

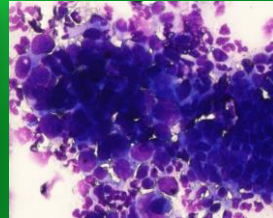
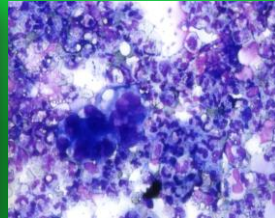
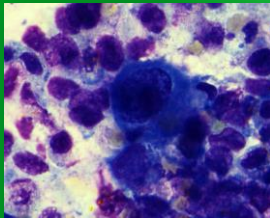


Научно-практическая конференция
«Онкоцитология»
Москва 9-10 ноября 2018 г.

Цитоморфологическая диагностика вторичных опухолевых поражений мочевого пузыря

М.В.Савостикова, Е.С.Федосеева

ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ



**Таблица, суммирующая категории Парижской системы,
вероятность наличия опухоли и ведение пациентов**

Категория	Вероятность злокачественной опухоли	Тактика врача – уролога
Неудовлетворительный/ недиагностический	0-10%	Повторная цитология, цистоскопия через 3 месяца при возрастании клинической симптоматики
Негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (HGUC) Атипичская уротелиальная клетка (AUC)	0-10%	Клиническое наблюдение по необходимости
Подозрение на HGUC	8-35%	Клиническое наблюдение по необходимости Применение доп. тестов
HGUC	50-90%	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия
LGUC	Более 90%	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия, стадирование
LGUC	Около 10%	Необходима биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования
Другие опухоли, первичные и вторичные	Более 90%	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия, стадирование

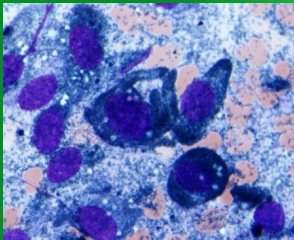
Вторичные новообразования МП:

- менее 10% опухолей МП,
- большая часть - это прямая инвазия из простаты, шейки матки, тела матки или кишечного тракта,
- наиболее частыми метастазами являются метастазы меланомы, рака желудка, молочной железы, почки и легкого.

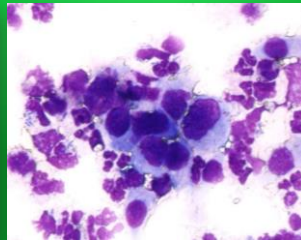


Осадок мочи

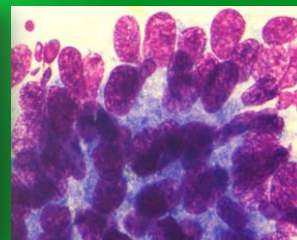
Меланома



Рак простаты



Колоректальный рак



Xiao GQ, Chow J, Unger PD. Metastatic tumors to the urinary bladder. Clinicopathologic study of 11 cases. Int J Surg Pathol. 2012;20:342—8.

Отделение патологии, медицинская школа Маунт Синай, Нью-Йорк, США.

- Авторы изучили клинику и патологию 11 случаев метастатических опухолей мочевого пузыря, которые были собраны из архивов в период с 1995 по 2010 год.
- Наиболее распространенными метастазами были метастазы рака молочной железы.
- Были также представлены некоторые необычные метастазы, в том числе опухоли о которых ранее не сообщалось, а именно: карциноидная и стромальная опухоли тонкой кишки, метастаз рака яичников, гастринома поджелудочной железы и метастаз почечного рака из протоков Беллини.
- Большинство этих пациентов (10/11, 91%) были женщинами.
- У 90% пациентов были признаки гематурии и/или обструкции при мочеиспускании, а также отмечены поражения мочевого пузыря в области треугольника, задней стенки и/или шейки мочевого пузыря.
- Семь из 11 пациентов имели метастазы в другие органы, кроме мочевого пузыря. Большинство пациентов (4/7, 57%) умерли в течение 1 года после диагностики метастазов в мочевой пузырь.
- Метастазы необходимо отличать от первичного новообразования мочевого пузыря. Морфология и клиническая корреляция, дополненные ИЦХ и ИГХ исследованиями, имеют решающее значение для правильного диагноза.

В 2016-2017гг. было проведено 763 цитологических исследования мочи и смывов с МП 222 пациентам. Из них у 151 в анамнезе был уротелиальный рак (рак мочевого пузыря, рак мочеточника, рак лоханки почки). Остальным 71 пациенту с ЗНО другого генеза (почечноклеточный рак, рак шейки матки, рак кишки и др.) цитологические исследования мочи и смывов с МП проводились в связи с подозрением на метастатическое поражение или прорастание опухоли стенки МП. В эту группу также входили 9 пациентов с ПМЗН.

В анамнезе:	Количество пациентов
Уротелиальный рак (РМП, РЛП, РМ)	151
Почечноклеточный рак	18
Рак шейки матки	12
Рак кишки	11
ПМЗН	9
Рак простаты	7
Рак яичников	2
Рак молочной железы	2
Рак желудка	2
Внеорганный тазовая опухоль	2
Ангиосаркома почки	1
Лейомиосаркома мочевого пузыря	1
Меланома влагалища	1
Саркома брюшной стенки	1
Рак тела матки	1
Рак щитовидной железы	1
Всего	222

71

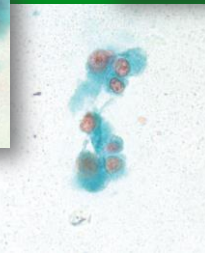
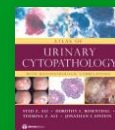
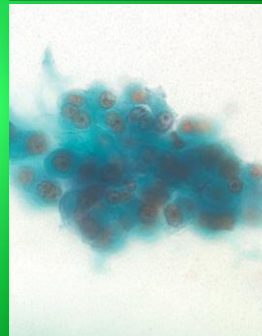
Почечно-клеточный рак.

- В действительности, метастазы ПКР в мочевой пузырь крайне редки.
- Большая часть описанных метастазов – это светлоклеточные карциномы, поэтому важно дифференцировать метастазы ПКР от светло-клеточного варианта уротелиальной карциномы.

Цитоморфологические признаки почечно-клеточного рака.

- Опухолевые клетки с вакуолизированной большой цитоплазмой,
- гранулярным хроматином,
- выраженными ядрышками,
- нередко с железистоподобными структурами.
- Описаны случаи многоядерных клеток.

Renal cell carcinoma, exfoliation in voided urine. (Papanicolaou stain, medium power).



Renal cell carcinoma, exfoliation in voided urine. (Papanicolaou stain, high power).

В анамнезе:	Количество пациентов	
Уротелиальный рак (РМП, РЛП, РМ)	151	
Почечноклеточный рак	18/36 иссл.	
Рак шейки матки	12	71
Рак кишки	11	
ПМЗН	9	
Рак простаты	7	
Рак яичников	2	
Рак молочной железы	2	
Рак желудка	2	
Внеорганный тазовая опухоль	2	
Ангиосаркома почки	1	
Лейомиосаркома мочевого пузыря	1	
Меланома влагалища	1	
Саркома брюшной стенки	1	
Рак тела матки	1	
Рак щитовидной железы	1	
Всего	222	

В анамнезе	Количество пациентов/исслед.	Цитологическое заключение о наличии клеток рака в моче и смывах с МП	Гематурия, отмеченная в цитопрепаратах (иссл./%)	Гистологическое заключение	Гистологическое заключение о наличии инвазии или метастаза в МП
ПКР	18/36	0	8/22	Светлоклеточный вариант ПКР (n=18)	0

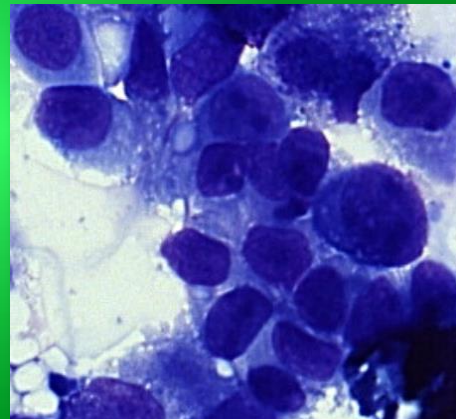
Пациент И, 1955г.р.

Анамнез: опухоль правой и левой почки.

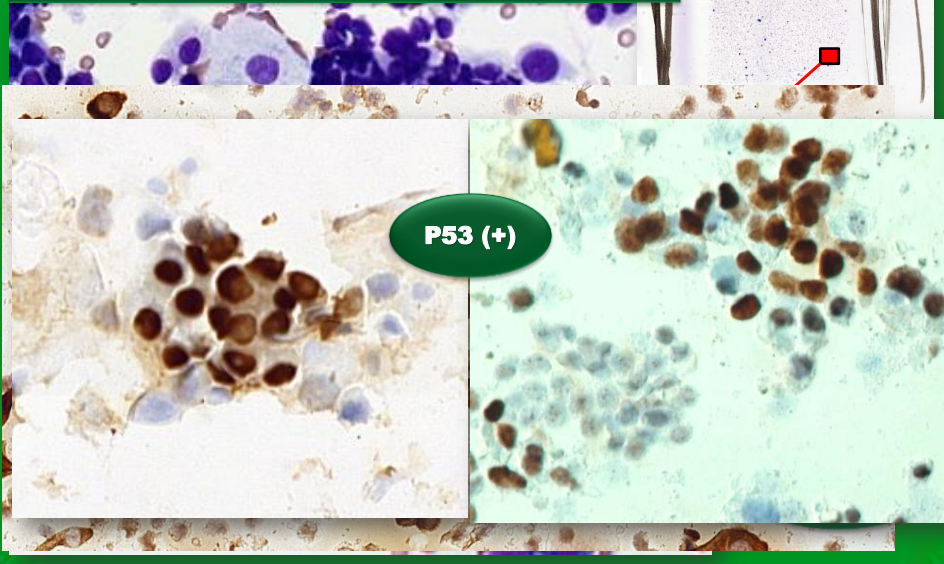
Материал исследования: 80 мл мочи, соломенно-желтая, осадок скудный.

Цитологическое исследование
15.08.2016: в полученном материале найденные изменения соответствуют уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности HGUC (код: 8120/3В).

Среди клеток плоского эпителия определяются отдельные клетки и группы клеток опухоли.



Гистологическое исследование ПМСР: 25.08.2016г.
Светлоклеточный ПКР G2 почки с права., в лоханке
левой почки уротелиальной рак высокой степени
злокачественности HGUC (код: 8120/3В).



В анамнезе:	Количество пациентов	
Уротелиальный рак (РМП, РЛП, РМ)	151	
Почечноклеточный рак	18	
Рак шейки матки	12/27 иссл.	
Рак кишки	11	
ПМЗН	9	
Рак простаты	7	
Рак яичников	2	
Рак молочной железы	2	
Рак желудка	2	
Внеорганный тазовая опухоль	2	
Ангиосаркома почки	1	
Лейомиосаркома мочевого пузыря	1	
Меланома влагалища	1	
Саркома брюшной стенки	1	
Рак тела матки	1	
Рак щитовидной железы	1	
Всего	222	71

В анамнезе:	Количество пациентов/исслед.	Цитологическое заключение о наличии клеток рака в моче и смывах с МП	Гистологическое заключение	Гистологическое заключение о наличии инвазии или метастаза в МП
Рак шейки матки	12/27	1	Плоскоклеточный рак шейки матки (n=11), Аденокарцинома эндоцервикального типа (n=1).	1

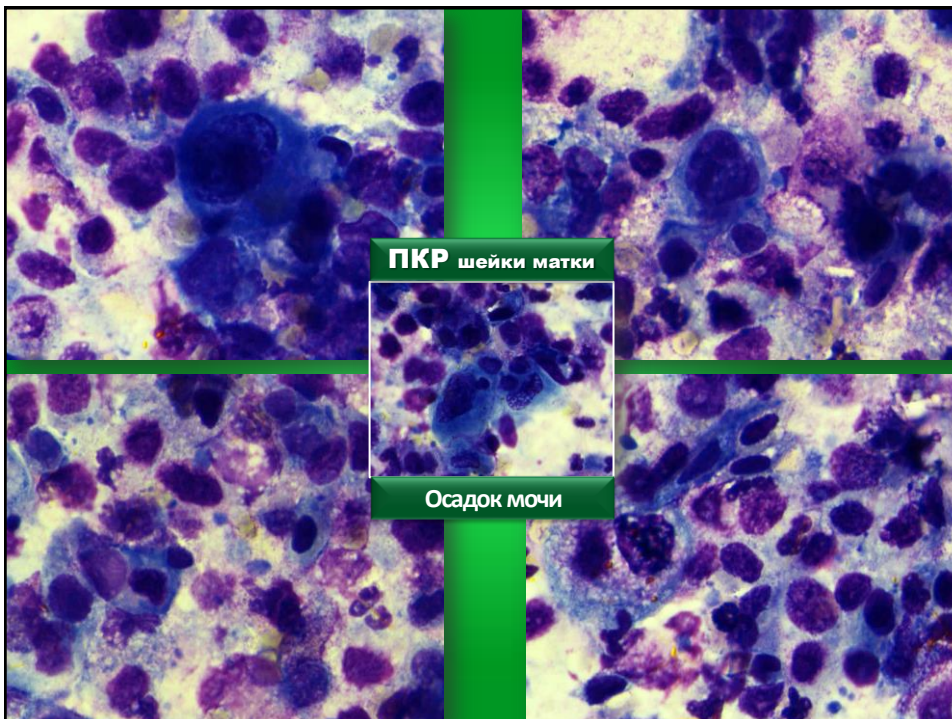
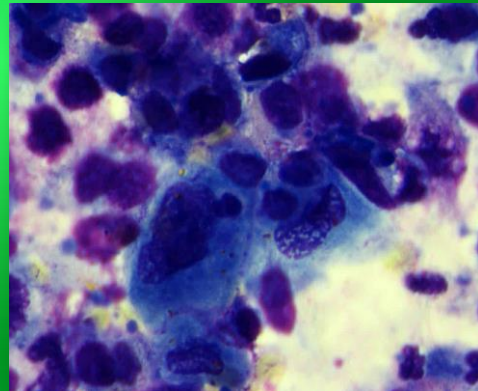
Пациентка И, 1960г.р.

Анамнез: рак шейки матки IVст, в процессе ХТ, жалобы на гематурию. Инвазия в мочевой пузырь?

Цистоскопия: отек слизистой МП.

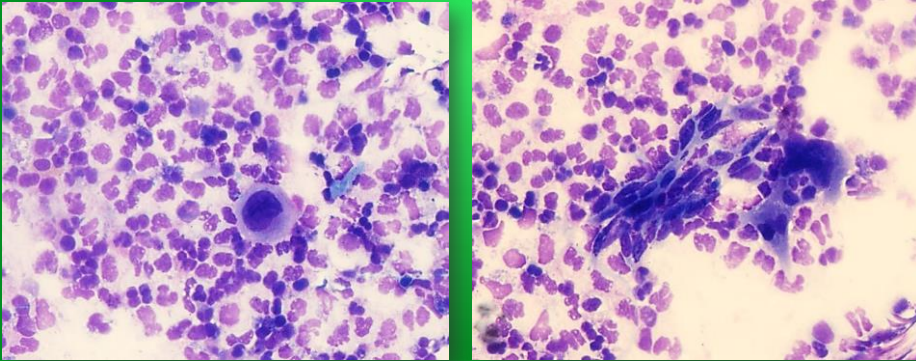
Материал исследования: 80 мл мочи, соломенно-желтая, мутная, осадок обильный.

Цитологическое исследование
19.05.2017: в полученном материале на фоне элементов воспаления определяются клетки плоскоклеточного ороговевающего рака.



Плоскоклеточный рак. Высоко- и умеренно дифференцированные карциномы имеют характерную цитоморфологическую картину и хорошо диагностируются в цитологических препаратах, а вот неороговевающий ПКР требует дифференциации с уротелиальным раком ВСЗ и низкодифференцированной АК. Цитоморфология плоскоклеточного рака мочевого пузыря идентична плоскоклеточному раку других локализаций.

Плоскоклеточный рак МП



Осадок мочи

ПКР МП

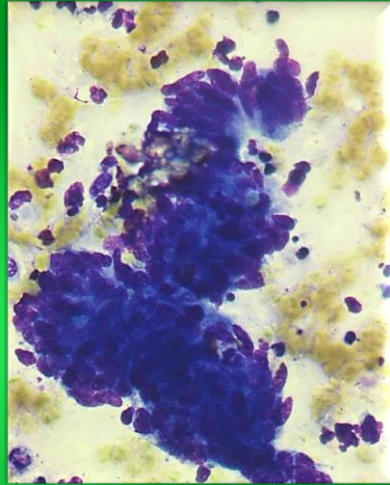
Дифдиагноз включает:

- лейкоплакию,
- плоскоклеточную метаплазию,
- уротелиальную карциному с плоскоклеточной дифференцировкой и
- вторичное вовлечение мочевого пузыря при прямом распространении из подлежащих органов, особенно из шейки матки.

Осадок мочи

Аденокарцинома МП

- третья по распространенности из первичных ЗНО уринарного тракта (0,5-2,5%),
- составляет менее 2% случаев всего РМП.
- Первичные АК обнаруживаются реже, чем метастатические, как правило, происходят из верхнего отдела уринарного тракта.
- Первичная АК МП проявляется в двух основных формах, это кишечного типа, которая более частая, и перстневидноклеточного типа, которая очень редкая.
- Дифдиагноз первичной АК МП включает нефрогенную метаплазию, аденому, мюллеровскую опухоль, эндометриоз и так далее, реактивные дегенеративные почечно-тубулярные клетки и метастазирующие карциномы.



Колоректальный рак

Смыв с МП

Bardales RH, Pitman MB, Stanley MW, Korourian S, Suhrland MJ. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. *Cancer*. 1998;34:335–43.

Первичные и вторичные АК МП редки, но изучение цитоморфологии отдельных типов этих новообразований может способствовать их выявлению в цитологических образцах мочи.

МЕТОДЫ: рассмотрены 46 образцов мочи (19 свободно выпущенной, 19 катетеризованной и 8 промывных вод с мочевого пузыря) у 41 пациента с подтвержденной биопсией :

- первичных АК МП (N = 11),
- метастатических АК (N = 35):
из простаты (N = 17),
толстой кишки (N = 10),
молочной железы (N = 3),
почки (N = 3)
матки (N = 1).
- Опухоль неизвестного происхождения (N = 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Цитологические диагнозы ЗНО – 33%, не уточненные АК – 28%, АК определенного типа были даны в 39% случаев. У АК толстой кишки были описаны столбчатые клетки, грубый хроматин и некроз. Синцитиальные и ацинарные структуры, круглые или овальные ядра, везикулярный хроматин и четкие нуклеолы были найдены в АК простаты. Эти особенности позволили поставить конкретный диагноз в 90% случаев АК толстой кишки и в 41% случаев АК предстательной железы. Цитологическое исследование не привело к диагностике злокачественных новообразований в 18% случаев первичной аденокарциномы.

В анамнезе:	Количество пациентов	
Уротелиальный рак (РМП, РЛП, РМ)	151	
Почечноклеточный рак	18	71
Рак шейки матки	12	
Рак кишки	11/27	
ПМЗН	9	
Рак простаты	7	
Рак яичников	2	
Рак молочной железы	2	
Рак желудка	2	
Внеорганный тазовая опухоль	2	
Ангиосаркома почки	1	
Лейомиосаркома мочевого пузыря	1	
Меланома влагаллица	1	
Саркома брюшной стенки	1	
Рак тела матки	1	
Рак щитовидной железы	1	
Всего	222	

Аденокарцинома кишечного типа

Цитоморфология аналогична колоректальной аденокарциноме.

Характеризуется:

кластерами **колончатых клеток** с злокачественно выглядящими ядрами и вакуолизированной цитоплазмой.

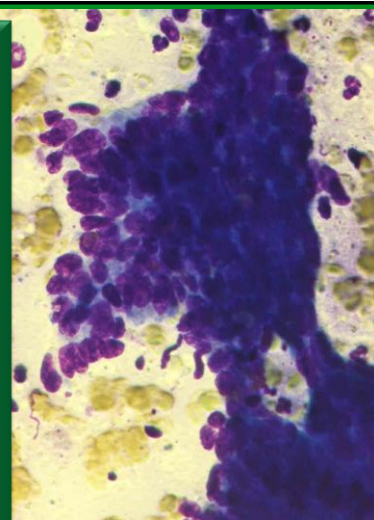
Ядра плеоморфные, с неправильными мембранами, грубым темным хроматином и выраженными ядрышками.

Цитоплазма содержит муцин.

Фон может быть представлен слизью и элементами некроза.

Дифдиагноз исключает смешанную уротелиальную АК, почечноклеточный рак, другие метастатические АК.

Отличить первичную АК МП от вторичного поражения карциномой кишечного происхождения невозможно, основываясь только на материале цитологии. Муцинсодержащие клетки могут появляться даже при доброкачественных состояниях, таких как железистый цистит.



Смыв с МП

АК кишечного типа

В анамнезе:	Количество пациентов/исслед.	Цитологическое заключение о наличии клеток рака в моче и смывах с МП	Гистологическое заключение	Гистологическое заключение о наличии инвазии или метастаза в МП
Рак кишки	11/27	3	Колоректальный рак (n=11)	4

Пациентка Я., 1948г.р.

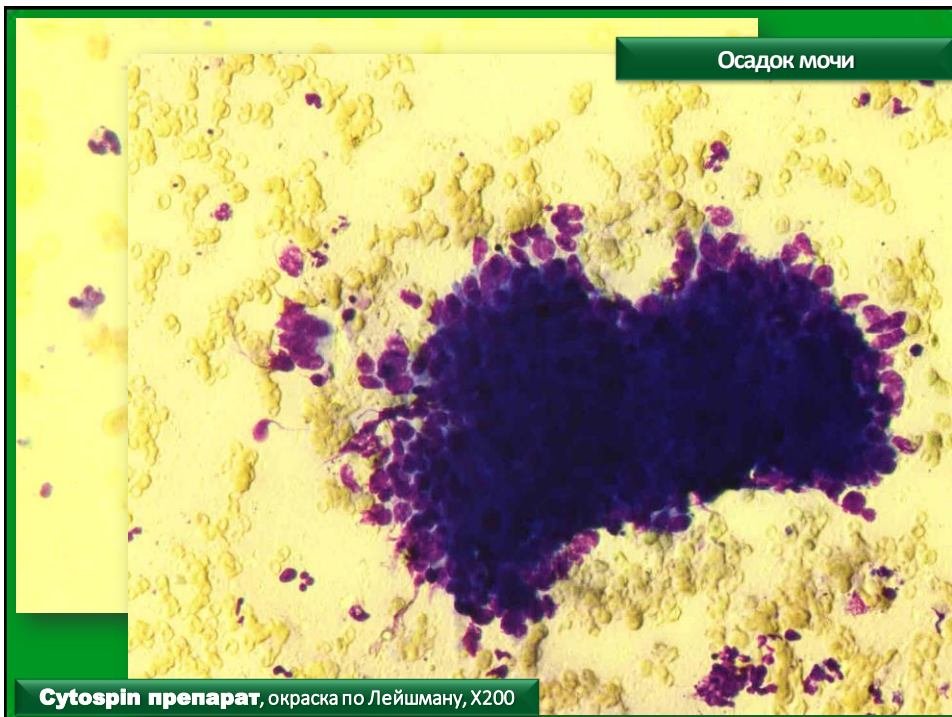
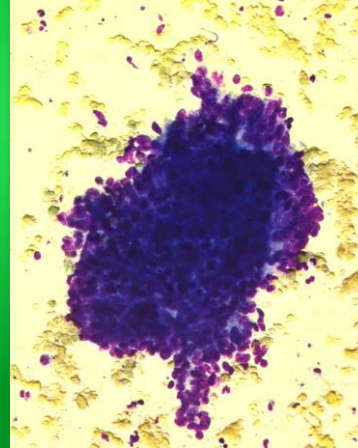
Анамнез: рак сигмовидной кишки с метастазами в печень, легкие, жалобы на гематурию. Инвазия в мочевой пузырь?

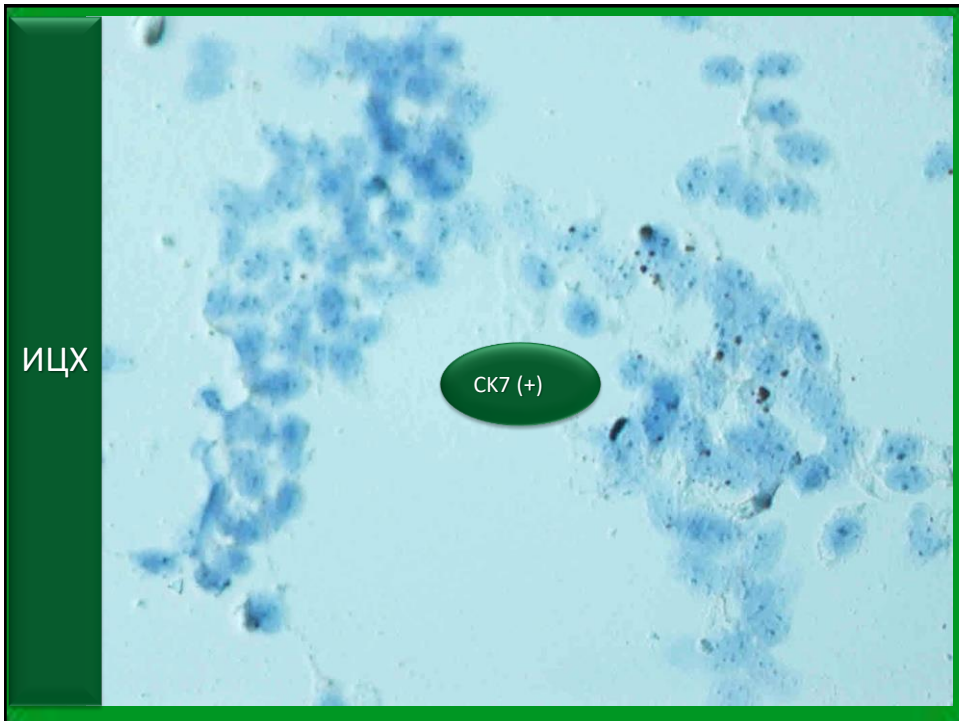
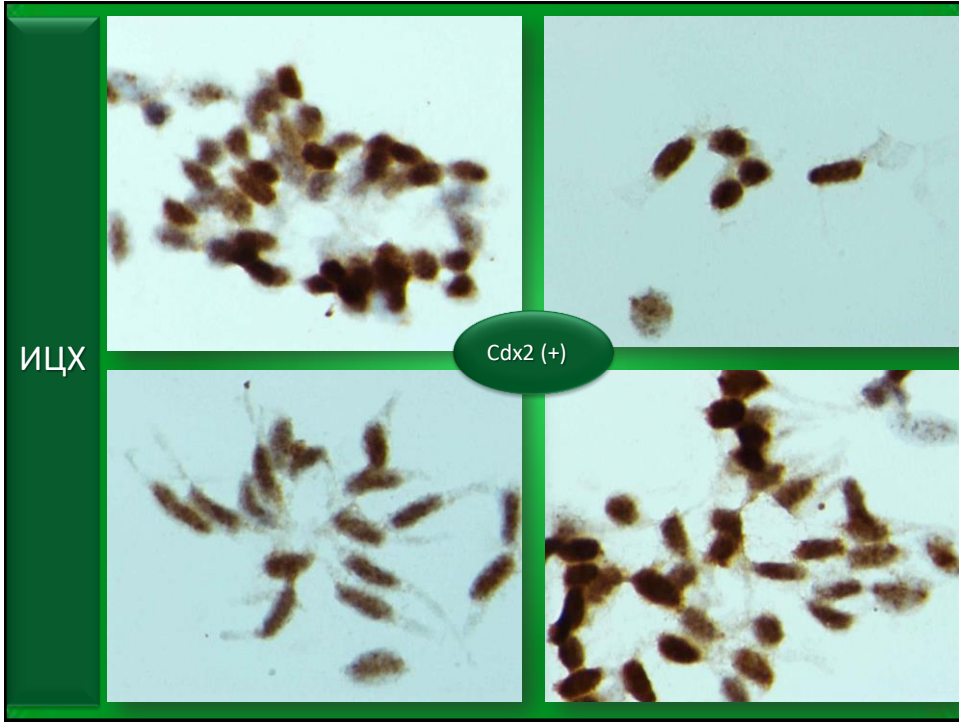
1. Цитологическое исследование 14.03.16 : АУС.

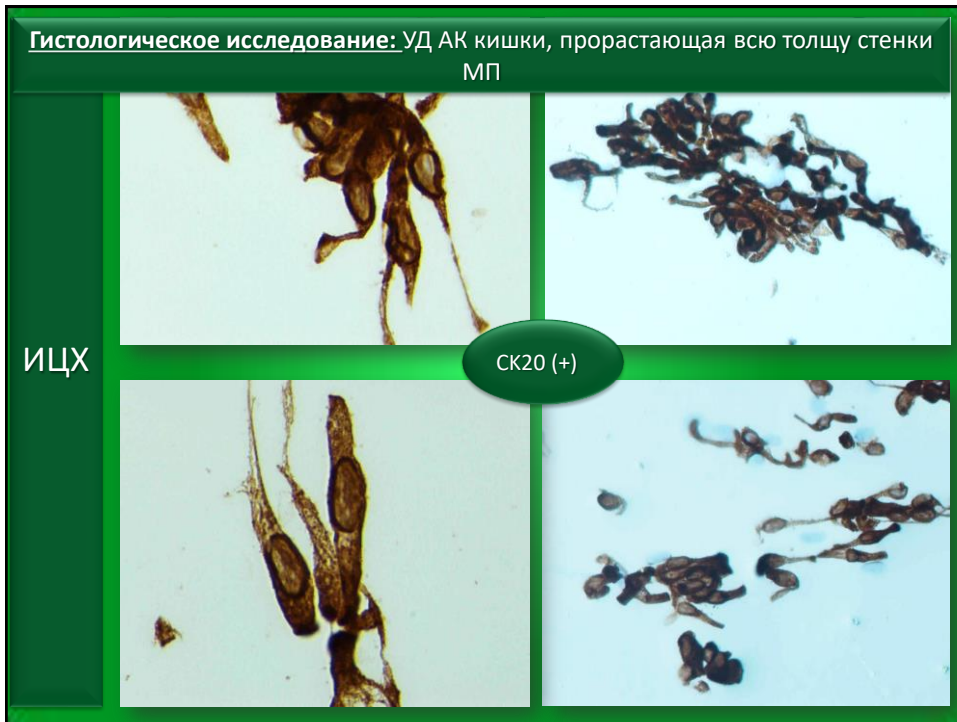
2. Цитологическое исследование 15.03.16 : NHGUC.

Материал исследования: 110 мочи, соломенно-желтая, мутная, осадок обильный.

3. Цитологическое исследование 16.03.16: в 1 из 13 cytospin-препаратов среди лейкоцитов, эритроцитов отмечены единичные комплексы клеток рака, вероятнее всего, метастатической аденокарциномы (код:8140/6).







В анамнезе:	Количество пациентов/исслед.	Цитологическое заключение о наличии клеток рака в моче и смывах с МП	Гистологическое заключение	Гистологическое заключение о наличии инвазии или метастаза в МП
Рак кишки	11/27	3	Колоректальный рак (n=11)	4

Пациент Л., 1961г.р.

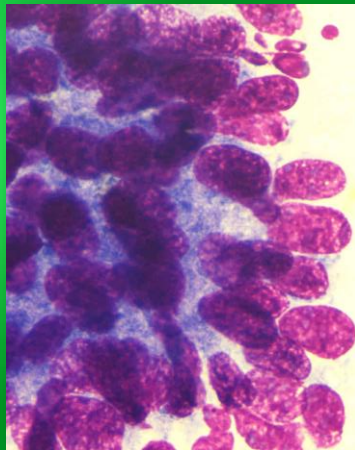
Анамнез: рак прямой кишки с метастазами в печень, жалобы на гематурию.

1. Цитологическое исследование 11.09.16: АУС.

2. Цитологическое исследование 12.09.16: АУС.

Материал исследования: 100 мочи, соломенно-желтая, мутная, осадок скудный.

3. Цитологическое исследование 13.09.16: В полученном материале найденные изменения трудно дифференцировать между код: (8120/3В) уротелиальной карциномой low grade и опухолью с низким злокачественным потенциалом.

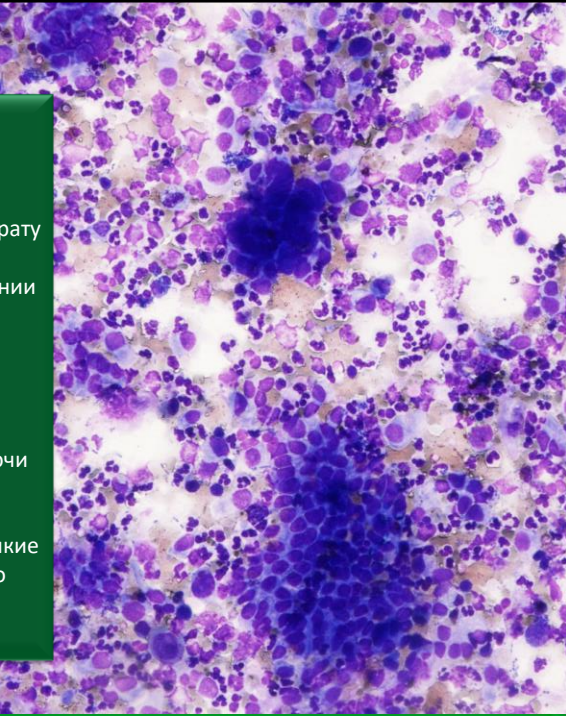


В анамнезе:	Количество пациентов	
Уротелиальный рак (РМП, РЛП, РМ)	151	
Почечноклеточный рак	18	71
Рак шейки матки	12	
Рак кишки	11	
ПМЗН	9	
Рак простаты	7/14	
Рак яичников	2	
Рак молочной железы	2	
Рак желудка	2	
Внеорганный тазовая опухоль	2	
Ангиосаркома почки	1	
Лейомиосаркома мочевого пузыря	1	
Меланома влагалища	1	
Саркома брюшной стенки	1	
Рак тела матки	1	
Рак щитовидной железы	1	
Всего	222	

Осадок мочи

Рак простаты

- Карцинома простаты очень редко впервые диагностируются по препарату мочи и, к сожалению, во время первичной диагностики при появлении клеток рака в моче заболевание является уже запущенным, хотя простатический массаж может усиливать выпадение опухолевых клеток.
- Цитологические исследование мочи не является достоверным для диагностики рака простаты. В цитологическом мазке имеются мелкие кластеры или железки относительно мономорфных клеток.

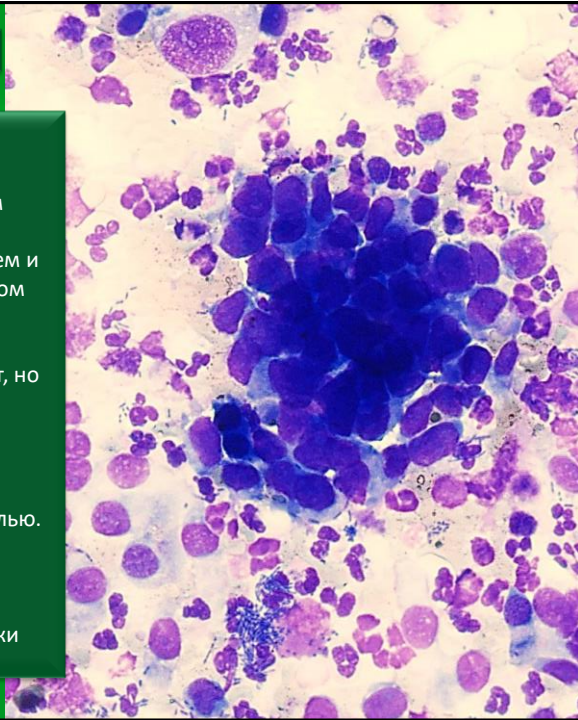


Осадок мочи**Рак простаты**

Клетки маленькие, округлые или овальные, с увеличенным круглым ядром, большим ядерно-цитоплазматическим соотношением и умеренно выраженным количеством цитоплазмы.

Ядерная мембрана неправильная, гиперхромия хроматина варьирует, но обычно минимальная.

Крупные и в редких случаях множественные неправильные ядрышки являются наиболее выраженной цитологической деталью. High grade простатические аденокарциномы чаще эксфолиатируют клетки, и клетки имеют более выраженные признаки злокачественности.

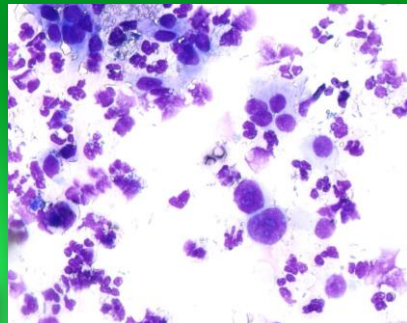
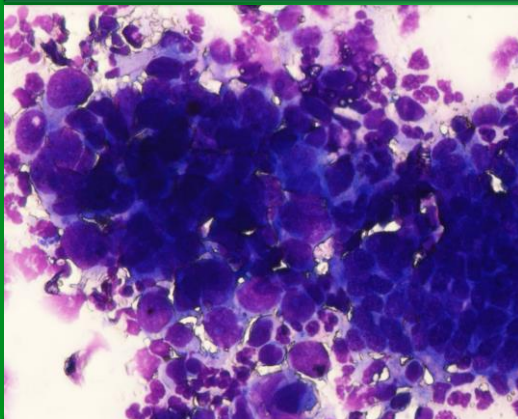
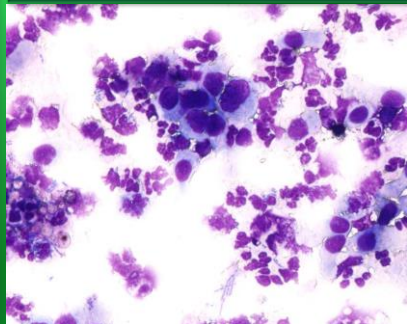



Пациент. 1950г.р.

Анамнез: В 1993г-операция по поводу хондросаркомы плеча справа. В 2017г новообразование простаты.

Исследуемый материал: 100 мл мочи бесцветной, немного мутной, осадок скудный.

Cytospin препарат, окраска по Лейшману, X200

**Осадок мочи**



Цитологическое исследование №2017/3510-02.03.2017 (моча):

В полученном материале на фоне выраженного воспаления клетки уротелия с пролиферацией, определяются группы клеток карциномы с признаками железистой дифференцировки. Согласно Парижской классификации категория «Другие опухоли, первичные и вторичные». Для определения первичного или метастатического поражения рекомендуется ИЦХ исследование.

Гистологическое исследование №6635/2017-02.03.17г.

В1,2,3,6 сегментах предстательной железы определяются разрастания мелкоацинарной аденокарциномы (3+3=6 по Глисону) с признаками периневральной инвазии(2) с врастанием в капсулу железы (2,6), с признаками инвазии в основание семенных пузырьков и мочевого пузыря.

В анамнезе:	Количество пациентов	
Уротелиальный рак (РМП, РЛП, РМ)	151	71
Почечноклеточный рак	18	
Рак шейки матки	12	
Рак кишки	11	
ПМЭН	9	
Рак простаты	7	
Рак яичников	2/2	
Рак молочной железы	2	
Рак желудка	2	
Внеорганный тазовая опухоль	2	
Ангиосаркома почки	1	
Лейомиосаркома мочевого пузыря	1	
Меланома влагалища	1	
Саркома брюшной стенки	1	
Рак тела матки	1	
Рак щитовидной железы	1	
Всего	222	

Овариальные опухоли также могут быть диагностированы по уринарной цитологии. Эти опухоли обычно имеют высокую степень злокачественности и могут быть трудно отличимы от уротелиальной карциномы ВСЗ.

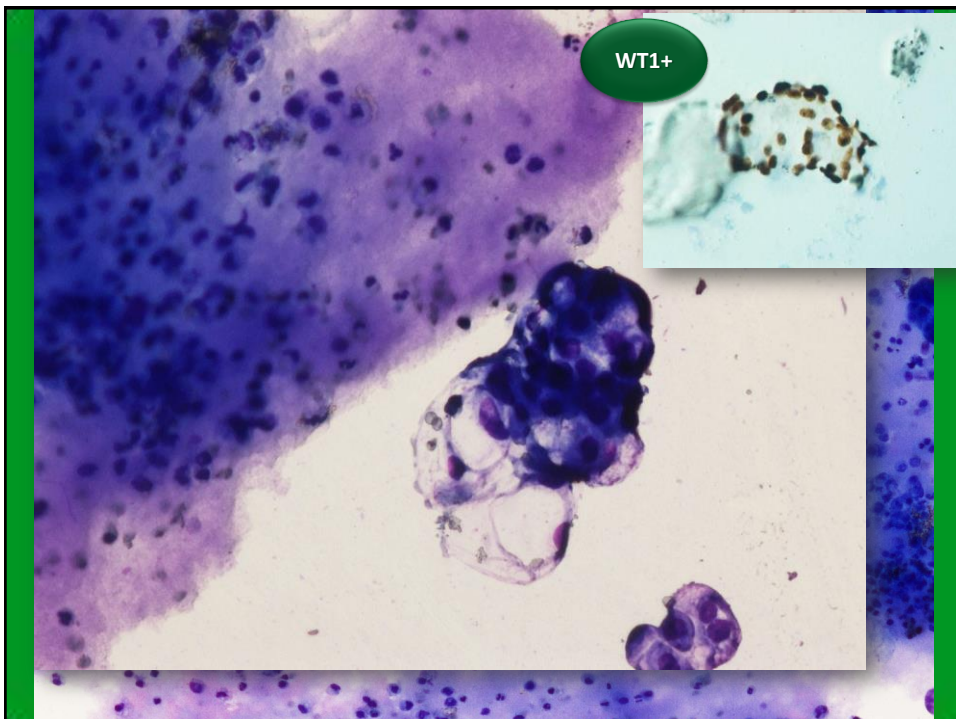
В анамнезе:	Количество пациент/иссл.	Цитологическое заключение о наличии клеток рака в моче и смывах с МП	Гистологическое заключение	Гистологическое заключение о наличии инвазии или метастаза в МП
Рак яичников	2/2	1	Серозный рак HG (n=2)	1

Пациентка С., 1956г.р.

Анамнез: серозный рак яичников IIIст. После комбинированного лечения в 2014году. Рецидив заболевания, подозрение на инвазию в МП.

Материал исследования: смыв с МП – 80 мл бесцветной прозрачной жидкости.

Цитологическое исследование 25.09.17: В полученном материале найденные изменения соответствуют аденокарциноме, вероятнее всего, метастатической (код: (8010/3).

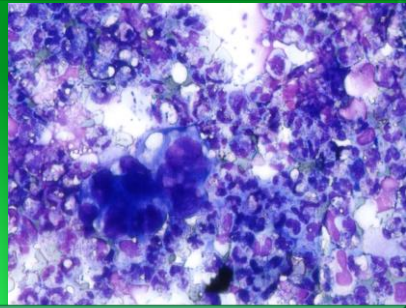


Пациентка С, 1954г.р.

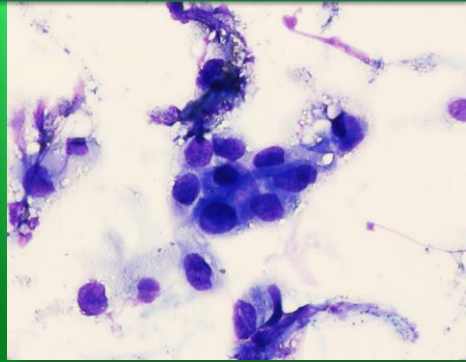
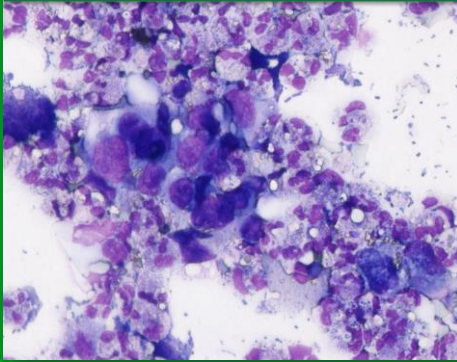
Анамнез: эндометриодная АК тела матки
IVст с прорастанием в МП.

Материал исследования: 60 мл мочи,
мутной с примесью крови.

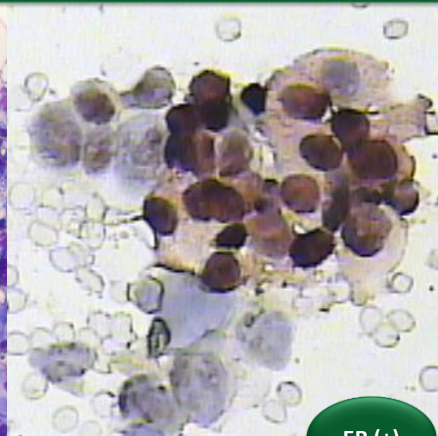
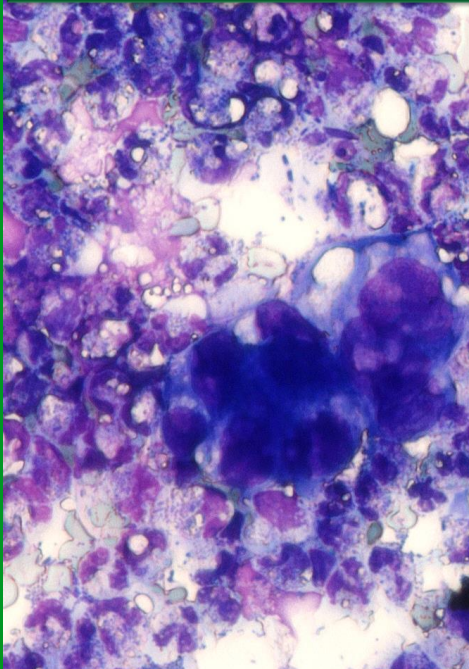
Осадок мочи



Cytospin препарат, окраска по Лейшману, X200



Cytospin препарат, окраска по Лейшману, X200

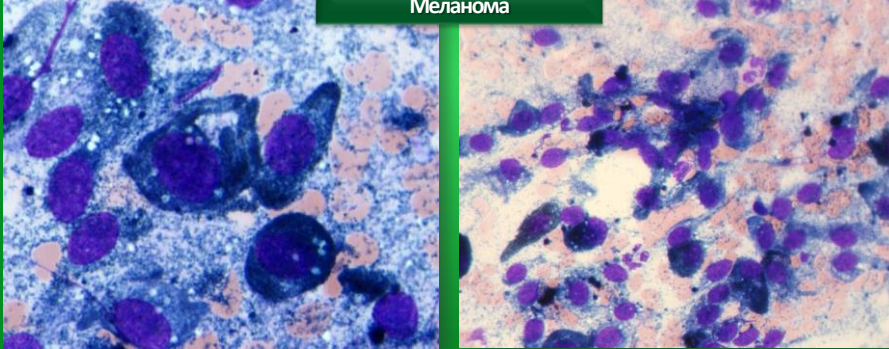


ER (+)

Меланома

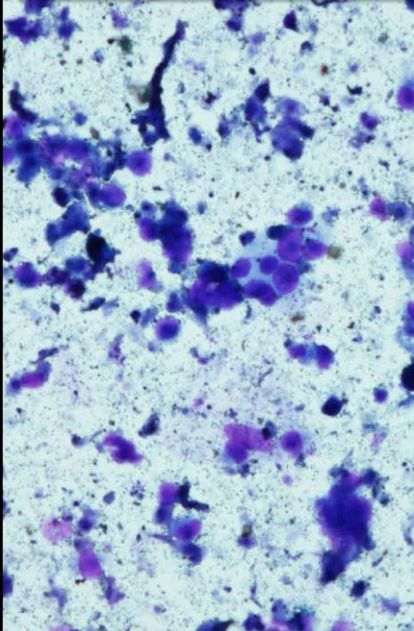
- Первичная меланома в МП встречается крайне редко, чаще это метастатические поражения.
- Как злокачественная меланома, так и доброкачественный меланоз могут давать меланурию.
- Цитологические характеристики типичные, как и для других локализаций .

Меланома



Осадок мочи

Khalbuss WE, Hossain M, Elhosseiny A. Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology: a case report. Acta Cytol. 2001;45:631—5.

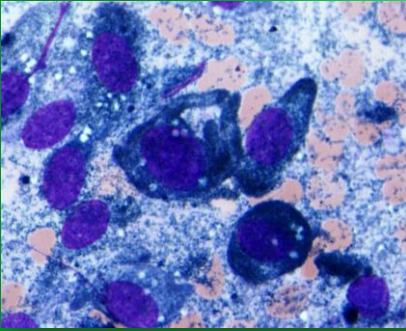


Клиническое наблюдение :

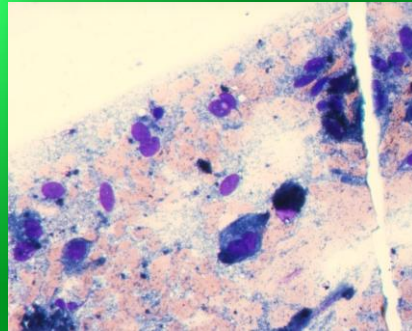
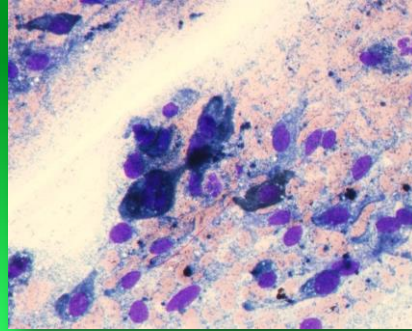
- 82-летняя женщина с макрогематурией и дизурией.
- Цитология мочи выявила злокачественные клетки, некоторые из которых проявляли пигмент меланина в цитоплазме, а также многочисленные макрофаги, содержащие меланин.
- Цистоскопия выявила темное, пигментированное полиповидное образование на шейке мочевого пузыря.
- Биопсия подтвердила диагноз.
- **Заключение:** первичная меланома мочевого пузыря. Встречается редко!
- Диагноз можно поставить при цитологическом исследовании свободно выпущенной мочи, если при тщательном исследовании злокачественных клеток выявляется пигмент цитоплазматического меланина.

Пациентка С, 1968г.р.
Анамнез: меланома влагилица с
 прорастанием в МП.
Материал исследования: 80 мл
 мочи, мутной с примесью крови.

Cytospin препарат,
 окраска по Лейшману, X200 ; 400

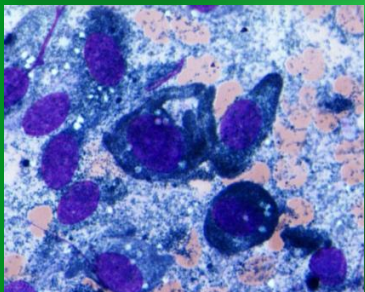


Осадок мочи

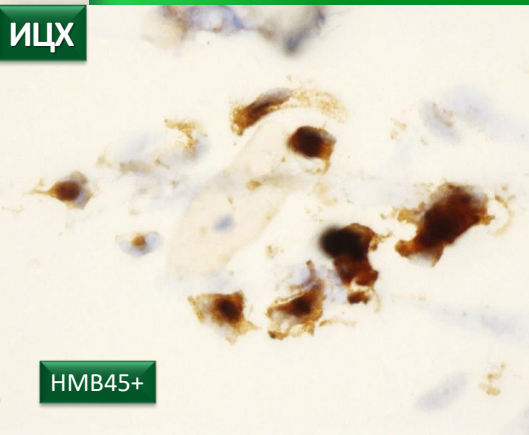


Мелан А+

ИЦХ



HMB45+



Осадок мочи

В анамнезе:	Количество пациентов	Цитологическое заключение о наличие клеток рака в моче и смывах с МП	Гистологическое заключение о наличие инвазии или метастаза в МП
Почечноклеточный рак	18	0	0
Рак шейки матки	12	1	1
Рак кишки	11	3	4
ПМЗН	9	1	1
Рак простаты	7	1	1
Рак яичников	2	1	1
Рак молочной железы	2	0	0
Рак желудка	2	1	1
Внеорганный тазовая опухоль	2	0	0
Ангисаркома почки	1	0	0
Лейомиосаркома МП	1	0	0
Меланома влагаллица	1	1	1
Саркома брюшной стенки	1	0	0
Рак тела матки	1	1	1
Рак щитовидной железы	1	0	0
Всего	71	10	11

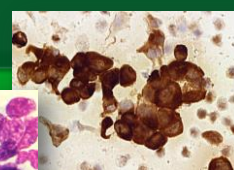
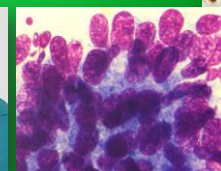
Заключение

Цитологический метод исследования при вторичных поражениях мочевого пузыря показал высокие результаты

- ✓ чувствительность 91,7%,
- ✓ специфичность 100%,

что во многом обусловлено тремя составляющими:

- Правильной преаналитикой
- Клиническими данными
- Дополнительными ИЦХ исследованиями!



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

