

Сокращения	9
Вступление	10
Предисловие	12
Научные редакторы	15
Авторы	16
1. Патогенез уротелиального рака	19
Общие сведения	19
Два пути неопластической трансформации уротелия	19
Литература	23
2. Адекватность (информативность) образцов мочи	24
Введение	24
Алгоритм оценки адекватности образца	25
Адекватность и объем	27
Адекватность образца, полученного инструментальным способом	29
Недостаточно адекватный образец	31
Рекомендации	31
Литература	32
3. Негативный по уротелиальному раку высокой степени злокачественности образец (NHGUC)	33
Общие сведения	33
Характеристика	34
Критерии	35
Частота негативных проб лаборатории в общей популяции	63
Риск злокачественности	64
Литература	66
4. Атипичные уротелиальные клетки (AUC)	68
Общие сведения	68
Характеристика	69
Критерии	69
Пояснения	76
Частота и риск злокачественности	77
Литература	79

5. Подозрение на уротелиальный рак высокой степени злокачественности (SHGUC)	80
Общие сведения	80
Характеристика	81
Критерии	81
Пояснения	86
Частота и риск злокачественности	91
Литература	93
6. Уротелиальный рак высокой степени злокачественности (HGUC)	94
Общие сведения	94
Характеристика	97
Критерии	105
Пояснения	105
Частота малигнизации	106
Риск злокачественности	108
Литература	109
7. Уротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности (LGUN)	111
Общие сведения	111
Характеристика	112
Цитологические критерии LGUN (независимо от вида образца мочи, собранной при свободном мочеиспускании либо инструментальным способом)	114
Пояснения	119
Частота рецидива и риск прогрессирования	121
Литература	122
8. Другие первичные злокачественные опухоли, метастазы и прочие образования	125
Первичные неуротелиальные опухоли	125
Пояснения	128
Пояснения	135
Пояснения	141
Прямое распространение и метастазы опухолей в мочевом пузыре	148
Неэпителиальные доброкачественные опухоли и опухолеподобные состояния	152
Литература	154

9. Методы, дополняющие цитологическое исследование мочи	156
Общие сведения	156
Преаналитические процедуры, методика выполнения и оценка результата UroVysion FISH	157
Визуализация и автоматизация с использованием UroVysion	161
Эффективность UroVysion FISH	164
Ошибки, допускаемые при анализе UroVysion FISH	167
ImmunoCyt/uCyt+ и другие клеточные системы	168
Физико-химические тесты	171
Заключение	173
Образцы заключений UroVysion FISH	174
Литература	178
10. Технологии приготовления цитологических препаратов	182
Общие сведения	182
Материалы и методы	183
Методы приготовления препаратов	184
Обсуждение	188
Заключение и рекомендации	188
Литература	189
11. Клиническая тактика	190
Общие сведения	190
Клиническая тактика при NHGUC	191
Клиническая тактика при AUC	193
Клиническая тактика при SHGUC/HGUC	194
Клиническая тактика при LGUN	195
Клиническая тактика при неуротелиальных опухолях	196
Тактика в случае неадекватности материала	197
Клиническая тактика	198
Заключение	198
Литература	199
Послесловие:	
Парижская классификация для интерпретации результатов цитологического исследования мочи	201
Актуальные клинические и научные вопросы для всех диагностических категорий парижской системы интерпретации результатов цитологического исследования мочи	202

Giiliz A. Barkan, Tarik M. Elsheikh, Daniel I. Kurtycz,
Sachiko Minamiguchi, Hiroshi Ohtani, Eric Piaton,
Spasenija Savic Prince, Z. Laura Tabatabai,
Christopher J. VandenBussche

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Категории с термином «атипичный» часто подвергаются критике за отсутствие специфичности и воспроизводимости, а также за то, что они не дают клиницисту ясного представления о дальнейшей тактике. Но все же они отражают реальные возможности цитологической диагностики и невозможность классифицировать конкретный случай как явно злокачественный или доброкачественный. Клиницисты испытывают неприязнь к термину «атипия», а иногда даже полагают, что его использование свидетельствует о неопытности или некомпетентности патолога, который не смог сделать конкретный выбор. С другой стороны, диагност не может дать однозначный ответ из-за отсутствия четких надежных диагностических критериев. Термин «атипия» введен цитологом .Н. Папаниколау для отражения незначительного подозрения на злокачественный процесс [1].

В современных условиях использования принципов доказательности при морфологической диагностике этот термин обеспечивает реальную потребность заполнить брешь между картиной, которую можно назвать полной нормой, и явной патологией. Лабораторные методы не всегда способны предложить дискретные критерии между заболеванием и его отсутствием. Таким образом, медицинская наука постоянно совершенствует методологию, с тем чтобы избавиться от подобных промежуточных категорий. Как красноречиво сказал д-р Памбукчян (Pambuccian), «клинически значимая стандартизованная цитодиагностическая категория «атипия» нуждается в четком определении, количественных критериях, согласованных эталонных иллюстрациях, четком клиническом значении (вероятность существования зло-

качественного процесса) и, в идеальном случае, четких вариантах тактики ведения пациента» [1]. В этом духе, исходя из современного уровня понимания и имеющихся фактов, категория AUC включена в Парижскую классификацию при оформлении заключения цитологического исследования мочи.

ХАРАКТЕРИСТИКА

Общая диагностическая категория AUC предназначена для образцов, содержащих уротелиальные клетки со слабой или умеренной цитологической (но не структурной) атипией. Следовательно, данное определение не включает скопления уротелиальных клеток (фрагменты ткани) без цитологической атипии, которые входят в категорию «негативный по уротелиальному раку высокой степени злокачественности» (NHGUC). Для того чтобы изменения можно было отнести к категории AUC, цитологическая картина должна быть близка диагнозу «подозрение на уротелиальный рак высокой степени злокачественности» (SHGUC) или «уротелиальный рак высокой степени злокачественности» (HGUC) (гл. 5 и 6). Кроме того, данная категория предполагает исключение изменений, для которых известна причина «атипии». Это изменения, вызванные полиомавирусом и другими инфекциями, реактивными зонтичными клетками, а также клетками семенных пузырьков и реактивными изменениями вследствие присутствия конкрементов, инструментальных манипуляций и лечения [2]. Подобные случаи следует относить к категории NHGUC (гл. 3). На рис. 4.1 и 4.2 представлены нормальные доброкачественные/реактивные уротелиальные клетки. Сравните их с рис. 4.3–4.10, на которых изображена картина AUC. В категорию AUC также входят случаи, когда из-за плохой сохранности клеток и дистрофических изменений невозможно проанализировать характер и степень атипии уротелиальных клеток. Однако важно отметить, что простое присутствие дегенерации само по себе не указывает на диагноз AUC. Дегенерация — ожидаемая находка в образцах свободно выпущенной мочи, особенно после длительного хранения, и в образцах отведенной мочи. Эти изменения не следует расценивать как AUC.

КРИТЕРИИ

Для того чтобы стандартизировать критерии категории AUC, не обойтись без строгого морфологического определения, основанного на характеристиках AUC. Диагнозу AUC соответствуют клеточные изменения, которые отвечают основному

(обязательному) критерию и лишь одному малому критерию (присутствие двух или более малых критериев, включая гиперхромия, служит диагностическим признаком NHGUC, за исключением выраженных дегенеративных изменений):

- Основной критерий (обязательный):
 - без признаков дегенерации уротелиальные клетки глубоких слоев с увеличенным ЯЦС ($> 0,5$) (пояснение 1)
- Второстепенные критерии (достаточно одного):
 - гиперхромия ядер (пояснение 2)
 - неровность ядерных мембран (хроматиновый обод или ядерный контур) (пояснение 3)
 - неравномерный грубозернистый, глыбчатый хроматин

На основании присутствия одного основного критерия и одного второстепенного можно ставить диагноз АУС. Нормальные промежуточные и базальные уротелиальные клетки, обычно наблюдаемые в образцах мочи, полученной инструментальным способом, следует относить к «норме» или NHGUC, несмотря на тот факт, что в этих клетках наблюдается высокое ЯЦС и возможна небольшая гиперхромия (см. рис. 4.1). Эти клетки часто встречаются группами. У них однородные круглые ядра и незаметные ядрышки с мелкодисперсным равномерным хроматином (гл. 3).

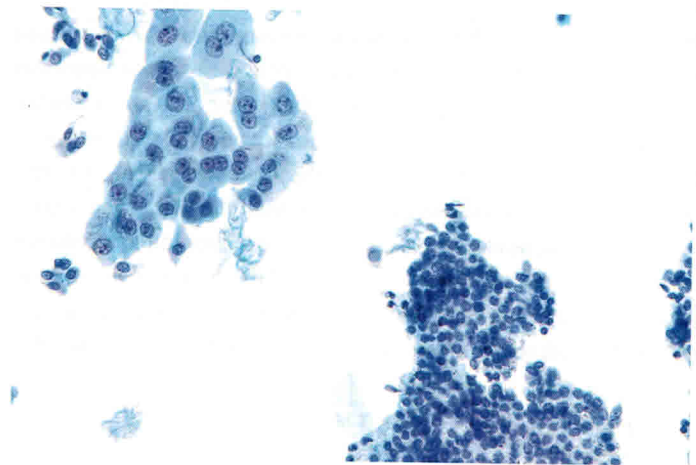


Рис. 4.1. Доброкачественные уротелиальные клетки

В верхнем левом углу определяются доброкачественные поверхностные уротелиальные клетки (зонтичные). В нижнем правом углу наблюдаются доброкачественные промежуточные/ базальные уротелиальные клетки. Несмотря на высокое ЯЦС в непериферических уротелиальных клетках, определяются ровные контуры ядер, ядра не увеличены. Это обосновывает установление «отрицательной» категории. В последующем подтверждено отсутствие злокачественной опухоли (смыв мочевого пузыря, ТР, бол. ув.).

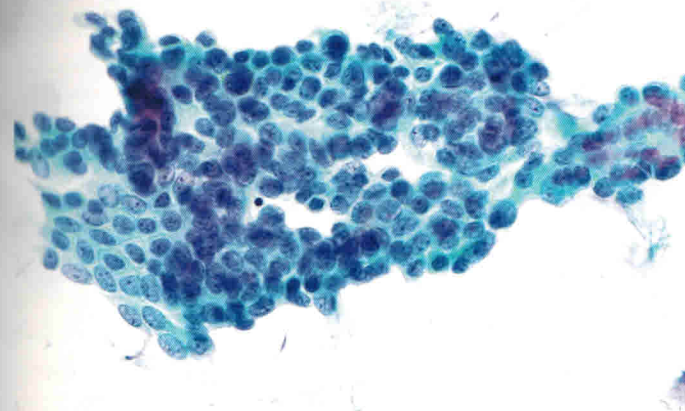


Рис. 4.2. Реактивные уротелиальные клетки

Поверхностные уротелиальные клетки с небольшим увеличением ядер и выраженными хромоцентрами. Отсутствует гиперхромия ядер, глыбчатость хроматина или неровность контуров ядер. Эти изменения соответствуют «отрицательной» категории (смыв мочевого пузыря, ТР, бол. ув.).

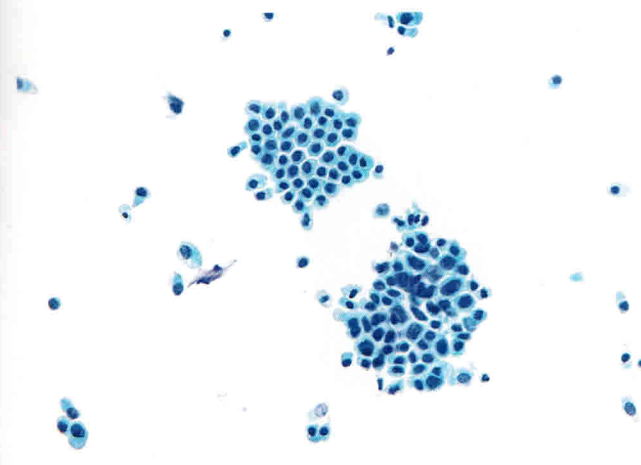


Рис. 4.3. Атипичные уротелиальные клетки (АУС)

Показаны две группы уротелиальных клеток. Верхняя группа состоит из уротелиальных клеток промежуточного типа с ровными контурами ядер без признаков атипии. Уротелиальные клетки в нижней группе характеризуются высоким ЯЦС и неровностью контуров ядер. Характер окрасивания ядер в обеих группах одинаковый. Из-за цитологической атипии в нижней группе данный случай следует отнести к категории АУС (смыв мочевого пузыря, ТР, сред. ув.).

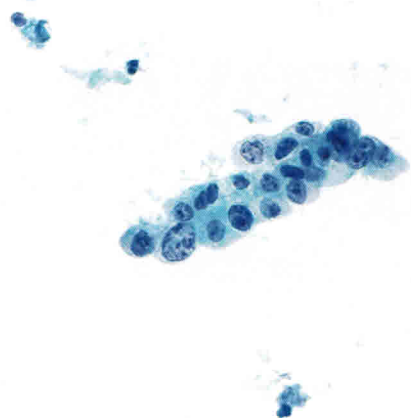


Рис. 4.4. Атипичные уротелиальные клетки (АУК)

Клетки с высоким ЯЦС и неровностью контуров ядер. Отсутствие гиперхромии и глыбчатый хроматин с дегенерацией исключают диагноз SHGUC (смыв мочевого пузыря, ТР, бол. ув.).

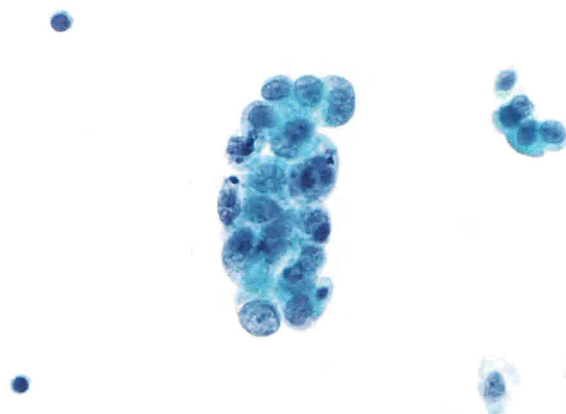


Рис. 4.5. Атипичные уротелиальные клетки (АУК)

Клетки с высоким ЯЦС, увеличенными ядрами, выраженными кариосомами и небольшой неровностью контуров ядер. Хроматин распределен неравномерно, хотя и гипохромный. Во взятом одновременно биоптате выявлен острый цистит с выраженными реактивными изменениями эпителия (смыв мочевого пузыря, ТР, бол. ув.).

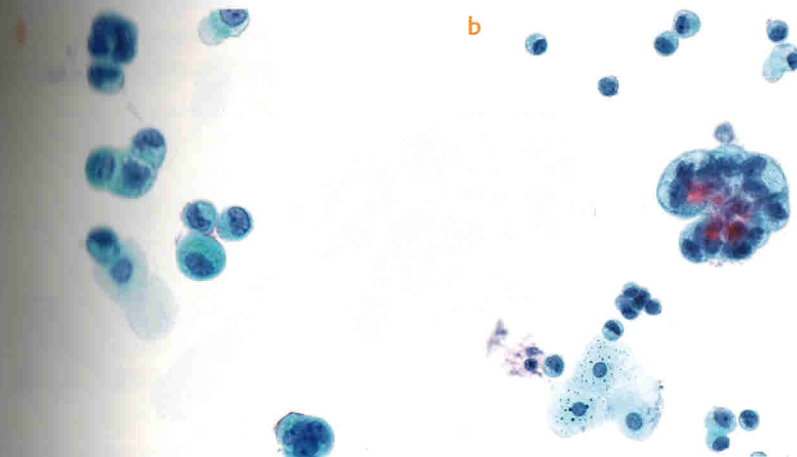


Рис. 4.6. Атипичные уротелиальные клетки (АУК). Клетки с высоким ЯЦС:

- а Увеличенные ядра (сравните с соседними доброкачественными уротелиальными клетками) и небольшая неровность контуров ядер. Хроматин однородный и гипохромный, что не позволяет выставить диагноз SHGUC (смыв мочевого пузыря, ТР, бол. ув.).
- б Патологические контуры ядер в скоплении уротелиальных клеток, подвергшихся дегенерации. Клеточные изменения вызывают подозрения, однако степень дегенерации не позволяет ставить окончательный диагноз. Определяется вакуолизация цитоплазмы, свойственная для дистрофии (смыв мочевого пузыря, ТР, сред. ув.).

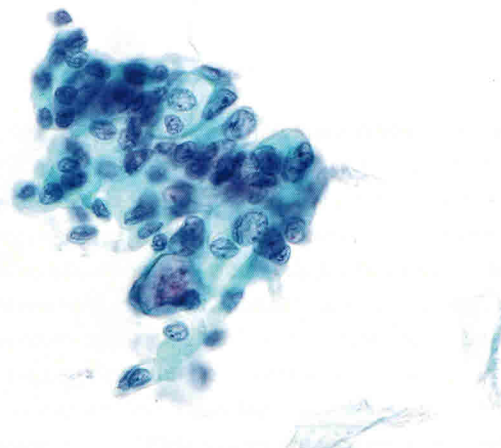


Рис. 4.7. Атипичные уротелиальные клетки (АУК)

Клетки с высоким ЯЦС. Определяются увеличенные ядра и явная неровность их контуров. Хроматин глыбчатый, хотя и гипохромный, что исключает диагноз SHGUC (барботаж мочевого пузыря, ТР, бол. ув.).

ДРУГИЕ ПЕРВИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ, МЕТАСТАЗЫ И ПРОЧИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

Rana S. Hoda, Stefan E. Pambuccian,
Jae Y. Ro, Sun Hee Sung

ПЕРВИЧНЫЕ НЕУРОТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Неуротелиальные опухоли мочевого пузыря встречаются редко. На их долю приходится менее 5% всех опухолей мочевого пузыря. Соответственно, их редко выявляют при цитологическом исследовании мочи [1, 2]. Цитологическая диагностика неуротелиального рака (неУР) и метастазов редко служит предметом научных исследований и публикаций и обычно представляет трудности вследствие морфологического сходства с уротелиальным раком (УР). Более того, УР с различной дифференцировкой и чистый неУР трудно отличить друг от друга цитологически и в малых биоптатах. Для этого необходима хирургическая резекция. Первичные неуротелиальные злокачественные опухоли отличаются агрессивным клиническим течением и часто обнаруживаются на поздней стадии. Для выбора правильной тактики лечения и своевременного терапевтического вмешательства требуется мультидисциплинарный подход с использованием клинических данных, результатов визуализации и морфологической диагностики. Общая выживаемость пациентов остается неудовлетворительной [3]. Метастазы в мочевой пузырь — редкое явление. Сначала следует исключить первичную опухоль (в том числе в анамнезе), а затем думать о возможности независимого первичного неУР [4].

В данной главе рассмотрены общие сведения, этиология, цитологические диагностические критерии [5, 6], в том числе в гистологической диагностике, а также применение иммуноцит- и гистохимии для установления неуротелиальных опухолей и метастазов в мочевом пузыре.

Эпителиальные злокачественные опухоли

Плоскоклеточный рак

Общие сведения

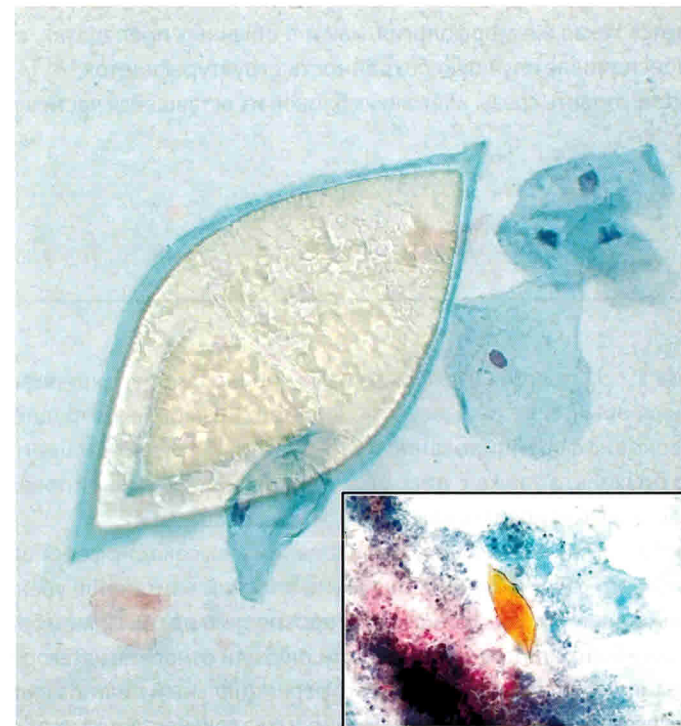
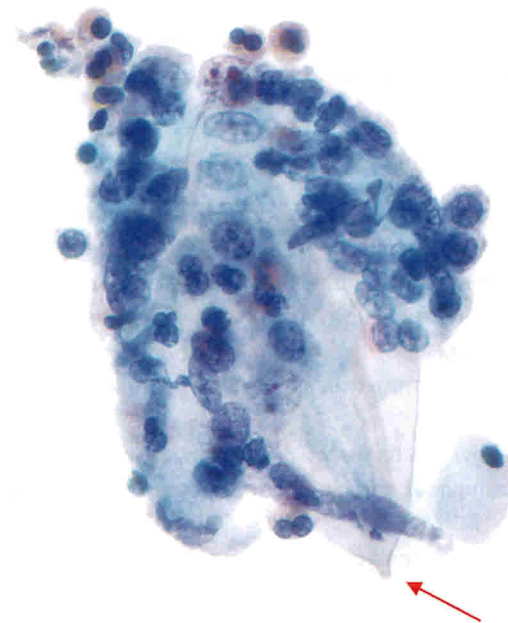
Плоскоклеточный рак (ПКР) — вторая по частоте злокачественная опухоль мочевыводящих путей. В странах Запада на его долю приходится 2–5% всех злокачественных опухолей и 10–20% всех злокачественных опухолей мочевого пузыря с прорастанием в мышечный слой [7]. Однако в странах, эндемичных по инфекции, вызываемой *Schistosoma hematobium* (Северная Африка и Средний Восток), на его долю приходится около 25–30% всех злокачественных опухолей мочевого пузыря [8]. Учитывая этиологию и клиническую картину (шистосомоз), ПКР мочевыводящих путей можно классифицировать на шистосома-ассоциированный и нешистосомный. Независимо от этиологии, ПКР мочевыводящих путей чаще всего бывает высокодифференцированным (10%) или умеренно дифференцированным (60%) и отличается интенсивным ороговением.

Нешистосомный ПКР мочевыводящих путей обычно встречается у взрослых. Максимальное число заболевших наблюдается среди лиц старше 60. Проявляется безболезненной гематурией и симптомами раздражения мочевого пузыря. Обычно этот рак наблюдается в связи с состояниями, ведущими к уростазу с повреждением эпителия: это могут быть травма спинного мозга, паралич нижних конечностей; хроническое воспаление вследствие курения, пищевой или бактериальной инфекции, уrolитиаза и длительного лечения циклофосамидом [6, 7].

Шистосома-ассоциированный ПКР мочевого пузыря развивается у пациентов старше 50 лет с хроническими инфекциями, вызванными *Schistosoma hematobium* (рис. 8.1). Соотношение мужчин и женщин составляет 5–6 : 1. При первом обращении пациенты обычно жалуются на боль или болезненное пальпируемое образование. Иногда наблюдается выделение белесоватых фрагментов некротизированной опухоли с мочой [7].

Рис. 8.1. Яйца *Schistosoma hematobium* в цитологических препаратах:

- a Яйцо *S. hematobium* представлено овальной структурой с шипом на конце; окружено уротелиальными клетками и клетками воспаления (мочеиспускание, ТР, бол. ув.).
- b Яйцо *S. hematobium* в препарате, приготовленном по технологии мембранной фильтрации. Обратите внимание на ланцетовидную форму концов и внутреннее строение яйца. В фоне определяются сохранившиеся клетки плоского эпителия. На вставке яйцо *S. hematobium* окружено клетками воспаления и остатками погибших клеток (мочеиспускание; основной рисунок: препарат, приготовленный на фильтре, бол. ув.; вставка: СS, сред. ув.).



Характеристика

ПКР мочевыводящих путей — злокачественное новообразование с исключительно плоскоклеточной дифференцировкой, без уротелиальных или железистых элементов.

Диагностические критерии

Клеточный образец с многочисленными клетками плоского эпителия, расположенными поодиночке или в группах (гнездах) (рис. 8.2, 8.3).

Опухолевые клетки крупные, полигональной формы, содержат ороговеющую цитоплазму, отличаются четкими контурами и слабо или выражено атипичными гиперхромными ядрами (см. рис. 8.3, 8.4). Можно обнаружить волокна и слущенные удлиненные клетки плоского эпителия в виде головастиков, плоскоклеточные жемчужины и «клетки в клетке».

В фоне можно обнаружить бляшки и фрагменты (клетки-тени) безъядерных плоских клеток, мелких атипичных паракератозных клеток, некроз, эритроциты и нейтрофилы (см. рис. 8.2, 8.5).

Иногда присутствуют группы неороговевших злокачественных клеток, внешне напоминающие метаплазированный эпителий (рис. 8.6).

Жидкостные препараты (ЖП)

Наблюдается такая же морфология, как и в обычных препаратах, однако фон чистый, что обеспечивает лучшую сохранность структуры клеток [6] (рис. 8.2-8.4). Также можно приготовить срезы клеточных блоков из оставшейся части жидкостного препарата (рис. 8.7).

ПОЯСНЕНИЯ

Пояснение 1. Цитологический диагноз умеренно дифференцированного ПКР мочевого пузыря обычно не вызывает сложностей. Возможны затруднения с диагностикой высокодифференцированного ПКР, который трудно расценить как злокачественную опухоль, а также с диагностикой низкодифференцированного ПКР, который трудно диагностировать как именно плоскоклеточный.

Пояснение 2. При тщательном исследовании в высокодифференцированных злокачественных опухолях можно обнаружить плоский эпителий с увеличенными гиперхромными ядрами или выраженной неровностью ядерной мембраны, а также остатками погибших клеток [9]. Иногда эти опухоли относят к категории «атипия плоского эпителия». В последнем случае дифференциальный диагноз включает различные доброкачественные, диспластические или злокачественные образования,

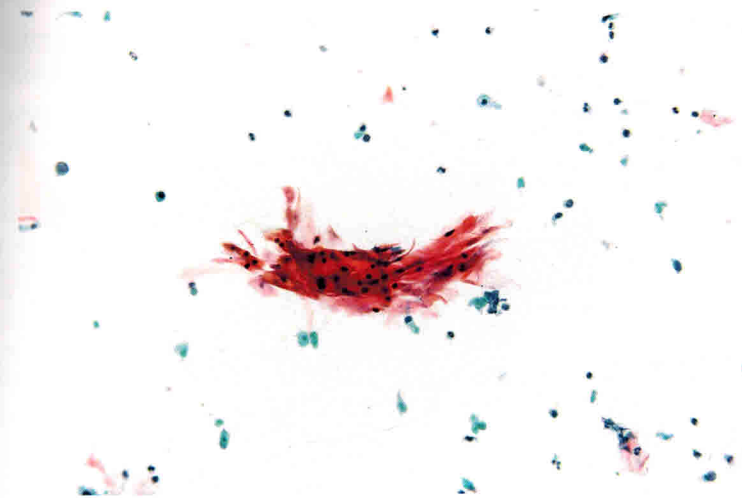


Рис. 8.2. Плоскоклеточный рак мочевого пузыря с гнездом, сформированным вытянутыми ороговевшими «стекловидными» клетками на фоне элементов воспаления и остатков погибших клеток (мочеиспускание, ТР, мал. ув.)

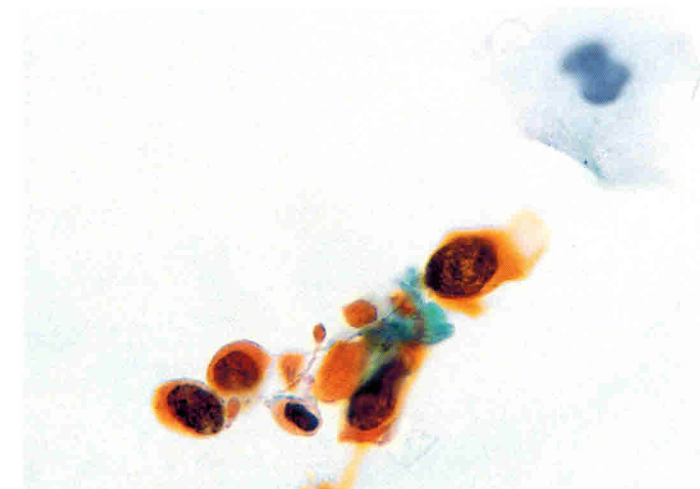


Рис. 8.3. Плоскоклеточный рак мочевого пузыря с грубыми диспластическими характеристиками ядер

Сравните размер и характер окрашивания ядер неопластических и зонтичных клеток в верхнем правом углу изображения (мочеиспускание, ТР, сред. ув.)

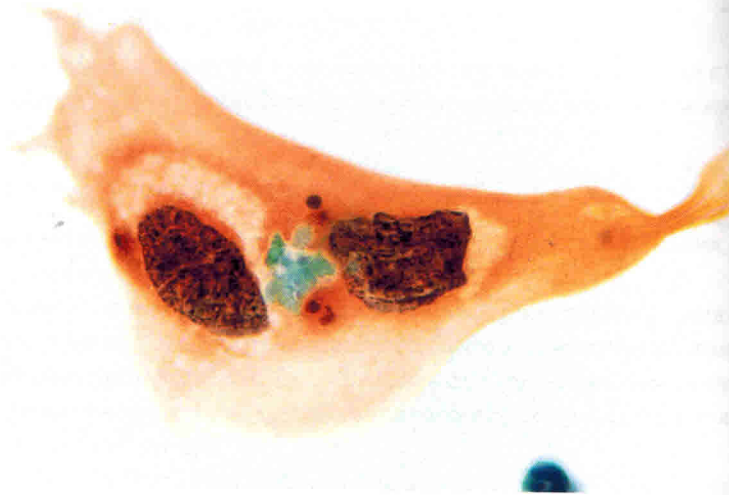


Рис. 8.4. Ороговевшие клетки плоскоклеточного рака в мочевом пузыре

Клетки крупные, полигональной формы, с ороговевшей оранжевой цитоплазмой, четкими контурами и слабо или заметно атипичными гиперхромными ядрами (мочеиспускание, ТР, бол. ув.).

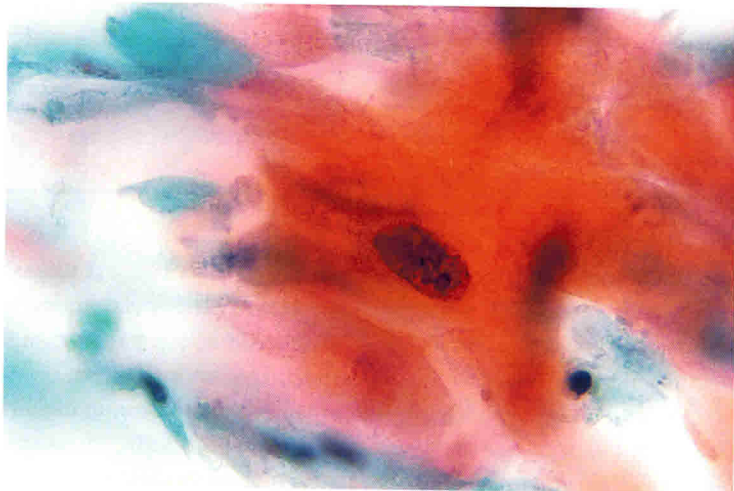


Рис. 8.5. Ороговевающий плоскоклеточный рак

Определяется бляшка (фрагмент) безъядерных плоских клеток (клетки-тени). Обратите внимание на отличие одной ядерной атипичной клетки плоского эпителия от ядер с дегенерацией в других клетках (мочеиспускание, ТР, сред. ув.).

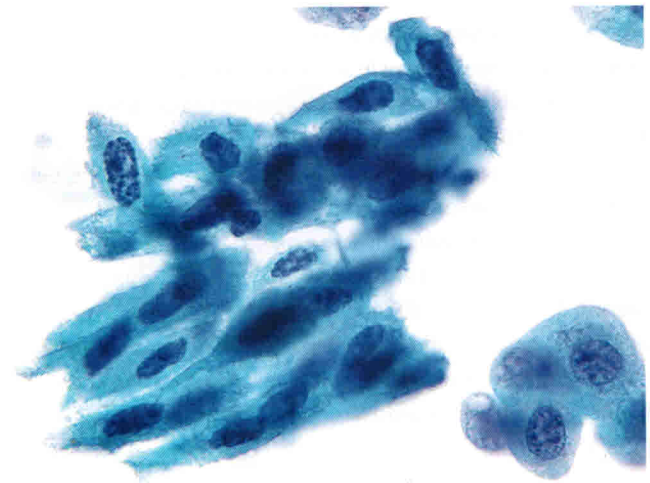


Рис. 8.6. Неороговевающий плоскоклеточный рак мочевого пузыря

Определяются клетки метастатического типа с ригидной базофильной цитоплазмой и гиперхромными угловатыми злокачественными ядрами (мочеиспускание, ТР, сред. ув.).

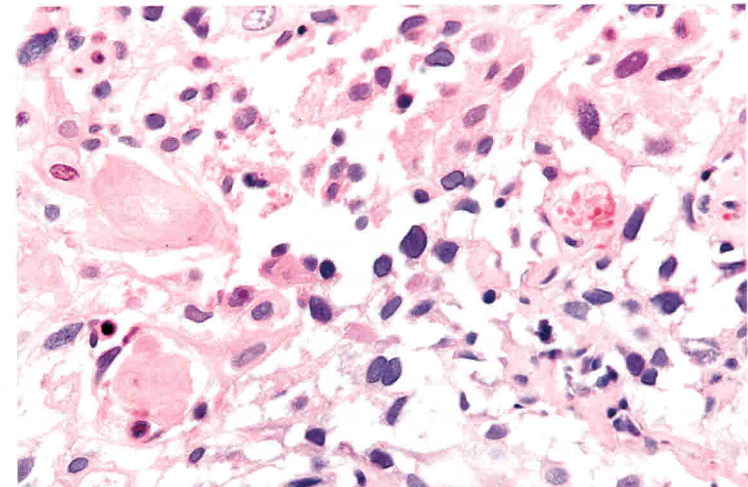


Рис. 8.7. Препарат клеточного блока из материала с ороговевающим плоскоклеточным раком, представленным на рис. 8.4

Определяется множество неопластических ядер среди интактных и прерывистых фрагментов ороговевшей цитоплазмы (гематоксилин и эозин, мал. ув.).