

Инвазивный рак мочевого пузыря. Варианты и типы

Н.А.Горбань, к.м.н.
ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ,

4 октября 2019 г.



Инвазивный уротелиальный рак

- **Определение.** Инфильтрирующая уротелиальная карцинома – наиболее частая злокачественная опухоль мочевого тракта, характеризующаяся склонностью к дивергентной дифференцировке. Определяющий гистологический критерий – инвазия за пределы базальной мембраны.
- Подавляющее большинство – опухоли высокой степени злокачественности.



Инвазивный уротелиальный рак



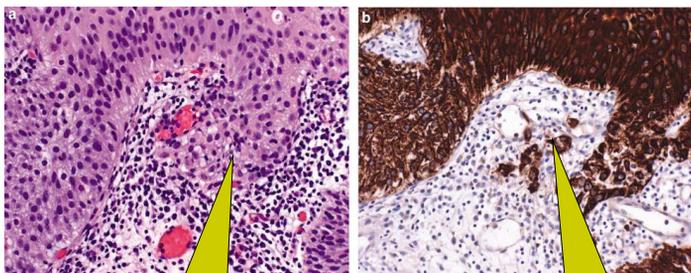
- Опухоли, пенетрирующие базальную мембрану и инвазирующие собственную пластинку слизистой оболочки (lamina propria) и глубже составляют меньшую часть всех опухолей мочевого пузыря.
- Инвазия – от единичных опухолевых клеток или их мелких кластеров в поверхностную lamina propria до выраженной инфильтрации всех слоев и соседних органов.

Инвазия в собственную пластинку слизистой оболочки, pT1



- Гнезда, кластеры или единичные опухолевые клетки в собственной пластинке
- Часто сопровождается с десмопластической или воспалительной реакцией стромы
- Может помочь ИГХ-исследование с CK7, особенно при выраженной стромальной или воспалительной реакции
- Гнезда инвазивной опухоли в собственной пластинке могут симулировать сосудистую инвазию из-за ретракционного артефакта. Сосудистая инвазия редка при T1 и должна быть доказана при помощи ИГХ (CD31, CD34, D2-40).

Микроинвазия в lamina propria, pT1a



Пальцевидная инвазия

Микрофокус инвазии, выявляемый при ИГХ (СК7)

Подстадии T1



- Подстадии определяют относительно muscularis mucosae и венозного синуса:
 - T1a – инвазия без вовлечения muscularis mucosae
 - T1b – с вовлечением muscularis mucosae, но выше венозного сплетения
 - T1c – ниже венозного сплетения.
- Muscularis mucosae выявляется в 15-85% материала ТУР, но в 6% цистэктомий ее не находят. В таком случае за суррогатный маркер принимают крупные сосуды в собственной пластинке. Крайне сложно субстадирование опухолей, локализованных в треугольнике.
- Второй вариант: T1a – глубина инвазии до 1,5мм, T1b – более 1,5мм
- Третий вариант – менее 1 поля зрения микроскопа на большом увеличении и более 1 поля зрения.

Прогностическое значение глубины инвазии



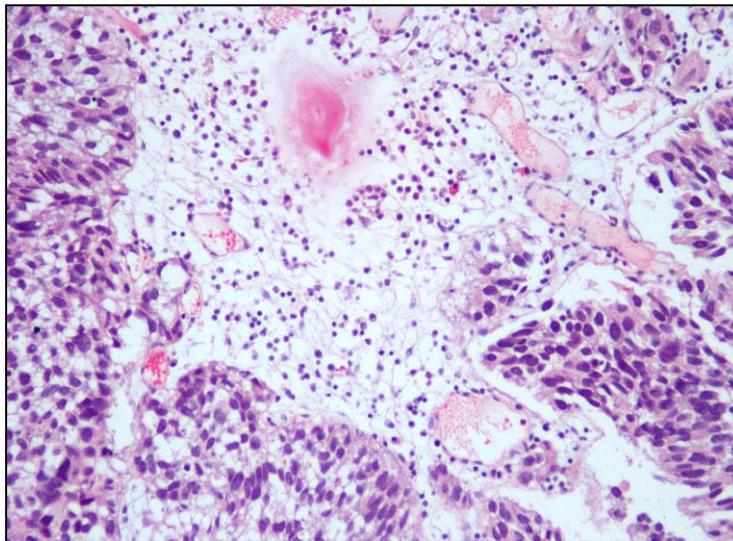
- 5-летняя выживаемость:
 - T1a и T1b –75%.
 - T1c – 11%
- Прогрессия:
 - pT1a и pT1b –36% и 58%
- Смерть от болезни
 - pT1a и pT1b –23% и 46%

Микроинвазивная карцинома pTm



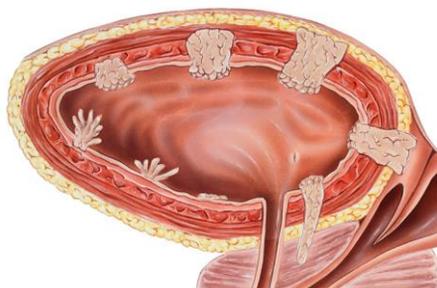
- Опухоль, инвазирующая собственную пластинку на глубину до 5мм (George Farrow, 1976)
- Опухоль, инвазирующая собственную пластинку на глубину до 2мм (McKenney et al)
- Состоит из не более 20 инвазивных клеток (Lopez-Beltran et al)
- Клиническое значение этой категории оспаривается

Инвазия в lamina propria

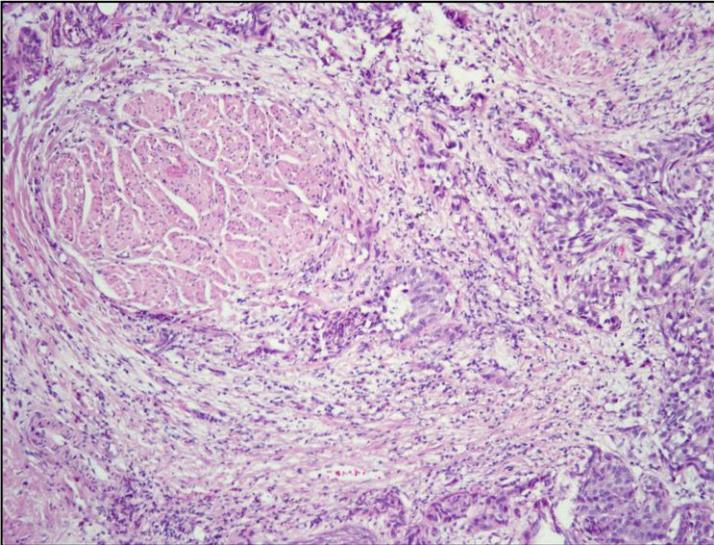


Стадии T2-T4

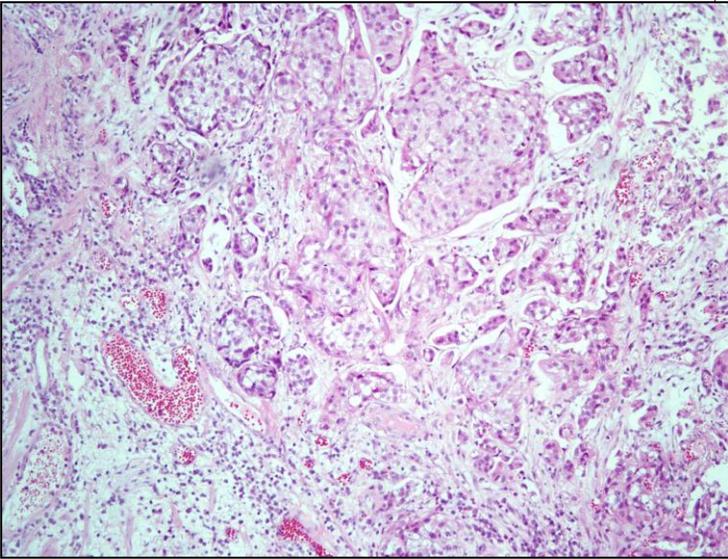
- T2 - опухолевая инвазия мышечного слоя
- T2a - опухолевая инвазия поверхностного мышечного слоя (внутренняя половина)
- T2b - опухолевая инвазия глубокого мышечного слоя (наружная половина)
- T3 - опухоль распространяется на паравезикальную клетчатку
- T3a - микроскопически
- T3b - макроскопически (экстравезикальный конгломерат)
- T4 - Опухоль распространяется на любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку
- T4a - опухолевая инвазия предстательной железы или матки, или влагалища
- T4b - опухолевая инвазия стенки таза или брюшной стенки



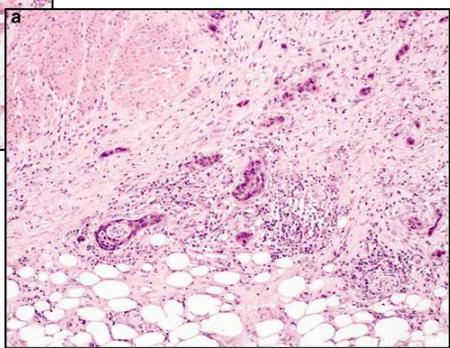
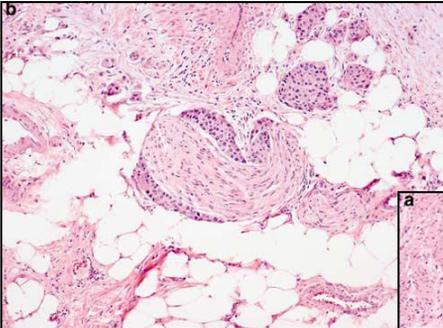
Инвазия в мышечный слой



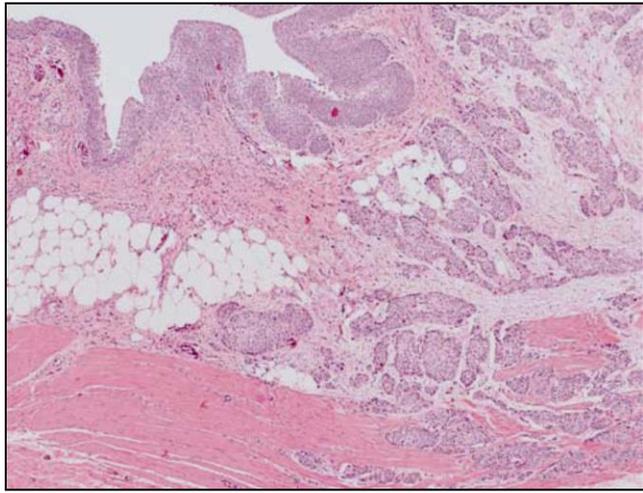
Ретракционные артефакты при инвазивном уротелиальном раке



Т3а стадия



Жировая ткань в собственной пластинке слизистой





- Материал после ТУР должен быть доставлен в лабораторию в отдельных маркированных контейнерах:
- Опухоль
- Основание опухоли
- Края основания

Морфологическое заключение по материалу ТУР



- Папиллярное или плоское поражение
- Степень злокачественности
- Наличие или отсутствие мышечного слоя
- Наличие и глубина инвазии
- Наличие сопутствующей карциномы in situ
- Наличие ангиолимфатической инвазии

Морфологическое заключение после радикальной цистэктомии

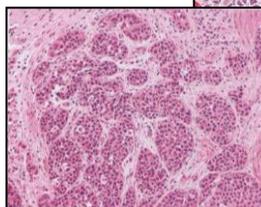
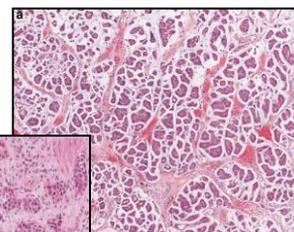
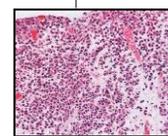


- Количество и размер опухолей, их анатомическая локализация
- Наличие изъязвления
- Вариант опухоли
- Степень злокачественности
- Наличие и глубина инвазии
- Наличие сопутствующей карциномы in situ
- Наличие ангиолимфатической и периневральной инвазии
- Состояние краев резекции мочеточников и уретры
- При распространенной стадии состояние перипельвических мягкотканых краев
- Терапевтический эффект (после предоперационного лечения)
- Исследованы все удаленный лимфатические узлы, общее количество и количество пораженных лимфатических узлов

Инфильтрирующий уротелиальный рак, ВОЗ 2016



- Гнездный, включая группогнездный
- Микрокистозный
- Микропапиллярный уротелиальный рак
- Лимфоэпителиомоподобный уротелиальный рак
- Плазмацитоидный/перстневидноклеточный/диффузный
- Саркоматоидный уротелиальный рак
- Гигантоклеточный уротелиальный рак
- Низкодифференцированный рак
- **Богатый липидами**
- **Светлоклеточный**
- Исчезли
 - Лимфомоподобный
 - С плоскоклеточной и железистой дифференцировкой как варианты



Варианты дифференцировки уротелиального рака



- **Уротелиальный рак с плоскоклеточной дифференцировкой.**
 - Это уротелиальный рак с полями кератинизации или формированием межклеточных мостиков.
 - 21% раков МП и 44% рака лоханки.
 - Предлагают включать % плоскоклеточной дифференцировки в ответ.
 - Клиническая картина, прогноз и лечение аналогичны обычному уротелиальному раку, может быть менее благоприятный ответ на ЛТ и ХТ
- **Уротелиальный рак с железистой дифференцировкой.**
 - Имеет худший прогноз.
 - Дифдиагноз
 - Урачальная карцинома
 - Вторичный колоректальный рак
 - Протоковый рак простаты

Варианты дифференцировки уротелиального рака



- **С синцитиотрофобластическими гигантскими клетками**
 - Необычная форма дивергентной дифференцировки уротелиального рака, характеризующаяся наличием человеческого хорионического гонадотропина в синцитиотрофобластических гигантских многоядерных клетках или с наличием компонента хориокарциномы.
 - В клинике следует отметить повышенный уровень ХГЧ в сыворотке и в моче, в некоторых случаях гинекомастия.
 - Прогноз хуже, чем при обычном уротелиальном раке высокой степени злокачественности. В большинстве случаев выживаемость менее 1 года. Лечение – цистэктомия и комбинированная ХТ.

Уротелиальный рак с рабдоидной дифференцировкой



- Необычный вариант, характеризующийся выраженными рабдоидными признаками
- Имеет агрессивное клиническое течение и плохой исход.
- Клиника неспецифична.
- Крупные и округлые или овальные клетки с обильной цитоплазмой, содержащей эозинофильное тело, эксцентрично расположенное везикулярное ядро с ядрышками (рабдоидные клетки). Эозинофильные цитоплазматические включения состоят из промежуточных филаментов. Большинство случаев сочетается с обычным уротелиальным раком.
- Рабдоидные клетки могут располагаться отдельно, кластерами или крупными пластами. Может быть в сочетании с CIS.
- Иммунофенотип цитокератины +, виментин +, десмин+

Молекулярные подтипы уротелиального рака



● Базальные опухоли

- CK5/6+
- CD44+
- CK20-

● Люминальные опухоли

- CK5/6-
- CD44-
- CK20+

- Базальный подтип характеризуется p63 активацией, плоскоклеточной дифференцировкой, CK5/6 позитивностью, EGFR и CD44 экспрессией и отсутствием CK20. Lindgren и др первые описали худший прогноз, связанный с экспрессией генов профиля кератинизации/плоскоклеточного фенотипа. Этот подтип клинически агрессивный, но потенциально чувствительный к неоадьювантной химиотерапии.
- Люминальный подтип обогащен для активации мутаций FGFR3, путь активации рецепторов эстрогенов и ERBB2 и PRARγ экспрессии (потенциальные цели для терапии).
- Третий подтип, характеризующийся экспрессией гена TP53 дикого типа.
- Эти три подтипа ассоциированы с разной чувствительностью к MVAC химиотерапии. Опухоли люминального и базального подтипов с экспрессией TP53 дикого типа также показывают резистентность к химиотерапии

Микропапиллярный вариант уротелиального рака

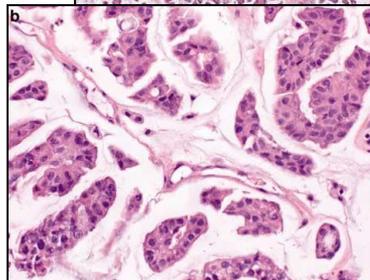
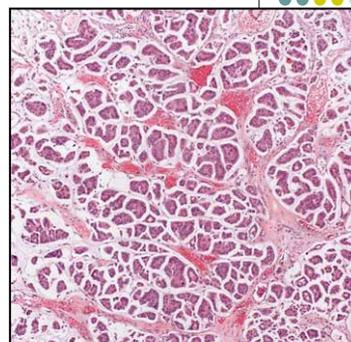


- Описан в 1994 г. Сейчас документировано около 70 случаев. Составляет 1-6% всех инвазивных уротелиальных раков. Преобладают мужчины.
- Это агрессивный вариант опухоли. Почти у всех пациентов распространенный рак на момент диагностики. По сравнению с обычным раком специфическая выживаемость значительно хуже.
- Наличие даже небольшого количества микропапиллярного компонента отражается на выживаемости и исходе заболевания.
- Радикальная цистэктомия показана даже при pT1 стадии.
- ЛТ, БЦЖ И ХТ, используемые для обычного уротелиального рака, неэффективны.

Микропапиллярный вариант уротелиального рака



- В артефициальных микрокистах небольшие сосочковые структуры с наличием или без фиброваскулярной основы.
- Опухолевые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим индексом, могут быть видны ядрышки, митотические фигуры.
- Часта лимфоваскулярная инвазия.
- Связь с обычным уротелиальным раком и карциномой in situ.



Гнездный вариант уротелиального рака



- Впервые этот редкий вид уротелиальной карциномы был описан Stern в 1979 как опухоль мочевого пузыря, состоящая из пролиферативных доброкачественных гнезд фон Брунна.
- Термин «гнездный вариант» был впервые предложен Murphy и Deana в 1992г.
- 70% пациентов погибает через 4 – 40 месяцев после установки диагноза, несмотря на проводимое лечение.
- Наиболее оптимальным методом лечения для стадии pT1 и pT2 является цистэктомия в наиболее ранние сроки. Адьювантная химио- и лучевая терапия не показали значимого эффекта в большинстве приведенных исследований.

Гнездный вариант

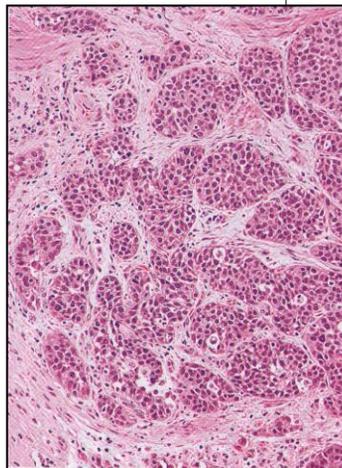


- Эти опухоли характеризуются большим количеством мелких, плотно расположенных и плохо отграниченных, сливающихся и неправильных гнезд из униформных уротелиальных клеток, инфильтрирующих lamina propria и напоминающих гнезда фон Брунна, часто инфильтрирующие мышечный слой. Могут быть мелкие тубулярные структуры и микрокисты.
- Поверхностный эпителий может быть нормальным, без изменений. Клетки, составляющие опухоль без выраженной атипии, они умеренно полиморфны, слегка увеличено ядерно-цитоплазматическое соотношение, иногда встречаются ядрышки.

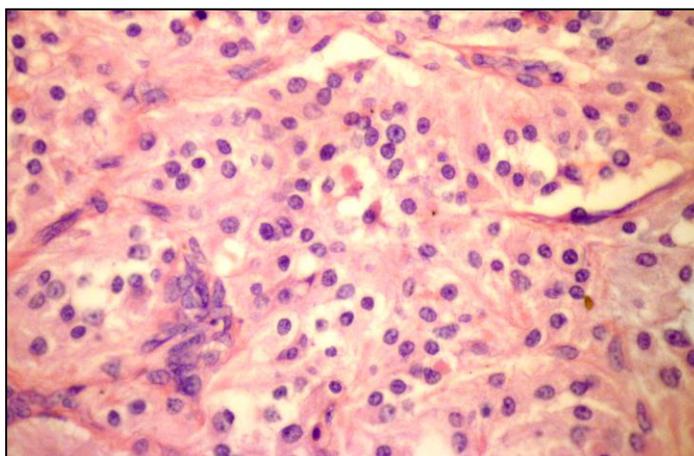
Гнездный вариант



- Цитологическая атипия не может служить параметром оценки процесса, только инвазия в собственную пластинку и мышечный слой может быть достоверным признаком злокачественности, исключая доброкачественность процесса.
- Проллиферативный индекс может быть использован как диагностический критерий при разграничении гнездного варианта и доброкачественных процессов, при которых уровень Ki-67 не более 10%.



Гнездный вариант уротелиального рака



Микрокистозный вариант



- Встречается очень редко, описано всего около 20 случаев.
 - Факторы риска - курение, анилиновые красители и ароматические амины, использование анальгетиков, инфекция мочевого тракта и ХМ.
 - Потенциально более агрессивный вариант.
- Некоторые авторы считают, что 25% опухоли должны состоять из микрокист.
- Кисты от нескольких мм до 2 см, могут быть пустые, содержать некротический детрит, зернистый эозинофильный материал или муцин. Выстилка кист из опухолевых уротелиальных клеток.
- Стенка кисты может быть кальцифицирована.
- Часто сочетается с обычным уротелиальным раком.

Лимфоэпителиоподобный вариант



- Недифференцированный рак мочевого пузыря с выраженной лимфоцитарной стромой и морфологически напоминающий недифференцированный назофарингеальный рак.
 - Преобладают мужчины. Средний возраст 70 лет. Диагностика обычно на T2-T3 стадии.
 - Лечение: ТУР, адьюватная ХТ или радикальная цистэктомия с ХТ основанной на цисплатине и ЛТ.
 - Предположение что этот вариант лучше отвечает на системную терапию не оправдалось.
- В вышележащем уротелии может быть дисплазия или cis.
- Опухоль может быть чистой (100%) преобладать более 50% или быть фокальной (<50%).

Липоидноклеточный вариант

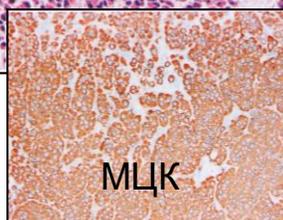
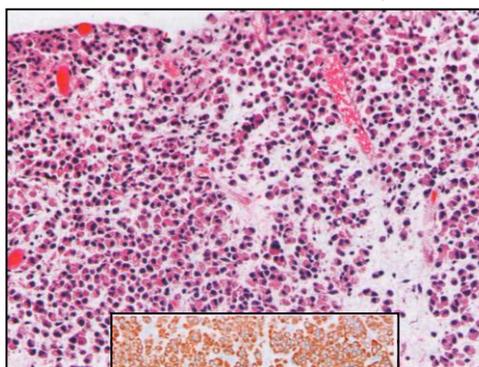
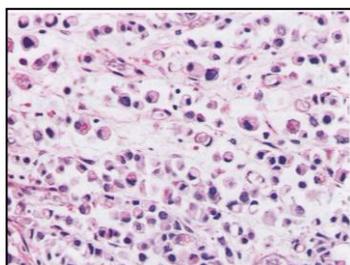


- Редкий вариант, характеризуется наличием липобластоподобных эпителиальных опухолевых клеток. Описано несколько случаев.
- Агрессивная опухоль связана с высокой стадией и высокой степенью злокачественности всегда в сочетании с обычным уротелиальным раком. Чистого варианта не описано.

Плазмоцитоидный вариант



- Встречается редко, описано около 20 случаев.
- Очень похож на плазмацитому.
- Помогает иммуногистохимическое исследование и наличие карциномы *in situ* покровного уротелия.

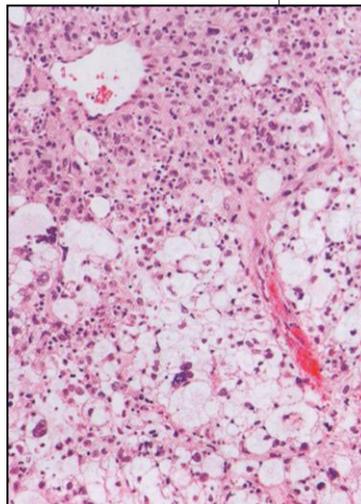


Светлоклеточный вариант (богатый гликогеном)



- Уротелиальный рак из светлых клеток, цитоплазма которых богата гликогеном.
- Средний возраст - 53 года, преобладают женщины.
- Обычно нет альвеолярного или гнездного характера роста, что отличает от светлоклеточной

Клиническая картина, лечение и прогноз как обычного уротериального рака



Варианты уротелиального рака



- **Гигантоклеточный уротелиальный рак**
 - Высококлеточная опухоль из плеоморфных гигантских клеток, похожа на гигантоклеточную опухоль легкого. Прогноз плохой.
 - Нужно отличать от карциномы с трофобластической дифференцировкой и остеокласто-подобной карциномы.
- **Саркоматоидный рак**
 - Бифазная злокачественная опухоль с морфологическими и иммуногистохимическими признаками эпителиальной и мезенхимальной дифференцировки
 - Агрессивная опухоль. Лечение как уротелиального рака высокой степени злокачественности
- **Подобный на гигантоклеточную опухоль кости**
 - Высоко злокачественная опухоль. На момент диагностики распространенный процесс
 - Преобладают мужчины, 7 десятилетия
 - Могут выделяться с мочой фрагменты опухоли

Другие опухоли мочевого пузыря

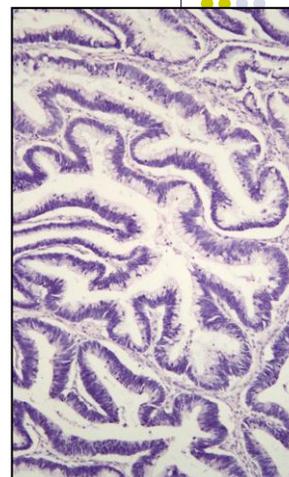


- **Мелкоклеточный рак**
 - Высокозлокачественная нейроэндокринная опухоль.
 - Часто сочетается с обычным уротелиальным раком, аденокарциномой или плоскоклеточным раком мочевого пузыря. Характерно широкое метастазирование. Эта опухоль высокопрогрессивна, с плохим прогнозом. Часто на момент диагностики имеются отдалённые метастазы.
 - Лечение: платинсодержащие препараты.
 - Присутствие даже мелких фокусов мелкоклеточного рака является плохим прогностическим фактором.
 - ИГХ: Синаптофизин, хромогранин, CD56 и NSE позитивны, CK7 часто позитивен, возможна экспрессия TTF-1.

Другие опухоли мочевого пузыря



- **Крупноклеточный недифференцированный рак**
- **Виллезная аденома**
- **Аденокарцинома**
 - От 0,5 до 2 % злокачественных опухолей мочевого пузыря. Преобладают мужчины. Выше частота аденокарциномы связана с экстрофией и нефункционирующим мочевым пузырём. Наиболее частый синдром – гематурия, дизурия и мукозурия.
 - Прогноз плохой, зависит от стадии. Лечение хирургическое, химиотерапия и лучевая терапия зависят от стадии опухолевого процесса.
 - Злокачественная опухоль, происходящая из уротелия, демонстрирующая гистологически чистый железистый фенотип.
 - Неспецифицированная аденокарцинома
 - Муцинозная: скопление мелких клеток или отдельные опухолевые клетки, плавающие в озёрах слизи (муцина).
 - Энтерическая: напоминает аденокарциному толстой кишки.
 - Перстневидноклеточная.



Новые группы карцином

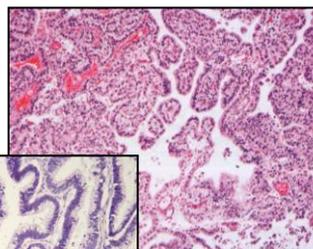
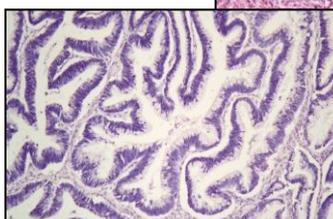


• Урахальные

- Некистозные
 - Энтерическая (интестинальная)
 - Муцинозная
 - Перстневидноклеточная
 - Аденокарцинома NOS
 - смешанная
- Кистозные
 - Муцинозная кистозная опухоль низкого злокачественного потенциала
 - Муцинозная цистаденокарцинома

• Опухоли Мюллера типа

- Светлоклеточная карцинома
- Эндометриоидная аденокарцинома



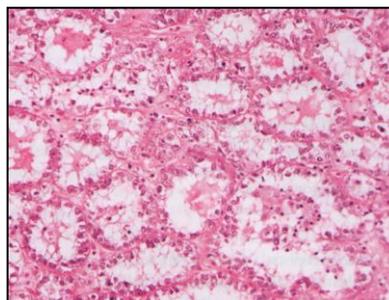
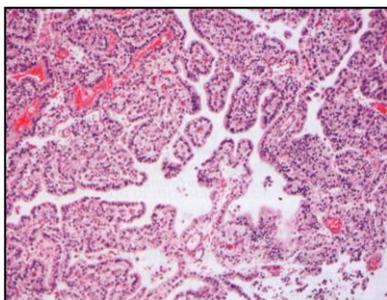
Урахальная аденокарцинома



- Первичная карцинома, происходящая из остатков урахуса.
- У мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Пик – 5-6 десятилетие.
- Локализуется на куполе, передней и реже задней стенке мочевого пузыря, распространяется к пупку.
- Прогноз плохой, ещё хуже, когда есть перстневидноклеточная дифференцировка. Пятилетняя выживаемость 25-50%.
- Первичное лечение - частичная или радикальная цистэктомия с резекцией пупка. Использование химиотерапии ограничено.
- Гистологические подтипы: энтерический, муцинозный и перстневидноклеточный. Цитологически высокая степень злокачественности. Могут преобладать экстравазаты муцина.
- ИГХ: Позитивны к CK20 и CK7, иногда к CDX2.

Светлоклеточная аденокарцинома

- Чёткий вариант рака карциномы мочевого пузыря, который напоминает Мюллерову карциному женского полового тракта
- Синоним – мезонефрическая (мезонефральная) аденокарцинома.
- Встречается редко, в основном у женщин.
- Как правило, опухоль выявляется на поздней стадии и связана с высокой смертностью, хотя неинвазивные и поверхностно инвазивные опухоли менее агрессивны.



Плоскоклеточный рак

- Злокачественная опухоль мочевого пузыря, состоящая исключительно из плоскоклеточного инвазивного компонента.
- около 1,3% опухолей мочевого пузыря у мужчин и 3,4% у женщин. Чаще в Среднем Востоке и Африке, и может быть связан с инфекцией *Schistosoma mansoni*. Неинфицированные случаи включают: курение, хроническое воспаление мочевого пузыря, связанное с длительной катетеризацией, нейрогенный мочевой пузырь, камни мочевого пузыря. Специфических симптомов нет. Характерны дизурия и гематурия.
- Прогноз зависит от стадии. Пятилетняя безрецидивная выживаемость приблизительно 45%. В лечении преобладает первичная радикальная цистэктомия. Польза от адьювантной химиотерапии неясна.
- Веррукозный подтип плоскоклеточного рака имеет более благоприятный прогноз.

Другие опухоли мочевого пузыря



- Параганглиома
- Карциноид
- Меланома
- Вторичные опухоли мочевого пузыря
 - Колоректальный рак
 - Рак предстательной железы (ацинарный, протоковый)
 - Рак шейки матки (плоскоклеточный, аденокарцинома)
 - Рак тела матки
 - Метастазы РМЖ

Благодарю за внимание!



Благодарю за внимание!