

Клинико-морфологические особенности воспалительных, предраковых и раковых поражений уротелия

В.В. Печникова^{1,2}, А.М. Пшихачев^{2,3}, Л.М. Михалева^{1,2}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Россия

² ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Рак мочевого пузыря (РМП) является значимой проблемой здравоохранения из-за тенденции к рецидивам, прогрессированию и метастазированию, что требует больших государственных затрат. Изучение предраковых поражений уротелия способствует более раннему выявлению заболевания и в дальнейшем оказывает влияние на тактику лечения. Однако среди экспертов существуют большие разногласия в интерпретации патологических процессов уротелия, поэтому целью нашего исследования стала оценка клинико-морфологических особенностей воспалительных, предраковых и раковых поражений уротелия.

Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациентов (77 мужчин и 43 женщины) с воспалительными, предраковыми и раковыми поражениями уротелия. Пациенты были разделены на четыре подгруппы: в первую подгруппу (I) вошли 11 пациентов с реактивной атипией уротелия, во вторую подгруппу (II) – 24 пациента с уротелиальной дисплазией, в третью подгруппу (III) – 51 пациент с мышечно-неинвазивным РМП (МНИРМП) и в четвертую подгруппу (IV) – 34 пациента с мышечно-инвазивным РМП (МИРМП). Клинически оценивались пол, возраст, размер и локализация поражений, их одиночность и множественность, а также наличие крови в моче. Патоморфологически для III и IV подгрупп исследовался уровень инвазии злокачественной опухоли и степени ее дифференцировки. При статистической обработке данных использовалась программа IBM SPSS Statistics (версия 23) для Windows.

Результаты. В ходе исследования выявлено, что опухолевые поражения встречаются у мужчин чаще, чем у женщин. Размер уротелиальной дисплазии у женщин достоверно больше, чем у мужчин ($U=26$; $p=0,019$). В III подгруппе (МНИРМП) с увеличением возраста множественные поражения встречались чаще ($U=155,5$; $p=0,048$). В IV подгруппе (МИРМП) у пациентов более молодого возраста отмечены менее дифференцированные опухоли.

Заключение. Данные исследования продемонстрировали клинико-морфологические особенности пациентов с воспалительными, предраковыми и раковыми поражениями мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, уротелиальная дисплазия, реактивная атипия, онкология, патологическая анатомия

Для корреспонденции: Людмила Михайловна Михалева. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Для цитирования: Печникова В.В., Пшихачев А.М., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности воспалительных, предраковых и раковых поражений уротелия. Клини. эксп. морфология. 2022;11(1):33–42. DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.33-42.

Финансирование. Работа выполнена в рамках поискового научного исследования № АААА-А20-120122190025-7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 27.10.2021. Получена после рецензирования 23.11.2021. Принята в печать 16.12.2021.

Clinical and morphological features of inflammatory, precancerous, and cancerous lesions of the urothelium

V.V. Pechnikova^{1,2}, A.M. Pshikhachev^{2,3}, L.M. Mikhaleva^{1,2}

¹ A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

³ Medical Research and Education Center of the Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. *Introduction.* Bladder cancer (BC) is a significant public health problem due to its high likelihood of relapse and local or metastatic progression, which requires big government funding. The study of the

urothelial precancerous lesions contributes to the earlier disease detection and influences the management strategy. However, experts argue on how to interpret pathological processes of the urothelium, therefore, the purpose of our study was to evaluate clinical and morphological features of inflammatory, precancerous, and cancerous lesions of the urothelium.

Materials and methods. The study included 120 patients (77 men and 43 women) with inflammatory, precancerous, and cancerous lesions of the urothelium. The patients were divided into 4 subgroups: subgroup I included 11 patients with reactive atypia of the urothelium; subgroup II involved 24 patients with urothelial dysplasia; subgroup III consisted of 51 patients with non-muscle-invasive BC (NMIBC); and subgroup IV included 34 patients with muscle-invasive BC (MIBC). We assessed clinically gender, age, size, lesion location, singleness and multiplicity of lesions, and the presence of blood in the urine. We also performed pathological assessment for subgroups III and IV: we studied the level of tumor invasion and the tumor grade. For statistical processing of the data, we used IBM SPSS Statistics (version 23) for Windows.

Results. The study revealed tumor lesions to be more common in men than in women. The size of urothelial dysplasia in women was significantly greater than in men ($U=26$; $p=0.019$). In subgroup III (NMIBC), multiple lesions were more common with increasing age ($U=155.5$; $p=0.048$). In subgroup IV (MIBC), younger patients were found to have less differentiated tumors.

Conclusion. This study demonstrated the clinical and morphological features of patients with inflammatory, precancerous, and cancerous lesions of the bladder.

Keywords: bladder cancer, muscle non-invasive bladder cancer, muscle invasive bladder cancer, urothelial dysplasia, reactive atypia, oncology, pathology

For citation: Pechnikova V.V., Pshikhachev A.M., Mikhaleva L.M. Clinical and morphological features of inflammatory, precancerous and cancerous lesions of the urothelium. Clin. exp. morphology. 2022;11(1):33–42 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.33-42

Corresponding author: Liudmila M. Mikhaleva. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Funding. The study was carried out within the framework of exploratory research No. AAAA-A20-120122190025-7.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 27.10.2021. **Received in revised form** 23.11.2021. **Accepted** 16.12.2021.

Введение

В условиях развития современной цивилизации с каждым годом возрастает доля распространенности онкологических заболеваний в общей популяции. Рак мочевого пузыря (РМП) является значимой проблемой здравоохранения, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РМП занимает 9-е место у мужчин и 16-е у женщин [1]. Средний возраст больных обоего пола с впервые установленным диагнозом «рак мочевого пузыря» в России по состоянию на 2019 год составлял 65,7 года (у мужчин – 66,9 года, у женщин – 69,5 года). В период с 2009 по 2019 год наблюдалась явная тенденция к росту показателей заболеваемости РМП, что соответствует общему положительному приросту за десятилетие в размере 30,8% [1].

Самым частым гистологическим типом РМП является уротелиальная карцинома – ее обнаруживают в 90% случаев как в США, так и в России [2]. По своей структуре уротелий (ранее в литературе использовалось понятие «переходный эпителий») представлен специализированными клетками, выстилающими мочевыводящие пути, и, в отличие от обычного эпителия, они могут сжиматься и растягиваться. Плоскоклеточный рак и аденокарцинома мочевого пузыря – более редкие злокачественные новообразования данной локализации, распространенность которых не превышает 2–5% [3], поэтому в настоящее время исследование

уротелиального рака представляется более актуальной и приоритетной медицинской проблемой.

Интенсивное развитие новых технологий и подходов к диагностике РМП позволяет в большинстве случаев выявить заболевание на ранних стадиях. По данным многочисленных авторов, глубина инвазии – критически важный прогностический фактор выживаемости пациентов с уротелиальной карциномой [4–6].

На момент постановки диагноза у большинства пациентов (70–75%) выявляют мышечно-неинвазивный РМП (МНИРМП) [7]. В данную категорию включаются поражения уротелия без инвазии в мышечный слой мочевого пузыря (МП), такие как папиллярная неинвазивная карцинома (соответствующая стадия TNM – Ta); «плоская» карцинома *in situ*, ограниченная слизистой оболочкой (Tis); карцинома с инвазией в подэпителиальную соединительную ткань (T1) [8]. Среди МНИРМП около 70% поражений имеет стадию pTa, 20% – pT1 и оставшиеся 10% – Tis [9]. Мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) встречается у 20–25% пациентов [7], при этом категория T варьирует от T2a до T4b в зависимости от степени инвазии в мышечный слой. Инвазия может быть ограничена стенкой мочевого пузыря или выходить за ее пределы, в части случаев с прорастанием в соседние органы. Как мышечно-неинвазивный, так и инвазивный РМП имеет разные варианты прогноза и лечения.

У пациентов с мышечно-неинвазивным типом заболевания (Ta, T1, Tis) отмечаются большая выживаемость и меньшая летальность, чем у пациентов со стадией опухоли T2–T4 [10, 11].

При этом стоит отметить, что МНИРМП является широким разнородным злокачественным новообразованием, представленным папиллярными, «плоскими» и раннеинвазивными поражениями. В зависимости от характеристик опухоли вероятность рецидива для любого конкретного пациента может составлять от 15% до 70% спустя 1 год после проведенного лечения [12], что считается главной проблемой у пациентов с данной формой РМП. При этом большинство неинвазивных опухолей имеет довольно низкую вероятность (10–20%) прогрессирования [12–14]. Инвазивный тип обладает более высокой частотой метастатического распространения и нуждается в радикальной форме лечения [15], при этом 5-летняя выживаемость пациентов без метастазов составляет около 60% и снижается до 10% в случае ранней диссеминации [16].

Высокая тенденция к рецидивам, прогрессированию или метастазированию РМП требует значительных затрат для системы здравоохранения [14]. Одним из решений данной проблемы представляется сдвиг клинической парадигмы с лечения на предупреждение РМП, а именно поиск факультативных и облигатных предраковых поражений уротелия. Адекватная и своевременная диагностика поражений уротелия (в том числе предраковых) может снизить затраты, а также показатели заболеваемости и смертности [17].

Уротелиальная дисплазия («плоская» уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности) предшествует РМП и связана с повышенным риском прогрессирования и рецидива заболевания [5]. Сохранение дисплазии после лечения указывает на его неэффективность и в дальнейшем может привести к радикальной цистэктомии. По данным литературы, существует связь дисплазии и МИРМП: считается, что структурные и функциональные дефекты в белке p53 и/или ретинобластомы (RB) способствуют трансформации диспластических процессов в рак [18, 19].

Дисплазия часто упускается из внимания патологоанатомами, а иногда ошибочно диагностируется как реактивная атипия или карцинома *in situ*. В части случаев эксперты используют также понятие «атипия уротелия неясного значения» [20]. Морфологически при дисплазии происходят потеря «перпендикулярного строения» уротелия, минимальные изменения в виде увеличения или нерегулярности ядер. Напротив, клеточная поляриность сохраняется при реактивной атипии, и обычно наблюдаются признаки острог/хронического воспаления в уротелии (на что в анамнезе могут указывать травмы, инфекции, камни или внутривезикулярные манипуляции), но не полиморфизм или неправильный паттерн хроматина [17].

Следовательно, дифференциальная диагностика дисплазии и реактивной атипии очень важна при вос-

палительных процессах уротелия или при реактивных состояниях после проведенного лечения [17].

Таким образом, учитывая разногласия в интерпретации патологических процессов уротелия, целью нашего исследования стала оценка клинико-морфологических особенностей воспалительных, предраковых и раковых поражений уротелия.

Материалы и методы

В исследование были включены 120 пациентов (77 мужчин и 43 женщины) с воспалительными, предраковыми и раковыми поражениями уротелия в возрасте от 39 лет до 91 года (медиана = 69).

Пациенты были разделены на четыре подгруппы. В первую подгруппу (I) вошли 11 пациентов с реактивной атипией уротелия, во вторую подгруппу (II) – 24 пациента с уротелиальной дисплазией, в третью подгруппу (III) – 51 пациент с МНИРМП и в четвертую подгруппу (IV) – 34 пациента с МИРМП.

Всем пациентам была выполнена трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря с последующей химиотерапией митомицином С и патологоанатомическим исследованием биопсированных фрагментов по стандартной методике. Клинически оценивали пол, возраст, размер и локализацию поражений, их одиночность и множественность, а также наличие крови в моче. Измерение линейного размера поражения в сантиметрах выполнялось эндоскопически в ходе ТУР. При сборе данных для множественных поражений использовался линейный размер наибольшего поражения.

Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина и после гистологической проводки в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 300 (Leica Microsystems, Германия) заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Leica Microsystems, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010 (Leica Microsystems, Германия). Микроскопическое исследование осуществляли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия, окуляры ×10) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия). В полученных микропрепаратах проводили патоморфологическую оценку поражений, для III и IV подгрупп микроскопически исследовали уровень инвазии опухоли (по классификации TNM 8-го издания: Ta – неинвазивная папиллярная карцинома; T1 – опухоль с распространением в подэпителиальную соединительную ткань; T2 – опухоль с инвазией мышечного слоя мочевого пузыря). Также в III и IV подгруппах микроскопически производили оценку степени дифференцировки опухолей по классификации ВОЗ 1973 года (G1 – высокая степень дифференцировки опухоли (низкая степень злокачественности); G2 – умеренная степень дифференцировки опухоли; G3 – низкодифференцированная опухоль) и по классификации ВОЗ 2016 года (low-grade поражения – высокодиффе-

ренцированные опухоли, низкой степени злокачественности; high-grade поражения – низкодифференцированные опухоли, высокой степени злокачественности).

По классификации ВОЗ 1973 года микроскопически опухоли G1 характеризуются отсутствием выраженного полиморфизма (ядра униформные, вытянутые, полярность клеток сохранена) и митозов; опухоли G2 – умеренно выраженными изменениями полярности клеток, увеличением размеров и формы ядер; степень G3 отличается выраженной дезорганизацией архитектоники клеток, значительной ядерной атипией и полиморфизмом, в опухоли также наблюдается большое количество митозов.

В опухолях low-grade (по классификации ВОЗ 2016 года) присутствует минимальная клеточная дезорганизация, полярность, размер и форма ядер переменны, митозы, как правило, редкие. Low-grade поражения соответствуют степеням дифференцировки G1 и G2 1973 года. High-grade поражения микроскопически имеют выраженные архитектурные, цитологические и ядерные нарушения. Ядерная атипия проявляется видимыми и полиморфными ядрышками, большим количеством митозов. В high-grade поражениях могут наблюдаться некрозы опухоли и слияние ее сосочков. High-grade поражения соответствуют степеням дифференцировки G2 и G3 1973 года.

При статистической обработке данных использовали программу IBM SPSS Statistics (версия 23) для Windows. Определение нормальности распределения осуществляли на основе расчета критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В соответствии с проведенной проверкой на нормальность распределения применялись непараметрический коэффициент корреляции Спирмена и непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение пациентов, включенных в исследование, в подгруппах по возрасту и по размеру поражений (атипия, дисплазия) или опухолей (МНИРМП, МИРМП) представлены в таблицах 1 и 2.

I подгруппа

I подгруппу пациентов составили мужчины ($n=11$) в возрасте от 52 до 73 лет (Me – 62 (58; 70)).

Размер поражения варьировал от 0,15 до 1 см (Me – 0,6 (0,3; 0,9)).

При вычислении коэффициента корреляции Спирмена связь возраста и размера поражения в I подгруппе не обнаружена ($R=0,394$; $p=0,23$).

По локализации реактивной атипия уротелия отмечалась в треугольнике МП ($n=1$; 9,09%), боковой стенке МП ($n=2$; 18,18%), задней стенке МП ($n=2$; 18,18%), в устье одного из мочеточников ($n=4$; 36,36%), поражение более одной локализации выявлено в двух наблюдениях (18,18%) (рис. 1).

Таблица 1 | Table 1

Распределение подгрупп по возрасту (в годах) |
Age distribution in subgroups (in years)

Подгруппа Subgroup	n	Me (L 25%; U 75%)
I	11	62 (58; 70)
II	24	68 (51; 74)
III	51	70 (62; 74)
IV	34	65 (58; 78)

n – число наблюдений; Me (L 25%; U 75%) – медиана и квантили

n – number of cases; Me (L 25%; U 75%) – median and quartiles

Таблица 2 | Table 2

Распределение подгрупп по размеру поражений/опухоли (в сантиметрах) |
Size distribution of lesions/tumors in subgroups

Подгруппа Subgroup	n	Me (L 25%; U 75%)
I	11	0,6 (0,3; 0,9)
II	24	1,2 (0,52; 1,675)
III	51	1,3 (0,5; 2,6)

n – число наблюдений; Me (L 25%; U 75%) – медиана и квантили

n – number of cases; Me (L 25%; U 75%) – median and quartiles

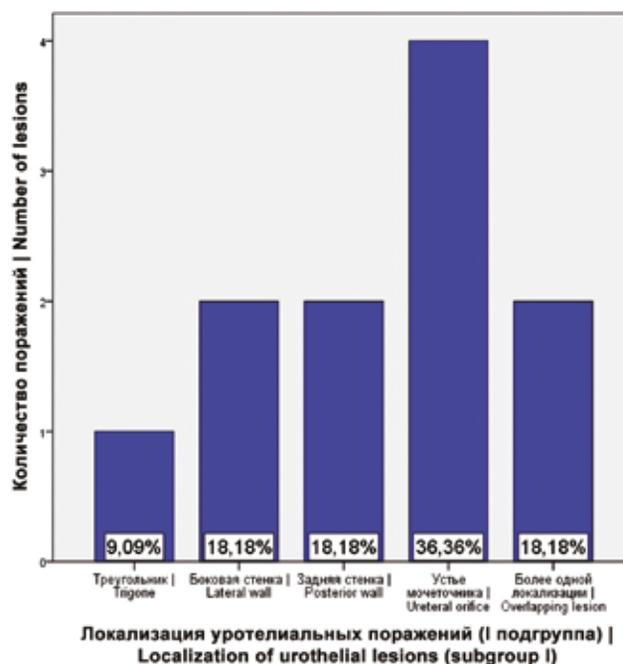


Рис. 1. Распределение уротелиальных поражений по локализации в I подгруппе

Fig. 1. Distribution of urothelial lesions by location in subgroup I

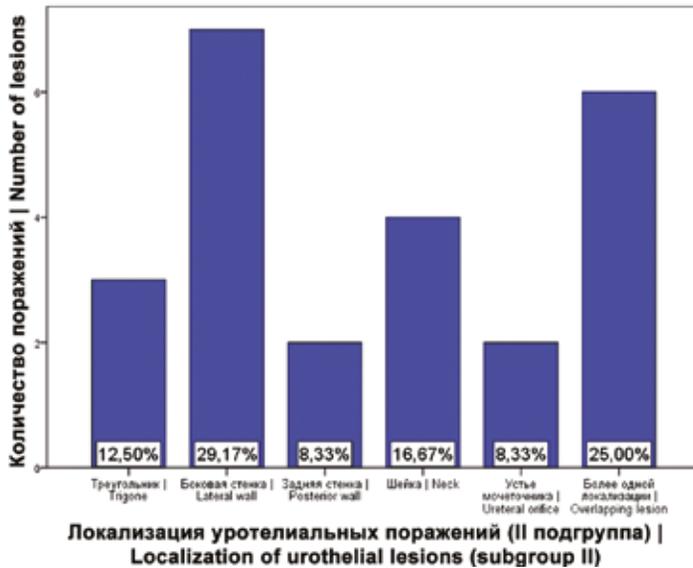


Рис. 2. Распределение уротелиальных поражений по локализации во II подгруппе

Fig. 2. Distribution of urothelial lesions by location in subgroup II

Одиночное поражение наблюдалось в девяти случаях (81,8%), множественное – в двух (18,2%). В одном наблюдении (9,1%) клинически определялась кровь в моче, в остальных наблюдениях (n=10; 90,1%) кровь в моче не обнаружена.

II подгруппа

II подгруппу составили 24 пациента (восемь мужчин и 16 женщин) в возрасте от 43 до 88 лет, Me – 68 (51; 74). Возраст мужчин: Me – 73 (68; 74); женщин: Me – 59 (46; 75; 75,5). Размер поражений у пациентов обоего пола находился в пределах от 0,3 до 3 см (Me – 1,2 (0,52; 1,675)): у мужчин (Me – 0,8 (0,37; 0,9)); у женщин – от 0,4 до 3 см (Me – 1,25 (0,67; 2,0)).

При вычислении коэффициента корреляции Спирмена связь возраста и размера поражения во II подгруппе не обнаружена ($R = -0,18$; $p = 0,93$).

При сравнении возраста мужчин и женщин с дисплазией уротелия с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

При сравнении размера поражения уротелия у мужчин и женщин во II подгруппе с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия: размер уротелиальной дисплазии у женщин достоверно больше, чем у мужчин ($U = 26$; $p = 0,019$).

По локализации дисплазия уротелия наблюдалась в следующих локализациях (рис. 2): в тре-

угольнике МП (n= 3; 12,5%), боковой стенке МП (n=7; 29,1%), задней стенке МП (n=2; 8,3%), шейке МП (n=4; 16,67%), в устье одного из мочеточников (n=2; 8,33%), поражение более одной локализации наблюдалось в шести случаях (25%).

Одиночное поражение наблюдалось в 18 случаях (75%), множественное – в шести (25%). Возраст пациентов при одиночном поражении: Me – 65 (48,25; 74), при множественном: Me – 68 (57; 78).

У большинства пациентов отмечалось наличие крови в моче (n=19; 79,17%), у пяти пациентов (20,83%) кровь в моче не обнаружена.

III подгруппа

В III подгруппу вошел 51 пациент (32 мужчины и 19 женщин с МНИРМП) в возрасте от 41 до 86 лет, Me – 70 (62; 74). Возраст мужчин: Me – 70 (59; 73,75); женщин: Me – 71 (67; 79).

Размер опухолевых поражений у пациентов обоего пола находился в пределах от 0,12 до 4,4 см (Me – 1,3 (0,5; 2,55)). Размер МНИРМП у мужчин варьировал от 0,12 до 4,4 см (Me – 1,9 (0,5; 2,9)), у женщин – от 0,15 до 4 см (Me – 0,9 (0,3; 2,3)).

При сравнении возраста пациентов и размера МНИРМП в группах по полу с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни статистически значимые различия не выявлены ($p > 0,05$).

По локализации МНИРМП встречались в треугольнике МП (n=1; 1,96%), куполе МП (n=2; 3,92%), боковой стенке МП (n=21; 41,18%), передней стенке МП (n=3; 5,88%), задней стенке МП (n=3; 5,88%), шейке МП (n=2; 3,92%), в устье одного из мочеточников (n=8; 15,69%), поражение более одной локализации наблюдалось в 11 случаях (21,57%) (рис. 3).

Одиночное поражение отмечено в 38 наблюдениях (74,5%), множественное – в 13 (35,2%). Возраст пациентов при одиночном поражении: Me – 69,5 (62; 73), при множественном: Me – 80 (62,5; 81).



Рис. 3. Распределение уротелиальных поражений по локализации в III подгруппе

Fig. 3. Distribution of urothelial lesions by location in subgroup III

При сравнении групп (возраст) с множественным и одиночным поражением с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия: с увеличением возраста множественные поражения встречаются чаще ($U=155,5$; $p=0,048$).

В 42 наблюдениях (82,35%) присутствовала кровь в моче, в остальных наблюдениях ($n=9$; 17,65%) кровь в моче не обнаружена.

По уровню инвазии по классификации TNM в 11 случаях (21,57%) выявлена стадия Ta (папиллярная неинвазивная карцинома), в 40 (78,43%) – T1 стадия (инвазия опухоли в подэпителиальную соединительную ткань). Возраст пациентов со стадией Ta: Me – 69 (59; 70), при стадии T1: Me – 71,5 (63; 74,75) (статистически значимые различия не обнаружены ($p=0,21$)).

При этом размер МНИРМП при стадии Ta: Me – 2 (0,6; 3), а при стадии T1: Me – 1,1 (0,35; 2,57), что, возможно, связано и с меньшим числом наблюдений опухолей Ta стадии.

Степень дифференцировки МНИРМП по классификации ВОЗ 1973 года (G1, G2, G3) распределялась следующим образом: 20 опухолей (39,22%) соответствовали G1 образованиям (высокодифференцированным), 22 случая (43,14%) – G2 (умереннодифференцированным), девять наблюдений (17,65%) – G3 (низкодифференцированным).

Возраст пациентов со степенью дифференцировки МНИРМП G1: Me – 70 (62,75; 73,75), при опухолях G2: Me – 68 (59,75; 80), при опухолях G3: Me – 73 (70,5; 78,0), соответственно.

При сравнении групп со степенью дифференцировки G1 и G2 МНИРМП с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни статистически значимые различия не обнаружены ($p=0,89$), такой же результат получен для групп G1/G3 ($p=0,116$) и G2/G3 ($p=0,174$).

Размер МНИРМП также возрастал при снижении степени дифференцировки. Размер опухолевых образований при степени G1: Me – 0,8 (0,42; 2,87); G2: Me – 0,95 (0,29; 2,57); G3: Me – 1,8 (1,25; 2,8).

При сравнении групп со степенью дифференцировки G1 и G2 с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни статистически значимые различия не обнаружены ($p=0,89$), такой же результат получен для групп G1/G3 ($p=0,216$) и G2/G3 ($p=0,188$).

При использовании классификации степени дифференцировки опухоли ВОЗ 2016 года (low-grade, high-grade) выявлено 20 случаев (39,2%) low-grade образований и 31 поражение (60,78%) high-grade.

Возраст пациентов с low-grade поражениями: Me – 70 (62,75; 73,75), при опухолях high-grade: Me – 71 (62; 80). Размер опухолей с low-grade дифференцировкой: Me – 0,8 (0,42; 2,87), у high-grade поражений: Me – 1,5 (0,5; 2,6).

При сравнении групп с low-grade и high-grade МНИРМП с помощью непараметрического

U-критерия Манна–Уитни статистически значимые различия не обнаружены ($p=0,602$).

IV подгруппа

IV подгруппу составили 34 пациента (26 мужчин и восемь женщин с МИРМП) в возрасте от 44 до 90 лет, Me – 65 (58; 78). Возраст мужчин: Me – 65 (57,5; 76); женщин: Me – 72 (61; 83).

Размер опухолевых поражений у пациентов IV подгруппы не определялся ввиду инвазивного характера роста опухоли, поэтому размер поражения в этой подгруппе не оценивали.

При сравнении возраста в группах по полу с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни статистически значимые различия не выявлены ($p>0,05$).

По локализации МИРМП встречался в треугольнике МП ($n=2$; 5,88%), боковой стенке МП ($n=8$; 23,53%), задней стенке МП ($n=6$; 17,65%), шейке МП ($n=2$; 5,88%), поражение более одной локализации наблюдалось в 16 случаях (47,06%) (рис. 4).

Одиночное поражение при МИРМП наблюдалось в 18 случаях (52,94%), множественное – в 16 (47,06%). Возраст пациентов при одиночном поражении: Me – 65 (59,5; 75,25); при множественном: Me – 69 (56,5; 80). Статистически значимые различия при этом не обнаружены ($p=0,67$).

Во всех наблюдениях (100%) присутствовала кровь в моче.

По уровню инвазии по классификации TNM во всех наблюдениях (100%) установлена стадия T2 (инвазия опухоли в мышечную оболочку МП).

Степень дифференцировки МИРМП по классификации ВОЗ 1973 года распределялась следующим образом: в 14 случаях (41,18%) наблюдалась степень G2, в оставшихся 20 (58,82%) установлена степень G3,

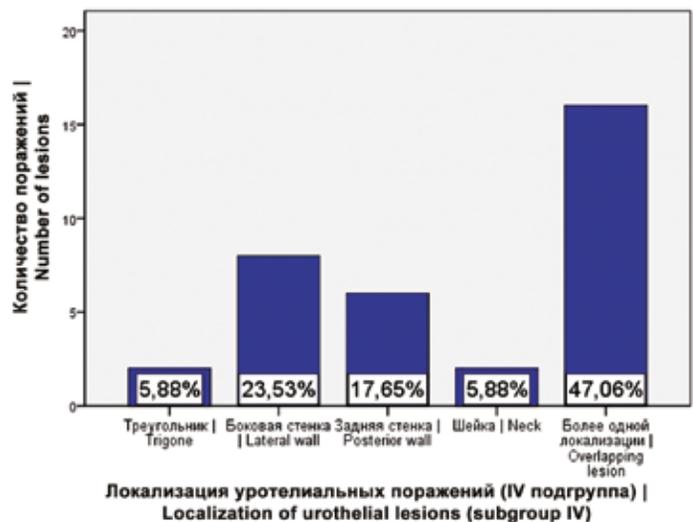


Рис. 4. Распределение уротелиальных поражений по локализации в IV подгруппе

Fig. 4. Distribution of urothelial lesions by location in subgroup IV

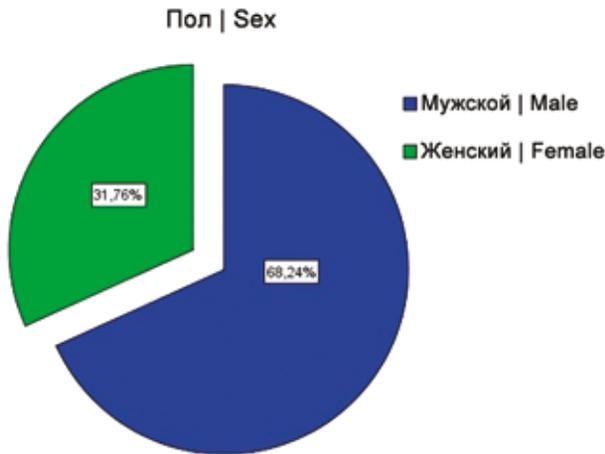


Рис. 5. Распределение пациентов с РМП по полу (в %)

Fig. 5. Distribution of patients with bladder cancer by sex (in %)

опухоли со степенью дифференцировки G1 в IV подгруппе в нашем исследовании не выявлены.

Возраст пациентов со степенью дифференцировки опухоли G2: Me – 77 (65; 80), при опухолях G3: Me – 61 (58; 71).

При сравнении групп (возраст) со степенью дифференцировки G2 и G3 с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни были выявлены статистически значимые различия: у пациентов более молодого возраста встречался менее дифференцированный МИРМП ($U=64$; $p=0,007$).

Все случаи МИРМП (100%) были отнесены к высокой степени злокачественности (high-grade).

Дополнительно объединение III и IV подгрупп пациентов показало, что частота встречаемости РМП у мужчин выше, чем у женщин (58 мужчин против 27 женщин; 68,24 и 31,76%, соответственно) (рис. 5).

Обсуждение

Полученные нами результаты в отношении заболеваемости РМП у пациентов обоего пола соответствуют данным литературы – как в России, так и во всем мире мужчины чаще страдают РМП, чем женщины [1, 21]. Точные причины этого явления пока неясны [22]. Ранее указанную особенность связывали с распространенностью табакокурения в мужской популяции, однако в исследованиях было показано, что риск развития РМП у некурящих мужчин также намного выше, чем у некурящих женщин [23]. Одно из объяснений этой разницы в заболеваемости связано с половыми гормонами и их рецепторами. Эпидемиологическое исследование показало, что женщины в постменопаузе имеют больший риск развития РМП, чем находящиеся в пременопаузе [24]. Экспериментальные работы продемонстрировали, что частота возникновения спонтанного и химически индуцированного РМП значительно выше у самцов крыс, чем у самок [25–27], а лечение самцов крыс с депривацией андрогенов снижает развитие химически индуцированного РМП [25, 26, 28]. Недавние исследова-

ния показывают, что один из генов, связанный с X-хромосомой (*KDM6A*), может иметь большое значение в объяснении причин сниженной заболеваемости в женской популяции [29]. Данный ген имеет свойства онкосупрессора и более выражен у женщин (с хромосомами XX) по сравнению с мужчинами (с хромосомами XY) [29].

Клинические и патоморфологические особенности РМП крайне важны и дают прогностическую информацию о поведении опухоли. Существующие оценочные системы рисков для прогнозирования МНИРМП рассматривают пожилой возраст и мультифокальность поражения как прогностически неблагоприятные в отношении последующего рецидива и прогрессии [12, 30]. Влияние данных факторов на исход заболевания подтверждается в многих научных работах. В частности, S. Naukaas et al. продемонстрировано, что множественное поражение связано с более коротким безрецидивным периодом заболевания [31]. В исследовании R.V. Nerli et al. также показано, что пациенты с множественными low-grade поражениями Ta стадии имеют высокий риск развития рецидивов и прогрессии [32]. Однако нами найдена только одна работа, демонстрирующая связь числа опухолей и возраста пациентов: I. Ozbey et al. установили, что у более молодых пациентов чаще встречались одиночные опухоли мочевого пузыря, чем множественные [33]. При этом стоит отметить, что авторы оценивали данные пациентов моложе 40 лет, пациенты более старшего возраста в исследовании включены не были. В нашей работе установлено, что с увеличением возраста множественные поражения при МНИРМП встречаются чаще. Мы полагаем, что этот факт может еще больше усугубить дальнейший прогноз заболевания. В данной группе пациентов нам видится целесообразным более пристальное внимание к процедуре TUR, а также их длительное последующее наблюдение ввиду крайне высокой вероятности прогрессии и рецидива опухоли.

Согласно результатам научных исследований, прогнозирование течения РМП у пациентов молодого/пожилого возраста порой вызывает большие затруднения, поскольку стандартное определение молодого возраста для пациентов с опухолевыми поражениями мочевого пузыря отсутствует. Часть исследователей считают возрастной медианой отсечения 40 лет [34, 35], в то время как в других работах за пороговое значение принимается отметка в 70 лет [36, 37]. Эпидемиологически, как уже было описано ранее, средний возраст пациентов в России с впервые выявленным РМП составил 65,7 года [1], тогда как в США – 73 года [38], поэтому есть основания предполагать, что для РМП критерием молодого возраста может считаться диапазон от 55 до 65 лет или возраст меньше 70 лет. В нашей работе медиана возраста пациентов в IV подгруппе (МИРМП) со степенью дифференцировки опухоли G2 составила 77 лет (65; 80), а при опухолях G3 – 61 год (58; 71). Китайскими учеными на основании исследования базы

данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) показана корреляция возраста и наличия метастазов в лимфатических узлах: по сравнению с контрольной группой (возраст более 80 лет) у пациентов со стадиями T2 и T4 в возрасте меньше 50 лет чаще определялись метастатически пораженные лимфатические узлы, вероятность была наибольшей в возрастной подгруппе 50–59 лет [39]. Лимфодиссекция является неотъемлемой частью радикальной цистэктомии при МИРМП. Доказано, что разумный подход к лимфодиссекции помогает точно определить патологоанатомическую стадию заболевания и последующее лечение [40]. В ретроспективном исследовании молодые пациенты с радикальной цистэктомией и лимфодиссекцией внутрибрюшных лимфатических узлов демонстрировали лучшую выживаемость, чем пациенты с только радикальной цистэктомией [41]. Другое ретроспективное исследование показало, что прогноз выживаемости в группе с расширенной лимфодиссекцией лучше, чем в группе со стандартной лимфодиссекцией [42]. При этом стоит отметить, что, по данным южнокорейских исследователей, расширенная или сверхрасширенная лимфодиссекция по сравнению со стандартной может не иметь значительного влияния на местный рецидив опухоли, отдаленные метастазы, выживаемость при заболевании и общую выживаемость [43], поэтому вопрос, может ли лимфодиссекция тазовых лимфатических узлов положительно влиять на прогноз заболевания, остается спорным и требует дальнейшего изучения. Учитывая описанные выше данные и полученные нами результаты в группе МИРМП, мы предполагаем, что у пациентов с МИРМП требуется тщательное определение статуса лимфатических узлов, особенно в возрасте ниже среднего.

К моменту написания статьи научные результаты по размеру дисплазии уротелия в литературе отсутствовали, что оставляет перспективы для дальнейшего изучения и сопоставления с прогнозом и исходом заболевания.

Заключение

В ходе нашего исследования зафиксированы следующие положения.

Опухолевые поражения встречаются у мужчин чаще, чем у женщин, что соответствует данным литературы. Требуется дальнейшее изучение гормональных и генетических факторов для определения причин большей заболеваемости лиц мужского пола.

При сравнении размера поражения у мужчин и женщин во II подгруппе (дисплазия) с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни выявлены статистически значимые различия: размер поражений у женщин достоверно больше, чем у мужчин. Полученный нами результат вызван фактором пола, а не возраста, так как возраст мужчин и женщин во II подгруппе не различался. Оценка размера дисплазии при цистоскопии в будущем, возможно, позволит уточнить

влияние данного фактора на прогноз возникновения рака мочевого пузыря у пациентов.

При сравнении групп (возраст) с множественным и одиночным поражением в III подгруппе с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни были выявлены статистически значимые различия. Полученные данные указывают на то, что с увеличением возраста множественные поражения встречаются чаще. Трансуретральная резекция мочевого пузыря у пациентов пожилого возраста должна проводиться максимально тщательно, чтобы не упустить возможные злокачественные и предраковые фокусы. Множественные поражения являются значимым фактором риска рецидива и прогрессии заболевания, поэтому крайне важно пристальное и более длительное последующее наблюдение пациентов.

При сравнении групп (возраст) со степенью дифференцировки G2 и G3 в подгруппе IV с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни были выявлены статистически значимые различия: у пациентов более молодого возраста встречались чаще низкодифференцированные злокачественные опухоли. Данный результат означает, что более молодых пациентов нужно тщательно клинически обследовать после трансуретральной резекции мочевого пузыря, так как у них опухоли имеют более агрессивное течение и вероятность раннего метастазирования крайне высока.

Полученные нами результаты позволили нам сформировать новый взгляд на клинико-морфологические особенности пациентов с реактивными, предраковыми и раковыми поражениями мочевого пузыря.

Сокращения

МП – мочевой пузырь

МИРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

МНИРМП – мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря

РМП – рак мочевого пузыря

ТУР – трансуретральная резекция

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Л.М. Михалева,

А.М. Пшихачев.

Сбор и обработка материалов – В.В. Печникова.

Написание текста – В.В. Печникова.

Редактирование текста – Л.М. Михалева, В.В. Печникова.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – L.M. Mikhaleva, A.M. Pshikhachev.

Collected the data and performed the analysis – V.V. Pechnikova.

Wrote the paper – V.V. Pechnikova.

Edited the manuscript – L.M. Mikhaleva, V.V. Pechnikova.

Литература/References

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского ис-

- следователяского центра радиологии Минздрава России, 2020. 252 с.
- AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 252 p. (In Russ.). Available from: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf (Accessed 22.02.2022)
2. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet*. 2009;374(9685):239–49. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60491-8.
 3. Martin JW, Carballido EM, Ahmed A, Farhan B, Dutta R, Smith C et al. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol*. 2016;14(3):183–91. DOI: 10.1016/j.aju.2016.07.001.
 4. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol*. 2009;22(Suppl. 2):S70–95. DOI: 10.1038/modpathol.2009.1.
 5. Holmång S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: A prospective cohort study. *J Urol*. 1997;157(3):800–3; discussion 804. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)65044-4.
 6. Liu Y, Zheng H, Xu X, Zhang X, Du P, Liang J et al. The invasion depth measurement of bladder cancer using T2-weighted magnetic resonance imaging. *Biomed Eng Online*. 2020;19(1):92. DOI: 10.1186/s12938-020-00834-8.
 7. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W et al. Bladder cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2796–810. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8.
 8. JD Brierley, MK Gospodarowicz, C Wittekind (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed. Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
 9. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*. 2009;56(3):430–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.06.028.
 10. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013;63(2):234–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.07.03.
 11. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, Yuan Y, Liaw J, Durán V et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(8):1529–38. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0059.
 12. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*. 2006;49(3):466–5; discussion 475-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
 13. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: A systematic review. *Eur Urol*. 2011;60(3):493–500. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.045.
 14. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, Montironi R, Cheng L. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol*. 2010;41(2):155–62. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.002.
 15. Shinagare AB, Ramaiya NH, Jagannathan JP, Fennessy FM, Taplin ME, van den Abbeele AD. Metastatic pattern of bladder cancer: correlation with the characteristics of the primary tumor. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(1):117–22. DOI: 10.2214/AJR.10.5036.
 16. Kim TJ, Cho KS, Koo KC. Current status and future perspectives of immunotherapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A comprehensive review. *Cancers*. 2020;12(1):192. DOI: 10.3390/cancers12010192.
 17. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium: an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1074–8. DOI: 10.1097/00000478-200108000-00013.
 18. Wu XR. Urothelial tumorigenesis: A tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(9):713–25. DOI: 10.1038/nrc1697.
 19. McConkey DJ, Lee S, Choi W, Tran M, Majewski T, Lee S et al. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol*. 2010;28(4):429–40. DOI: 10.1016/j.urolonc.2010.04.008.
 20. H Moch, PA Humphrey, TM Ulbright, VE Reuter (eds.). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2016. 400 p.
 21. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
 22. Mikhaleva LM, Pechnikova VV, Pshikhachev AM, Rogov KA, Gusev MA, Patsap OI et al. Bladder Cancer: Update on Risk Factors, Molecular and Ultrastructural Patterns. *Curr Med Chem*. 2021;28(41):8517–33. DOI: 10.2174/0929867328666210309111731.
 23. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737–45. DOI: 10.1001/jama.2011.1142.
 24. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2006;163(3):236–44. DOI: 10.1093/aje/kwj028.
 25. Okajima E, Hiramatsu T, Iriya K, Ijuin M, Matsushima S. Effects of sex hormones on development of urinary bladder tumours in rats induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Urol Res*. 1975;3(2):73–9. DOI: 10.1007/BF00256185.
 26. Miyamoto H, Yang Z, Chen YT, Ishiguro H, Uemura H, Kubota Y et al. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(7):558–68. DOI: 10.1093/jnci/djk113.
 27. Boorman GA. Animal model of human disease: Carcinoma of the ureter and urinary bladder. *Am J Pathol*. 1977;88(1):251–4. PMID: 879270.

28. Imada S, Akaza H, Ami Y, Koiso K, Ideyama Y, Takenaka T. Promoting effects and mechanisms of action of androgen in bladder carcinogenesis in male rats. *Eur Urol.* 1997;31(3):360–4. DOI: 10.1159/000474484.
29. Kaneko S, Li X. X chromosome protects against bladder cancer in females via a *KDM6A*-dependent epigenetic mechanism. *Sci Adv.* 2018;4(6):eaar5598. DOI: 10.1126/sciadv.aar5598.
30. Пшихачев А.М., Михалева Л.М., Гусниев М.А., Печникова В.В., Поляно Н.И., Сорокин Н.И. и др. Клинико-морфологические особенности немышечноинвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания (обзор литературы). *Онкоурология.* 2021;17(1):134–141. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.
Pshikhachev AM, Mikhaleva LM, Gusniev MA, Pechnikova VV, Polyanko NI, Sorokin NI et al. Clinical and morphological features of non-muscle invasive bladder cancer: implications for treatment, prognosis and relapse of the disease (literature review). *Cancer Urology.* 2021;17(1):134–141 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-1-134-141.
31. Haukaas S, Daehlin L, Maartmann-Moe H, Ulvik NM. The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: A single-institutional experience. *BJU Int.* 1999;83(9):957–63. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00078.x.
32. Nerli RB, Ghagane SC, Shankar K, Sanikop AC, Hiremath MB, Dixit NS et al. Low-grade, multiple, Ta non-muscle-invasive bladder tumors: Tumor recurrence and worsening progression. *Indian J Surg Oncol.* 2018;9(2):157–61. DOI: 10.1007/s13193-018-0728-8.
33. Ozbey I, Aksoy Y, Biçgi O, Polat O, Okyar G. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients under 40 years of age. *Int Urol Nephrol.* 1999;31(5):655–9. DOI: 10.1023/a:1007160522033.
34. Nomikos M, Pappas A, Kopaka ME, Tzoulakis S, Volonakis I, Stavrakakis G et al. Urothelial carcinoma of the urinary bladder in young adults: Presentation, clinical behavior and outcome. *Adv Urol.* 2011;2011:480738. DOI: 10.1155/2011/480738.
35. Madrid García FJ, Parra Muntaner L, Rivas Escudero JA, Sánchez Sánchez E, Monsalve Rodríguez M, Gómez Cisneros S et al. Transitional cell bladder carcinoma in patients younger than 40 years of age. *Arch Esp Urol.* 1998;51(10):991–4 (in Spanish). PMID: 9951121.
36. Hempenius L, Slaets JP, Boelens MA, van Asselt DZ, de Bock GH, Wiggers T et al. Inclusion of frail elderly patients in clinical trials: Solutions to the problems. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(1):26–31. DOI: 10.1016/j.jgo.2012.08.004.
37. Basche M, Barón AE, Eckhardt SG, Balducci L, Persky M, Levin A et al. Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract.* 2008;4(4):162–8. DOI: 10.1200/JOP.0842001.
38. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
39. Tian Z, Meng L, Wang X, Diao T, Hu M, Wang M et al. Young age increases the risk of lymph-node metastasis in patients with muscle-invasive bladder urothelial carcinoma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):851. DOI: 10.1186/s12885-020-07354-7.
40. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger NM, Dahm P et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A systematic review. *Eur Urol.* 2014;66(6):1065–77. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.031.
41. Larcher A, Sun M, Schiffmann J, Tian Z, Shariat SF, McCormack M et al. Differential effect on survival of pelvic lymph node dissection at radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3):353–60. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.061.
42. Abol-Enein H, Tilki D, Mosbah A, El-Baz M, Shokeir A, Nabeeh A et al. Does the extent of lymphadenectomy in radical cystectomy for bladder cancer influence disease-free survival? A prospective single-center study. *Eur Urol.* 2011;60(3):572–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.062.
43. Choi SY, You D, Hong B, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Impact of lymph node dissection in radical cystectomy for bladder cancer: How many vs how far? *Surg Oncol.* 2019;30:109–16. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.06.008.

Информация об авторах

Валентина Викторовна Печникова – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына, врач-патологоанатом ГКБ № 31.

Ахмедхан Мухамедович Пшихачев – доктор медицинских наук, врач-уролог ГКБ № 31, старший научный сотрудник МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына, заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31.

Author information

Valentina V. Pechnikova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; Pathologist, City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0001-5896-4556>

Achmedkhan M. Pshikhachev – Dr. Sci. (Med.), Urologist, City Clinical Hospital No. 31; Senior Researcher, Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.
<https://orcid.org/0000-0002-4424-3261>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology; Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>