u bioptičkom nalazu.[1,4,14]

Postoje različiti citoarhitekturni tipovi urotelnog karcinoma. Često se nalazi glandularna metaplazija, obično u obliku intracitoplazmatskih vakuola koje sadržavaju sluz. Zbog povećanja šupljina koje sadržavaju mucin, a mogu dosegnuti promjer od 1 mm ili više, tumor može imati mikrocističan izgled. Ward[18] je utvrdio da 25–30% urotelnih karcinoma pokazuje znakove stvaranja mucina te sličan broj (ne nužno istih tumora) pokazuje stvaranje glandularnih struktura. Takvi se tumori ponekad pogrešno nazivaju »miješani karcinomi«, a ponašaju se kao uobičajeni urotelni karcinomi ekvivalentnog gradusa. Treba ih jasno razlikovati od čistih adenokarcinoma mjehura. Slično, mnogi inače tipični urotelni karcinomi (posebno visokoga gradusa) pokazuju žarišta pločaste diferencijacije. Ti se tumori još uvijek moraju smatrati urotelnima i jasno razlikovati od čistih planocelularnih karcinoma. Svijetle stanice mogu prevladavati u urotelnom karcinomu i oponašati adenokarcinom. Opisan je i mikropapilarni tip urotelnog karcinoma koji nalikuje seroznomu papilarnom karcinomu jajnika. Postoji i rijetki tip urotelnog karcinoma plazmacitoidnog izgleda koji nalikuje mijelomu.[1,4]

Katkada se na granici između urotelnog karcinoma i okolne strome vidi limfocitna infiltracija. Izuzetno, takva limfocitna infiltracija je tako gusta da se ne vidi epitelna komponenta i oponaša maligni limfom.[1,4,14] U drugim slučajevima nalazi se gusta infiltracija eozinofila, posebno u tumorima koji imaju pločasta obilježja. Odlaganje Tamm-Horsfallova proteina može se naći u vezi s nekrozom i upalom.

## Biopsija

Tumore mjehura treba odstraniti ili uzeti za analizu s pomoću »hladnog« instrumenta. U idealnim okolnostima biopsija uključuje i komadić podležećeg mišića. Urolog ne bi trebao uklanjati papilarni tumor bez biopsije jednostavno zato što izgleda benigno. U načelu su tumori koji su u cijelosti sastavljeni od nježnih, papilarnih izdanaka, najčešće dobro diferencirani, ali postoje iznimke. Preporučuje se da se osim tumora za biopsiju uzme i naočigled normalna okolna sluznica te još s tri druga mjesta (jedno lateralno od svakog ureteralnog ušća i jedno iz gornjeg dijela stražnje stijenke). Takve bioptičke uzorke treba poslati zasebno i u patohistološkom laboratoriju učiniti i pregledati više rezova. Patološki nalaz biopsije mjehura koja sadržava tumor mora uključivati sljedeće informacije[1,4]: 1) gradus, 2) konfiguraciju (papilarni ili solidni), 3) dubinu prodora, 4) prisutnost mišića, 5) limfatičku invaziju, 6) vaskularnu invaziju i 7) promjene okolne sluznice (ako postoje).

## Karcinom *in situ* i displazija

Većina slučajeva karcinoma *in situ* (CIS) i displazije mjehura (poznate i kao intraurotelna neoplazija niskog i visokog stupnja) udružena je s uobičajenim urotelnim karcinomom i posebno su česti uz tumore visokog stupnja.[19,20] U takvim slučajevima invazivna komponenta je multifokalna. U studiji u kojoj su analizirani veliki histološki rezovi, Soto i sur. našli su da su gotovo 2/3 od 45 bolesnika s invazivnim karcinomom imale u okolini karcinom *in situ*.[21]

Ponekad se CIS nađe u mjehuru u odsutnosti invazivne komponente, gotovo uvijek udružen s različitim stupnjevima hiperplazije i displazije. Promjena može biti asimptomatska, ali se često manifestira simptomima iritacije mjehura. Makroskopski je blago uzdignuta, zrnata, popločanog izgleda i može biti praćena izraženom hiperemijom. Promjena je često multicentrična i pokazuje predilekciju za trigonum, lateralne stijenke i kupolu. Dijagnoza se postavlja citologijom urina i/ili multiplim, nasumičnim hladnim biopsijama.

Mikroskopski kriteriji su načelno isti kao i za CIS drugih lokalizacija (posebno cerviksa uterusa) i definiraju se kao potpuno ili djelomično nadomještanje urotela površine stanicama koje imaju morfološka obilježja karcinoma, ali bez arhitekturnih promjena osim povećanog broja slojeva stanica. Stoga se dogovorno naziv karcinom *in situ* mjehura (Tis) primjenjuje za lezije visokog stupnja koje pokazuju izrazitu citološku atipiju, ali nemaju papilarnu konfiguraciju.[1,4,12,13] Papilarni karcinom koji nije invadirao stromu također je karcinom *in situ* (Ta), ali se ne označava kao takav da se izbjegne svrstavanje u istu skupinu dvaju stanja s izrazito različitim morfološkim obilježjima, kliničkim tijekom i vjerojatno molekularnim mehanizmima.

Također je važno da se naziv CIS ne izjednačava sa superficijalnim karcinomom jer taj pojam upotrebljavaju urolozi za tumore koji nisu infiltrirali laminu muskularis propriju bez obzira na tip i gradus i stoga nije patološki entitet.

Morfološke varijante CIS-a mjehura uključuju tip velikih stanica s nuklearnim pleomorfizmom, tip velikih stanica bez nuklearnog pleomorfizma i tip malih stanica.[1,4,12]

Ponekad se tumorske stanice CIS-a šire uzduž bazalne membrane i uzdižu normalni urotel što rezultira pagetoidnim načinom rasta. Također imaju veću sklonost odvajanju od strome, što rezultira tipičnim cistoskopskim izgledom tzv. ogoljenog cistitisa (od engl. »denuded cystitis«) i može biti uzrok lažno negativnih biopsija. Ako je klinički nalaz vrlo sumnjiv, nužne su multiple ponavljane biopsije.

Od 25 slučajeva CIS-a mjehura uključenih u klasičnu studiju Melameda i sur.,[22] u 8 bolesnika naknadno je nastao invazivni karcinom u razdoblju od 8 do 67 mjeseci. Od 36 bolesnika s lokaliziranom urotelnom displazijom koje su revidirali Cheng i sur.,[23] u 7 (19%) došlo je do progresije u CIS (4) ili invazivni karcinom (3), što je dokazano biopsijom. Seemayer i sur.[24] pokazali su da su u visokoj proporciji bolesnika s karcinomom *in situ* mjehura ekstenzivno zahvaćeni intraprostatički duktusi.

Adenokarcinom *in situ* ekstremno je rijedak oblik intraepitelne neoplazije mjehura, a može biti udružen s invazivnim karcinomom malih stanica i mikropapilarnim urotelnim karcinomom.

Atipična papilarna urotelna hiperplazija je pojam koji je nedavno dodan porodici prekursorskih promjena mjehura. Sastoji se od valovitih nabora urotela koji imaju dobro razgrananu vezivnu stromu poput papilarnih karcinoma, ali ne pokazuju citološku atipiju.

## Prognoza

Prognoza urotelnog karcinoma mjehura povezana je s više parametara, a najvažniji su stadij i gradus tumora. Stadij je daleko najvažniji prognostički faktor, što su pokazali i pionirski radovi Jewetta i drugih autora.[25,26] Predloženi su različiti sustavi određivanja stadija kao modifikacija originalne Jewettove sheme. Nagli pad stope preživljenja u bolesnika s invazijom mišićne stijenke vjerojatno je rezultat prodora tumora do bogate vaskularne mreže koja se nalazi u tom sloju. Važnost tog obilježja zahtijeva da patolog naznači ima li mišića u bioptičkome materijalu i je li infiltriran tumorom. Iako je širenje tumora u perivezikalno tkivo vrlo loš prognostički znak, neki bolesnici preživljavaju duže vrijeme. Trenutačno je 5-godišnje preživljenje bolesnika s malim superficijalnim karcinomom mjehura više od 90%, a s karcinomom koji je invadirao muskularis propriju između 45–55%.[1,27] Zahvaćenost limfnih čvorova uključena je u određivanje stadija i važan je prognostički znak. Dugotrajno preživljenje bolesnika s pozitivnim limfnim čvorovima je skoro 0, posebno ako je zahvaćeno više čvorova.[1,4] Mikroskopski gradus povezan je sa stadijem te je većina tumora niskoga gradusa superficijalna, a većina visokoga gradusa s dubokom invazijom. Međutim, gradus ima neovisnu prognostičku vrijednost unutar određenog stadija. Za tumore gradusa I stopa recidiva je otprilike 30–45% ako je tumor solitaran i 65% do 90% ako su multipli.[1] U otprilike 10–30% slučajeva recidiv pokazuje viši gradus nego originalni tumor. Ovi recidivi mogu biti rezultat implantacije ili multicentričnog rasta, a posebno su česti u šupljini mjehura. U seriji od 1012 slučajeva superficijalnih tumora mjehura (većinom niskoga gradusa) kumulativni rizik invazivnog karcinoma bio je 7%, 13% i 16% nakon 5, 10 odnosno 15 godina.[1] Treba naglasiti da su tumori niskoga gradusa važni u nastanku invazivnih tumora visokoga gradusa, ali invazivni tumori u većini slučajeva nastaju bez prethodne papilarne neinvazivne neoplazme.[1,4] Ostali prognostički čimbenici su dob bolesnika, lokalizacija unutar mjehura, poremećaji preostale sluznice mjehura, vaskularna invazija, stanje resekcijskih rubova i upalni odgovor.[1,4] Prisutnost manjih, neovisnih tumora ili displastičnih promjena udaljenih od glavne tumorske mase povezana je s visokom stopom recidiva. Tumori s ekspanzivnim rubovima praćeni limfocitnom reakcijom imaju bolju prognozu. Potom slijedi veličina tumora jer je za tumore drugog stadija veličina bolji prediktor rizika od metastaza i vjerojatnosti preživljavanja nego dubina invazije mišića. Gustoća limfocita koji infiltriraju tumor (TIL) u korelaciji je s gradusom i progresijom tumora, ali u multivarijatnoj analizi ne pokazuje neovisnu prognostičku vrijednost. Naposljetku među prognostičke čimbenike spadaju i gustoća malih krvnih žila, status antigena krvnih grupa, DNK ploidija, proliferacija stanica, kromosomske aberacije, poglavito gubitak Y i polisomija 1 i 17. Prekomjerna ekspresija p53 upućuje na mutaciju, a nalazi se dobra statistička korelacija između progresije bolesti i karcinoma stadija T1 i T2a. Nije dokazano prognostičko značenje poremećaja ekspresije RB gena, gubitka E-cadherina, CD44 promjenjivog proteina, p27 (Kip 1) i ciklina E, ali neki radovi pokazuju lošiju prognozu takvih tumora. U istom je smislu pokazano da je ekspresija WAF1/p21, inhibitora kinaza ovisnih o ciklinu prediktor skraćenog razdoblja bez bolesti. Tumori koji su pokazivali abnormalni obrazac imunohistokemijskog bojenja na CK20 recidivirali su češće nego drugi, ali razlika nije bila statistički značajna.[1,4]

Na temelju rezultata iz literature i vlastitih iskustava[28] zaključujemo da postoje značajne razlike u klasifikaciji WHO 2004. u odnosu na WHO 1973. Ponajprije se radi o novotvorinama niskoga zloćudnog potencijala i ujednačavanju kriterija za takvu dijagnozu i razlikovanje tih promjena od karcinoma niskog stupnja. Smatramo da bi u prijelaznom razdoblju valjalo uz novu klasifikaciju tumora navoditi i gradus odnosno stadij tumora i prema klasifikaciji iz 1973.

## LITERATURA


1. *Rosai J*. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Philadelphia: Mosby; 2004, str. 1317–59.
2. *Oyasu R*. World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and the two-number grading system of bladder tumors. Cancer 2000;88:1509–12.
3. *Morrison AS, Buring JE, Verhoek WG i sur*. An international study of smoking and bladder cancer. J Urol 1984;131:650–4.
4. *Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA*. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: World Health Organization; 2004.
5. *Vukelić M, Šoštarić B, Belicza M*. Patomorphology of Balkan endemic nephropathy. Fd Chem Toxic 1992;30:193–200.
6. *Božić Z, Duančić V, Belicza M, Kraus O, Skljarov I*. Balkan endemic nephropathy: Still a mysterious disease. Eur J Epidemiol 1995;11: 235–8.
7. *Reuter V*. The classification of urothelial tumors… once again. United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting, Washington 2003 (http://www.uscap.org/site~/92nd/companion10h3.htm)
8. *Ash JE*. Epithelial tumors of the bladder. J Urol 1940;44:135–45.
9. *Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H*. Histological typing of urinary bladder tumors. International classification of tumours. Geneva: World Health Organization; 1973.
10. *Bergkvist A, Ljungquist A, Moberger C*. Classification of bladder tumours based on the cellular pattern. Acta Chir Scand 1965;130:371–8.
11. *Mahlstrom PU, Busch C, Morlen BJ*. Recurrence, progression and survival in bladder cancer; a retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5 year follow-up. Scand J Urol Nephrol 1987; 21:185–95.
12. *Epstein JI, Amin MB, Reuter V, Mostofi FK*. The Bladder Consensus Conference Committee WHO/ISUP consensus classification of urothelial (transitional cell) lesion of the urinary bladder. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1435–48.
13. *Reuter VR, Epstein JI, Amin MA, Mostofi FK and the Bladder Consensus Conference Committee*. A newly illustrated synopsis of the World Health Organization/International Society of Urological pathol-

ogy (WHO/ISUP) consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. J Urol Pathol 1999;11:1–28.
14. *Bostwick DG, Mikuz G*. Urothelial papillary (exophytic) neoplasms. Virchows Arch 2002; 441: 109–16.
15. *Yorukoglu K, Toma B, Dikicioglu E i sur*. Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. Virchows Arch 2003;443:734–40.
16. *Jimenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB*. PT1 urothelial carcinoma of the urinary bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. Adv Anat Pathol 2000:7:13–25.
17. *Amin MB, Gomez JA, Young RH*. Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases. Am J Surg Pathol 1997;21:1057–68.
18. *Ward AM*. Glandular metaplasia and mucin production in transitional cell carcinomas of the bladder. J Clin Pathol 1971;24:481.
19. *Prout GR Jr, Griffin PP, Daly JJ, Heney NM*. Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. Cancer 1983;52:524–32.
20. *Kroft SF, Oyasu R*. Urinary bladder cancer. Mechanisms of development and progression. Lab Invest 1994;71:158–74.
21. *Soto EA, Friedel GH, Tiltman AJ*. Bladder cancer as seen in giant histologic sections. Cancer 1977;39:447–55.
22. *Melamed MR, Reuter V*. Pathology and staging of urothelial tumors of the kidney and ureter. Urol Clin North Am 1993;20:333–47.
23. *Cheng L, Cheville JC, Neuman RM, Bostwick DG*. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. Am J Surg Pathol 1999;23:443–7.
24. *Seemayer TA, Knaack J, Thelmo WC, Wang NS, Ahmed MN*. Further observations on carcinoma in situ of the urinary bladder: silent but extensive intraprostatic involvement. Cancer 1975;36:514–20.
25. *Jewett HJ, Strong GH*. Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J Urol 1946;55:366–72.
26. *Jewett HJ*. Carcinoma of the bladder: Influence of depth infiltration on the 5-year results following complete extirpation of the primary growth. J Urol 1952;67:672.
27. *Busch C, Algaba F*. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. Virchows Arch 2002; 441:105–8.
28. *Tomić K, Tomas D, Brcković M i sur*. Comparison of urologic biopsies in 2 five-year periods between Slavonski Brod county and Zagreb. Acta Clin Croat 2005;44Suppl 1:38.

# VAŽNOST SISTEMSKIH INFEKCIJA IZAZVANIH BAKTERIJOM *STREPTOCOCCUS BOVIS*

## THE IMPORTANCE OF *STREPTOCOCCUS BOVIS* SYSTEMIC INFECTIONS

NENAD PANDAK, MAJA TOMIĆ-PARADŽIK, BRANKA KRIŽANOVIĆ, JOSIPA FORNET-ŠAPČEVSKI*

**Deskriptori:** Streptokokne infekcije – mikrobiologija, dijagnostika, komplikacije; Streptococcus bovis – izolacija; Tumori kolona – komplikacije

**Sažetak.** *Streptococcus bovis* relativno je čest uzročnik bakteriemija i endokarditisa, osobito u starijih osoba ili bolesnika koji odranije boluju od nekih kroničnih bolesti. Ove su infekcije često povezane s malignim, potencijalno malignim ili benignim kolorektalnim neoplazijama. Prodor bakterije *Streptococcus bovis* u cirkulaciju može rezultirati različitim kliničkim manifestacijama, pa su do sada opisani gnojni meningitisi, apscesi mozga, osteomijelitisi, spondilodiscitisi te različite infekcije u bolesnika s AIDS-om. Ovim su radom prikazana dva bolesnika liječena na Odjelu za zarazne bolesti Opće bolnice »Dr. Josip Benčević« u Slavonskom Brodu. Jedan je bolesnik primljen na odjel zbog vrućice nejasna uzroka, a iz hemokulture je izoliran *Streptococcus bovis*. Drugi je bolesnik imao gnojni meningitis izazvan istim uzročnikom. Endoskopijom su u oba bolesnika nađene polipozne tvorbe u kolonu, a patohistološki se radilo o tubularnom adenomu, odnosno hipertrofičnim polipima sluznice debelog crijeva. U Hrvatskoj do sada nisu objavljeni opisi sistemskih infekcija izazvanih bakterijom *Streptococcus bovis*, pa je ovo prvi takav prikaz, a istodobno je i prvi prikaz gnojnog meningitisa u prethodno zdrave osobe, što je rijetkost i u svjetskoj literaturi. Kako je infekcija ovom bakterijom povezana s pojavom neoplazmi kolona, svakog bolesnika s dokazanom infekcijom goveđim streptokokom neizostavno treba kolonoskopirati, ali i smatrati ga osobom povišena rizika od pojave kolorektalnog karcinoma.

**Descriptors:** Streptococcal infections – microbiology, diagnosis, complications; Streptococcus bovis – isolation and purification; Colonic neoplasms – complications

**Summary.** *Streptococcus bovis* is relatively common cause of bacteremia and endocarditis, especially in older persons, or in patients that have some kind of chronic disease. These infections are frequently connected with malignant, potentially malignant, or benign colorectal neoplasia. Hematogenous dissemination of *Streptococcus bovis* could result with various clinical manifestations, namely purulent meningitis, brain abscess, osteomyelitis, spondylodiscitis, and many different kinds of infections in AIDS patients are reported. In this report, two patients hospitalized at the Departement of Infectious Diseases at the General Hospital »Dr. Josip Benčević« in Slavonski Brod are presented. The first patient was addmited to the hospital

* **Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Odjel za zarazne bolesti** (Nenad Pandak, dr. med.; Branka Križanović, dr. med.; prim. Josipa Fornet-Šapčevski, dr. med.); **Županijski zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Odjel za mikrobiologiju** (mr. sc. Maja Tomić-Paradžik, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Pandak, Opća bolnica »Dr. Josip Benčević«, Odjel za zarazne bolesti, Andrije Štampara 42, 35 000 Slavonski Brod

Primljeno 2. listopada 2005., prihvaćeno 30. ožujka 2006.