

Опухоли мочевого пузыря



Выполнил студент 5 курса лечебного
факультета Невдах С.К.

Эпидемиология

- Доброкачественные – не более 10% (95% имеют уротелиальное переходноклеточное происхождение)
- У мужчин в 4 раза чаще
- Наиболее часто обнаруживаются в возрасте 40-60 лет
- Карциномы чаще встречаются в развитых странах среди городского населения
- 1,5-3% всех злокачественных опухолей
- 30-50% опухолей мочеполовых органов

Этиология

- Промышленный контакт с ариламидами или родственными соединениями (резиновое, лакокрасочное, бумажное и химическое производство)
- Курение сигарет
- Хроническое воспаление, вызванное *Schistosoma haematobium*
- Длительное использование фенаcetина
- Длительное использование циклофосфамида
- Избыточное и длительное употребление кофеина
- Длительное использование синтетических сахарозамещающих препаратов (сахарин, цикламаты)
- Хронический алкоголизм

Особенности патогенеза

- Часто бывают первично множественными
- Прогрессирующее возникновение дополнительных мутаций в клетках, происходящих из оригинального клона, может привести к развитию рака различного строения, расположенного в разных участках
- Все переходно-клеточные раки, независимо от степени их злокачественности, обладают тенденцией к рецидивированию после удаления, а рецидив опухоли имеет, как правило, большую степень анаплазии.

Классификация

Гистологическая классификация эпителиальных опухолей мочевого пузыря ВОЗ, 2004 г.

Уротелиальные опухоли

Инфильтративная уротелиальная карцинома (8120/3)

- с плоскоклеточной дифференцировкой
- с железистой дифференцировкой
- с трофобластической дифференцировкой
- гнездная
- микрокистозная
- микропапиллярная (8131/3)
- лимфоэпителиомоподобная (8082/3)
- лимфомоподобная
- плазмцитомоидная
- саркомоподобная (8122/3)
- гигантоклеточная (8131/3)
- недифференцированная (8020/3)

Неинвазивные уротелиальные опухоли

- уротелиальная карцинома in situ (8120/2)
- неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, высокая степень анаплазии (8130/3)
- неинвазивная папиллярная уротелиальная карцинома, низкая степень анаплазии (8130/3)
- неинвазивная папиллярная уротелиальная опухоль с низким потенциалом злокачественности (8130/1)
- уротелиальная папиллома (8120/0)
- инвертированная уротелиальная папиллома (8121/0)

Плоскоклеточные опухоли

- плоскоклеточная карцинома (8070/3)
- веррукозная карцинома (8051/3)
- плоскоклеточная папиллома (8052/0)

Железистые опухоли

- аденокарцинома (8140/3)
- кишечная
- муцинозная (8480/3)
- перстневидноклеточная (8490/3)
- светлоклеточная (8310/3)
- ворсинчатая аденома (8261/0)

Нейроэндокринные опухоли

- мелкоклеточная карцинома (8041/3)
- карциноид (8240/3)
- параганглиома (8680/1)

TNM-классификация РМП 2009 г.

Т – первичная опухоль	
Tx	первичная опухоль не может быть оценена
T0	нет данных о первичной опухоли
Ta	неинвазивная папиллярная карцинома
Tis	CIS: «плоская опухоль»
T1	опухоль распространяется на субэпителиальную соединительную ткань
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 (экстравезикальные массы)
T4	опухолевая инвазия в любой из следующих органов: предстательную железу, матку, влагалище, стенку таза, брюшную стенку T4a – опухоль распространяется на предстательную железу, матку или влагалище T4b – опухоль распространяется на стенку таза или брюшную стенку
N – ЛУ	
Nx	регионарные ЛУ не могут быть оценены
N0	нет метастазов в регионарных ЛУ
N1	метастаз в одном 1 ЛУ в малом тазе (подвздошных, запирающих, наружных подвздошных или пресакральных лимфатических узлах)
N2	множественные метастазы в ЛУ в малом тазе (подвздошных, запирающих, наружных подвздошных или пресакральных лимфатических узлах)
N3	метастазы в общем (-их) подвздошном (-ых) лимфатическом (-их) узле (-ах)
M – отдаленные метастазы	
Mx	отдаленные метастазы не могут быть оценены
M0	нет отдаленных метастазов
M1	отдаленные метастазы

Иммуногистохимические исследования

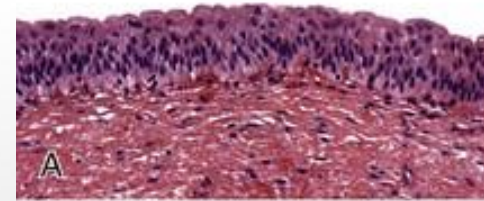
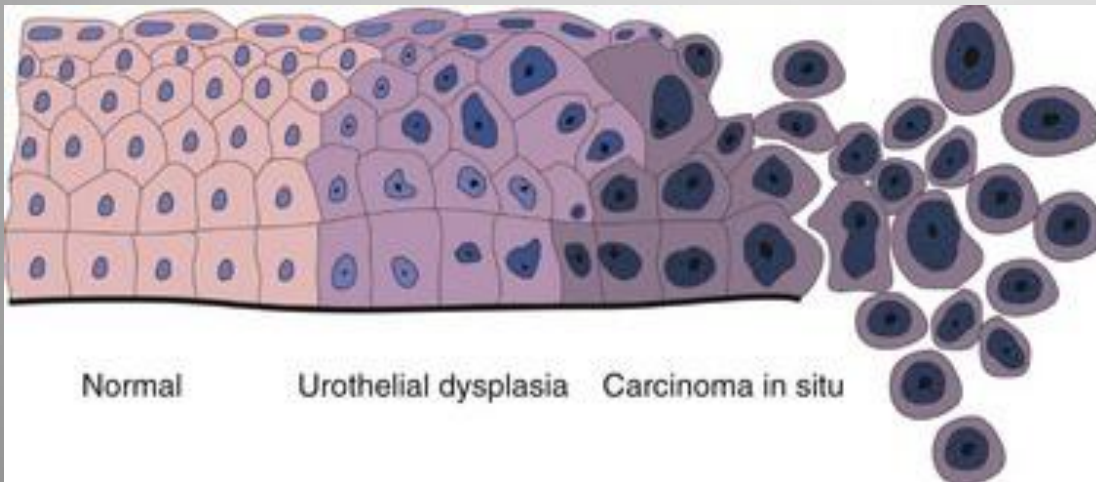
Для дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей мочевого пузыря наиболее часто используются антитела к цитокератинам, характерным для переходного эпителия: железистый цитокератин **CAM 5.2, CK 7**, выявляющийся во всех типах клеток мочевого пузыря, цитокератин 20, характерный для нормальных зонтичных клеток, белки базальных клеток **CK 5/6, CK 17** и белок **p63**.

При диспластических процессах экспрессия **CK20** наблюдается во всех слоях клеток. Для уротелиальной карциномы характерна экспрессия **CK7, CK20, CAM5.2, CK5/6, CK14, CK17**. Более 90% уротелиальных карцином позитивны по реакции с **CK7**, коэкспрессия **CK20** отмечена по данным разных авторов в 30 – 90% случаев. Также показано, что усиление экспрессии связано со снижением степени дифференцировки. Специфическими маркерами уротелиального рака являются также **уроплакин III (UROIII)** и **тромбомодулин (TM)**.

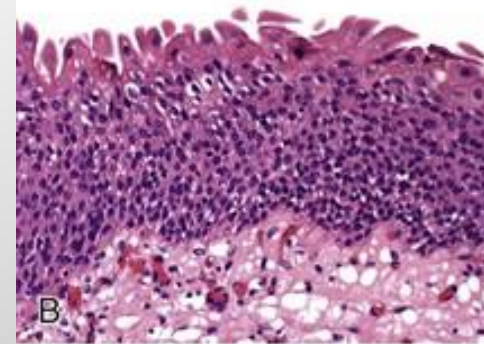
Генетические исследования

- Одним из относительно специфических для рака мочевого пузыря изменений является активация генов семейства **RAS** – **HRAS1**, **KRAS** и **NRAS**, наблюдаемая с частотой примерно 20%. Так активация онкогена **HRAS1** происходит в результате точковых мутаций в 12, 13, 61 кодонах данного гена
- В отличие от поверхностных или неинвазивных карцином, для карцином *in situ* характерны мутации генов-супрессоров опухолевого роста, таких как **TP53**, **RB** и **PTEN**. Наибольшее количество современных публикаций посвящено мутациям гена **p53**, который способствует снижению митотической активности клетки и активизирует механизм апоптоза при повреждении структуры ДНК. Установлено также, что инактивация гена **p53** является прогностически неблагоприятным фактором, связанным с высоким риском опухолевой прогрессии и низкой выживаемостью пациентов
- Наличие гиперметилирования генов **RUNX3**, **RASSF1A**, **p16**, **RARβ** и **Е-кадгерина** достоверно ассоциировано с опухолевой прогрессией, развернутыми стадиями, рецидивом и снижением выживаемости пациентов с переходноклеточными карциномами мочевого пузыря

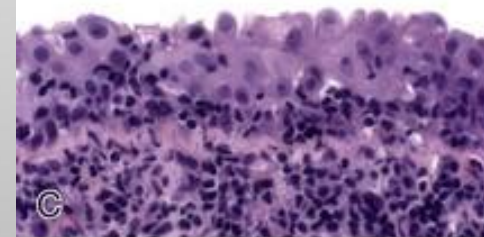
Плоские поражения



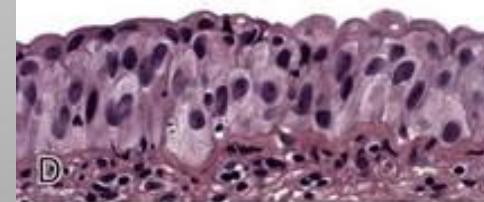
Normal urothelium



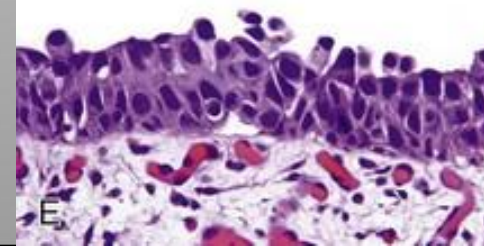
Hyperplasia



Reactive atypia



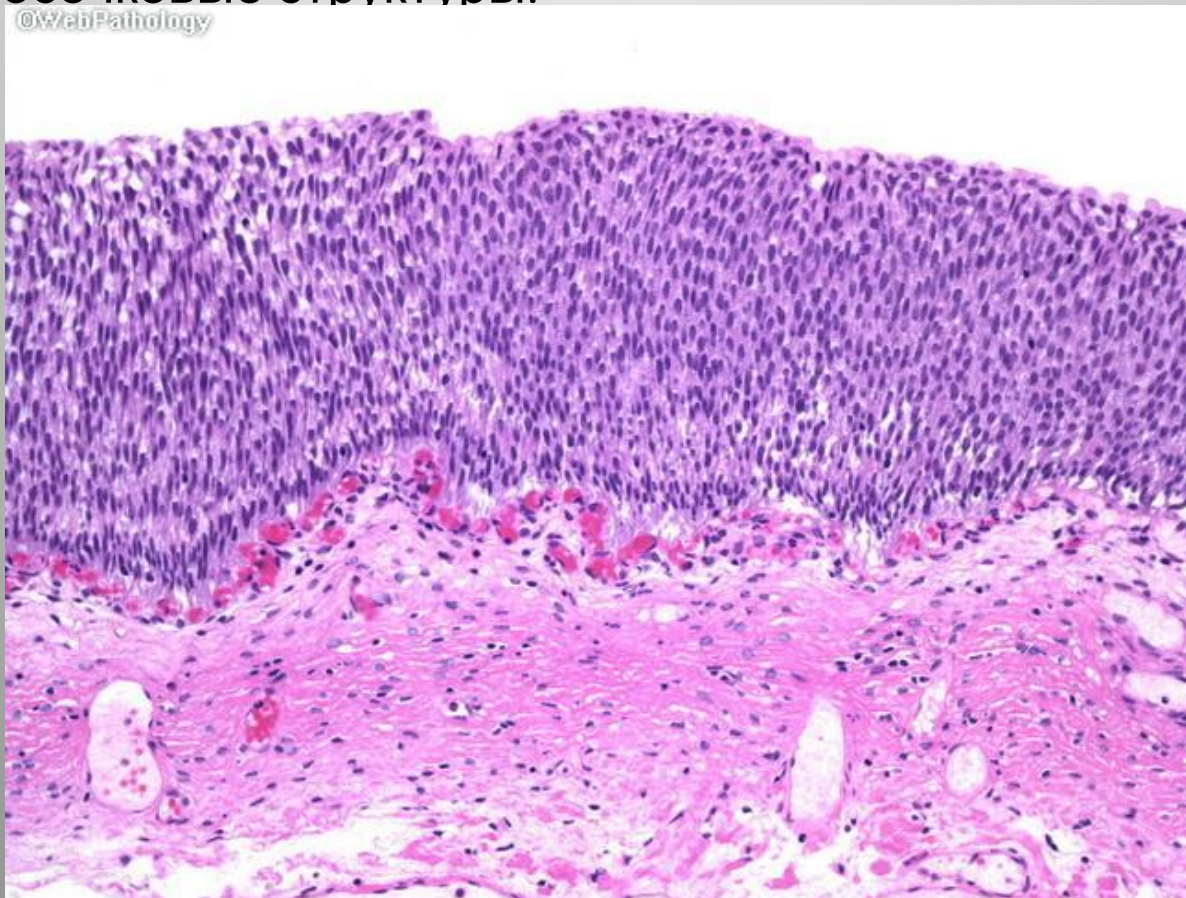
Dysplasia

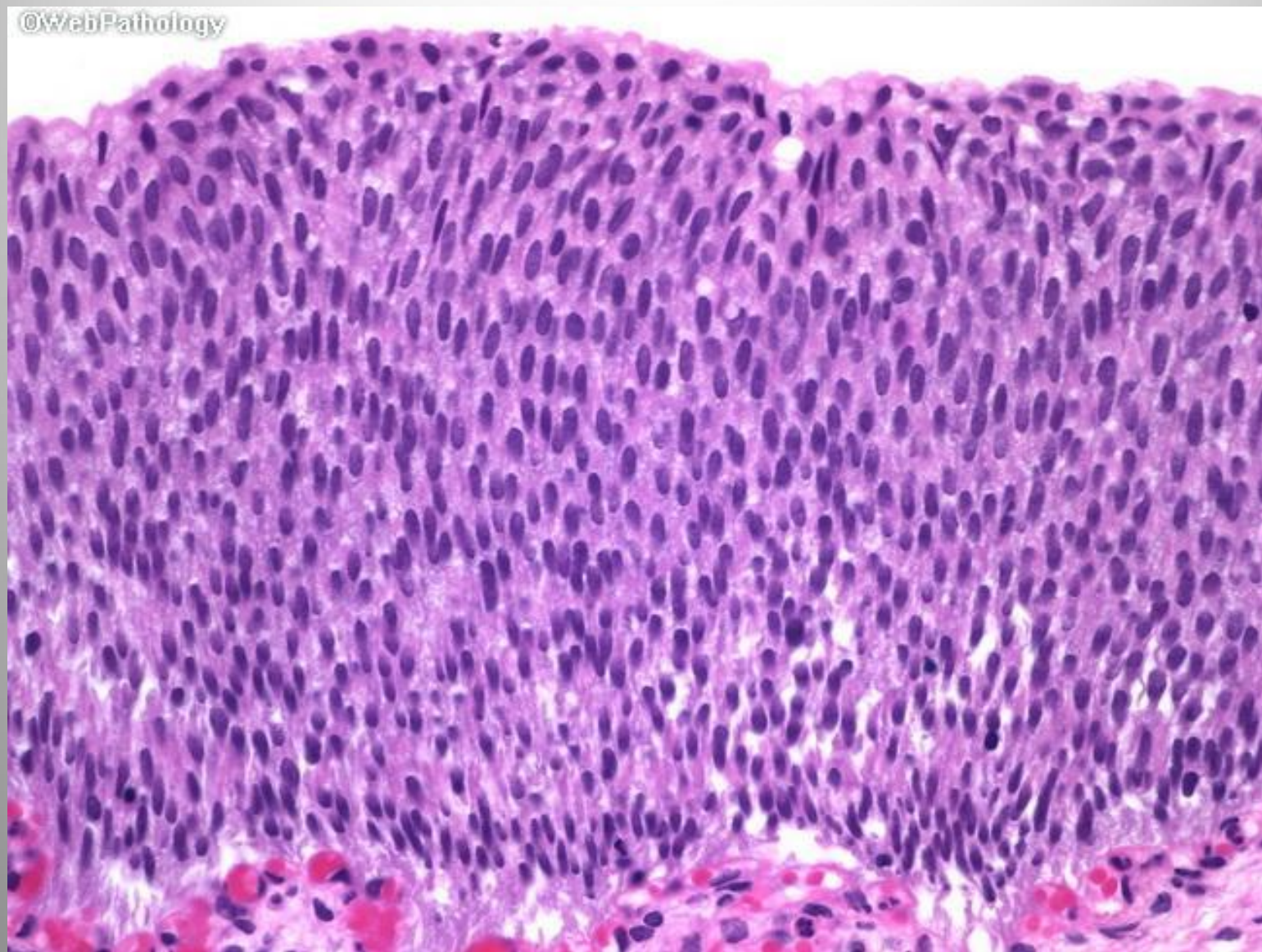


Carcinoma in situ

Уротелиальная гиперплазия

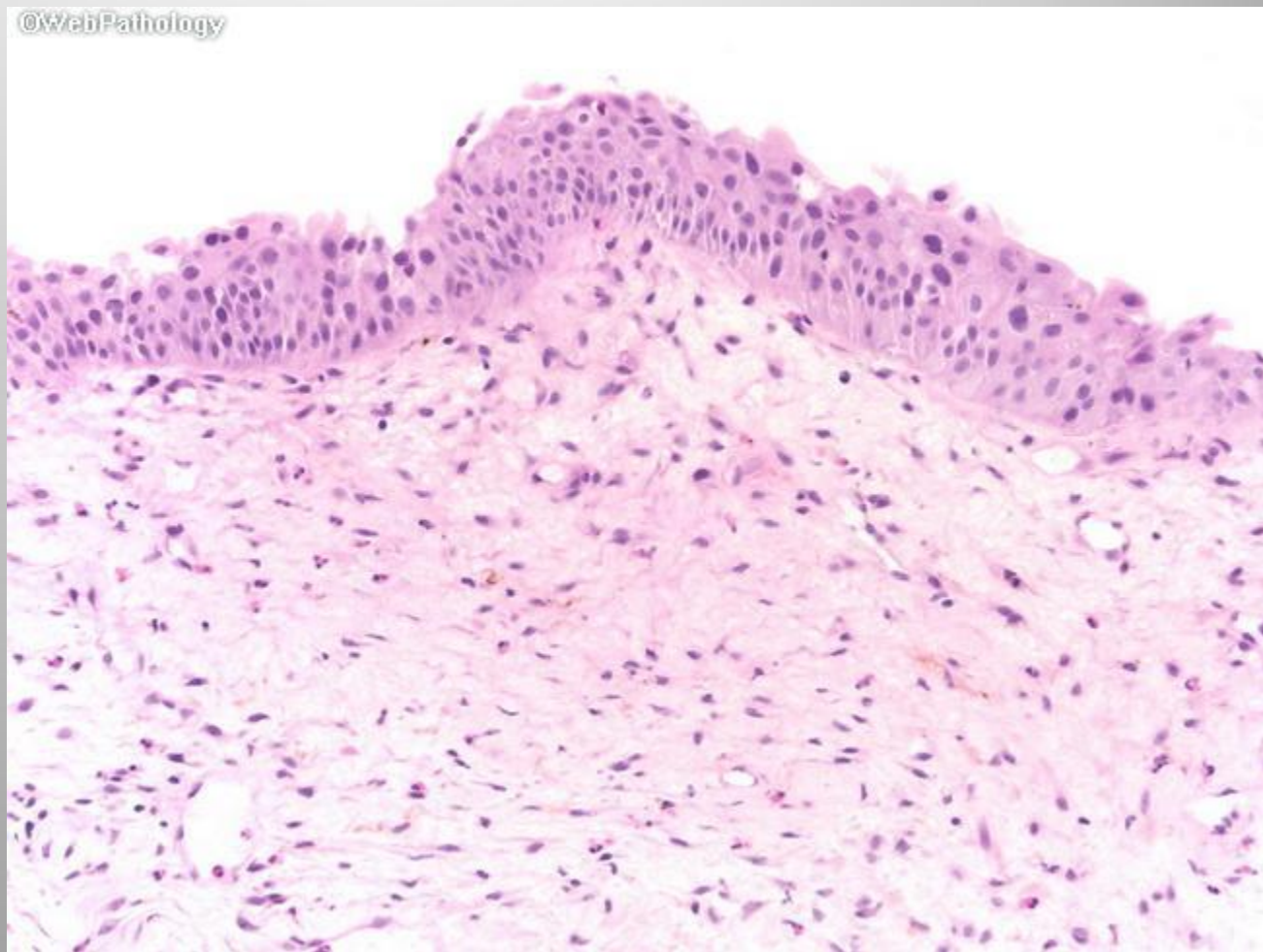
Реактивный процесс, сопровождающий воспаление или другие виды повреждения. Отмечается увеличение количества слоев покровного уротелия (более 7) без атипии клеток. Изредка ложные сосочковые структуры.





Реактивная атипия

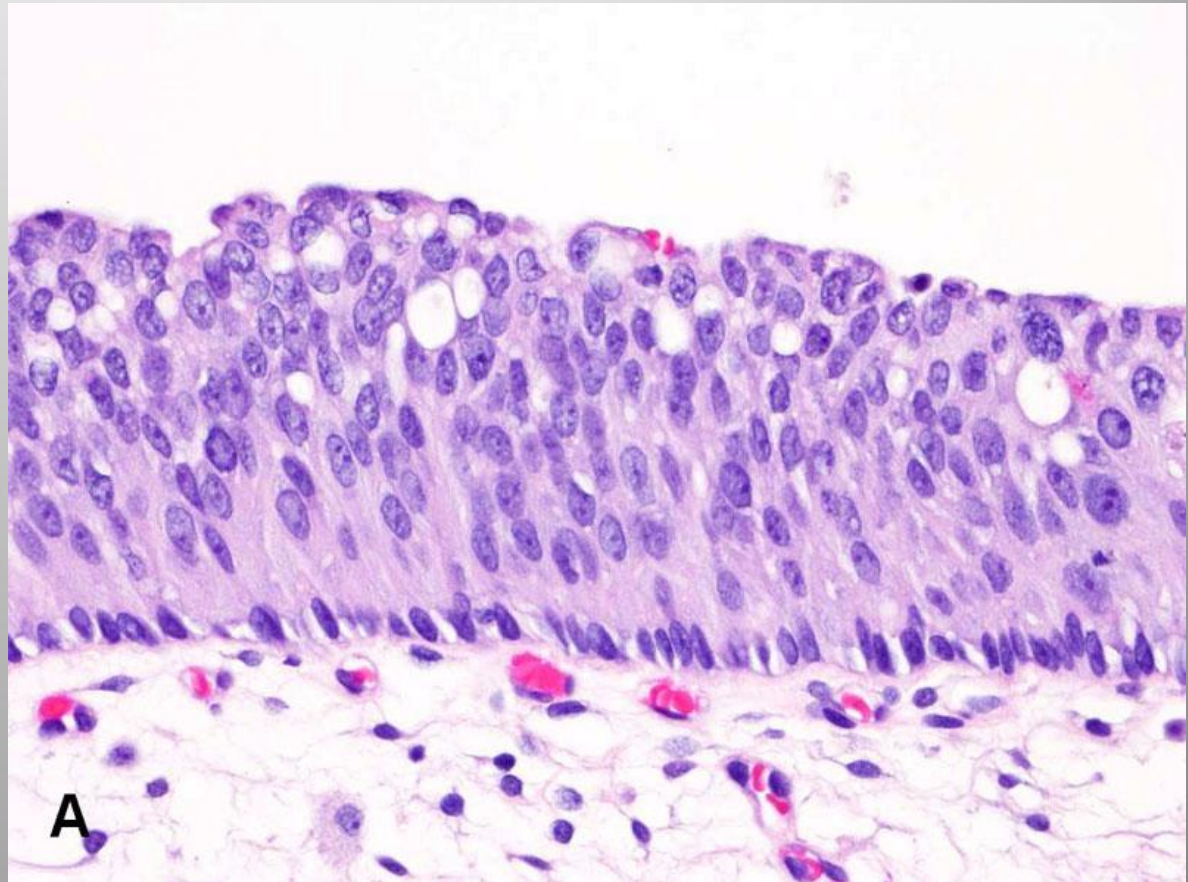
Возникает при остром или хроническом воспалении, инструментальных вмешательствах, внутрипузырном введении лекарственных средств. Ядра клеток немного увеличены, монотрофны, могут быть заметны центрально расположенные ядрышки. Митозы типичные, лишь в базальных отделах. Воспалительная инфильтрация (интраэпителиальная\субэпителиальная). Может сопровождаться

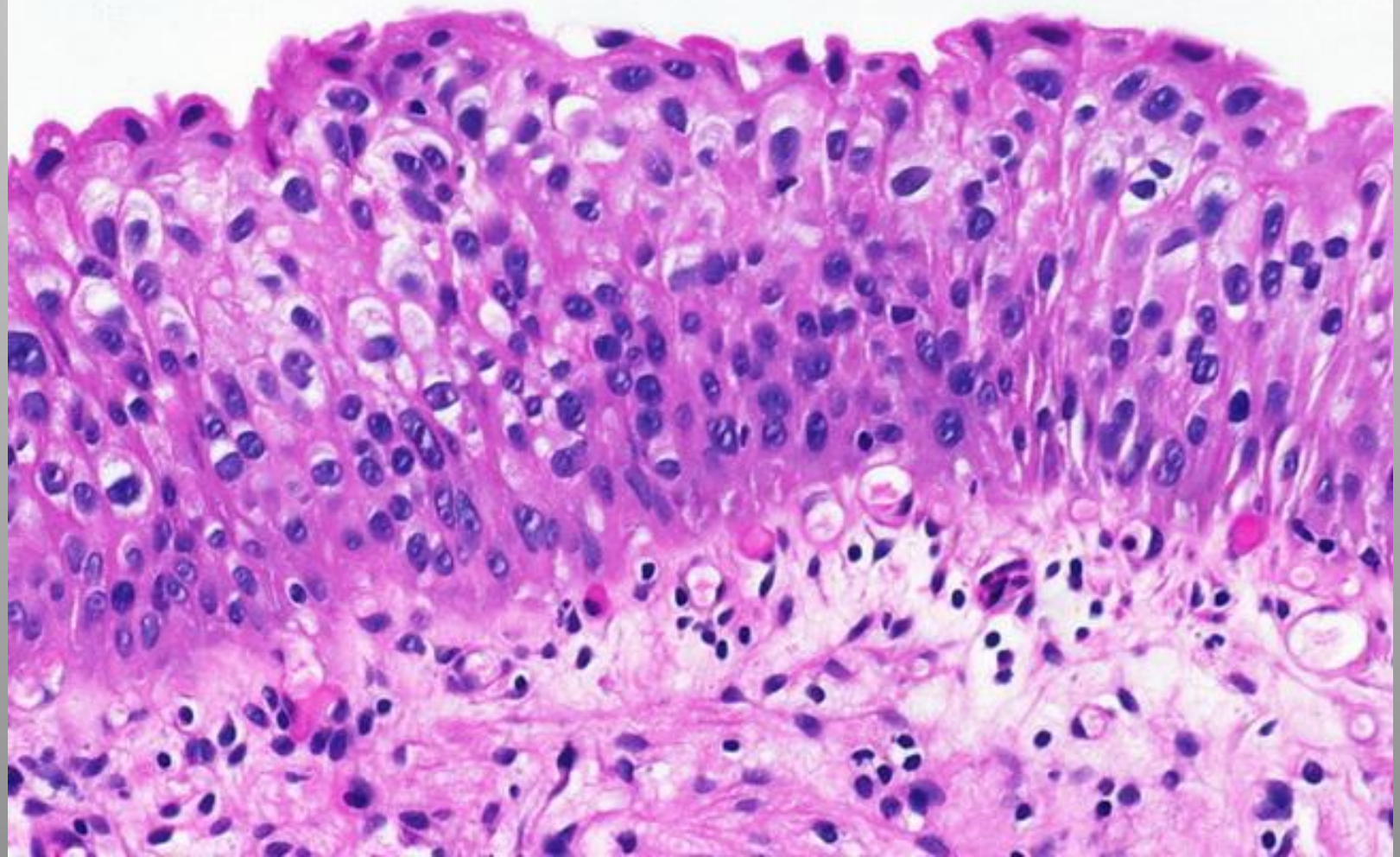


Реакция на
циклофосфамид

Атипия\дисплазия (Интрауротелиальная неоплазия низкой степени злокачественности)

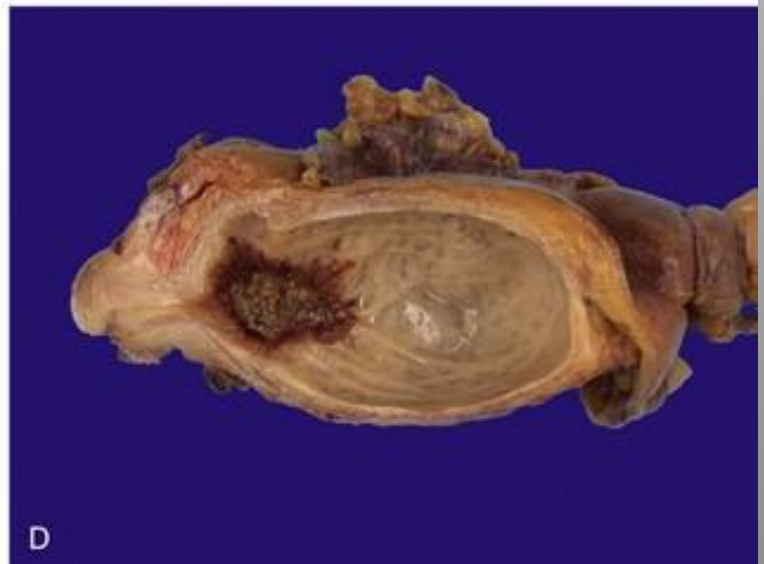
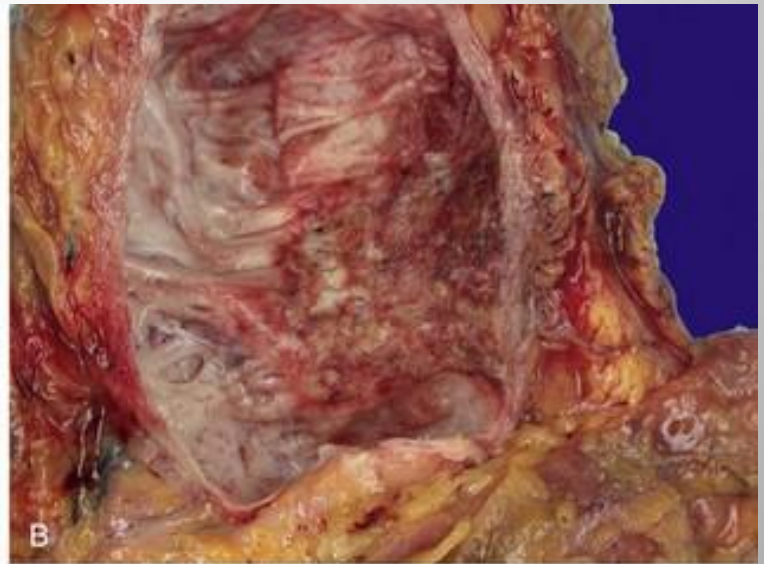
Атипичный уротелий, но цитологических и структурных изменений недостаточно для диагноза карцинома *in situ*. Первичная дисплазия (6,8%М, 5,7% Ж). Вторичная – 22-86%. Макро: эритема и эрозирование. **Микро:** клетки с эозинофильной цитоплазмой, неровными ядерными мембранами, единичными ядрышками, редкими митозами. ИГХ: экспрессия p53 и Ki-67. Риск рака на фоне дисплазии 15-19% в срок от 4 до 8 лет.

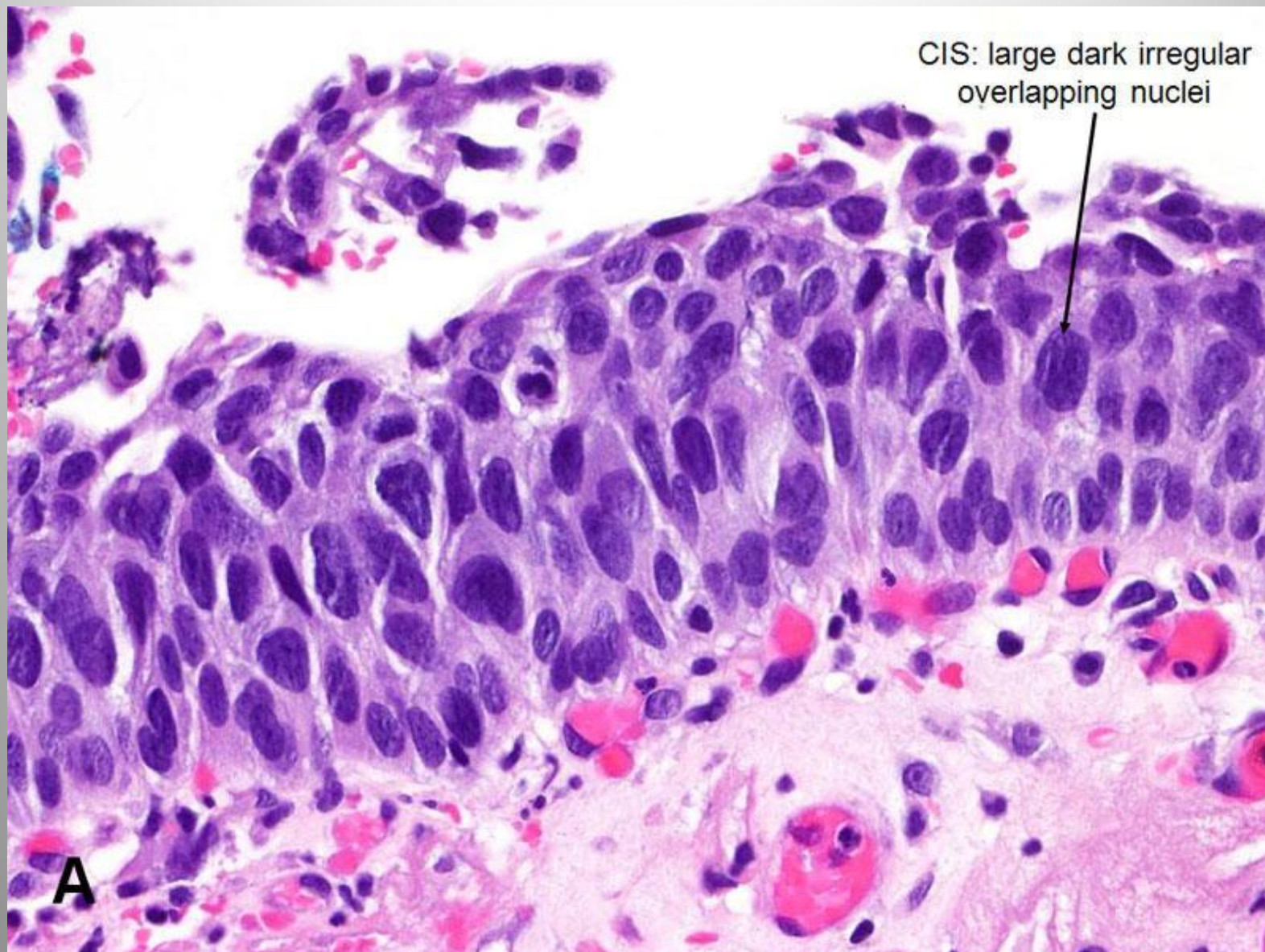


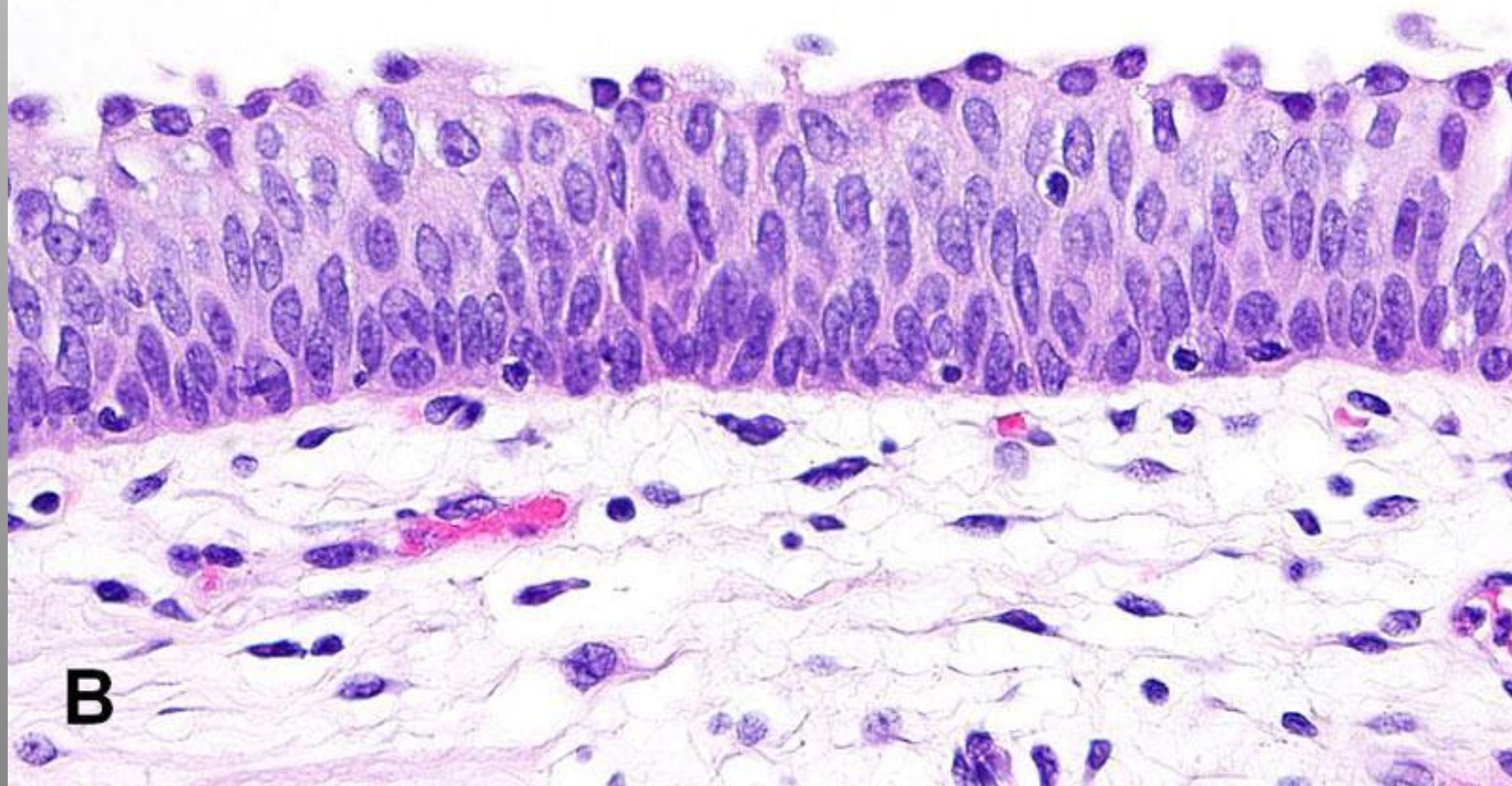


Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома in situ (Интрауротелиальная неоплазия высокой степени злокачественности)

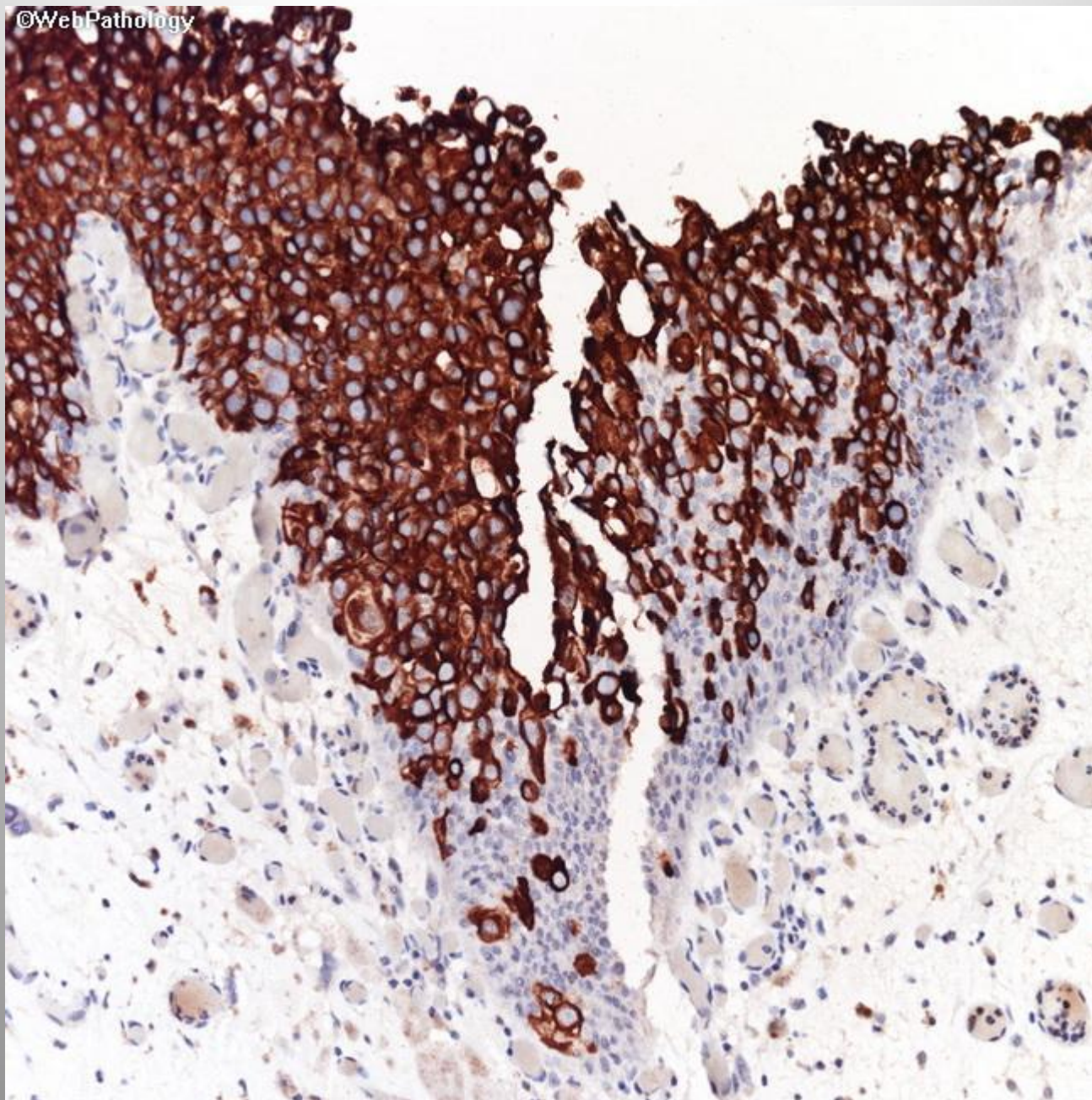
- Изолированно – менее 1-3%. Как фон инвазивных форм – 45-65%. Высокий риск прогрессии. Морфологически разнообразна: мелкоклеточная, крупноклеточная, педжетоидная, с железистой и плоскоклеточной метаплазией. Неопластическая трансформация не всегда поражает всю толщину пласта.
- Собственная пластинка инфильтрирована воспалительными элементами, в строме отек и полнокровие. ИГХ по всей толщине распределение CK20. Повышенная экспрессия p53 – прогрессия карциномы. ДНК – анеуплоидные клеточные популяции.



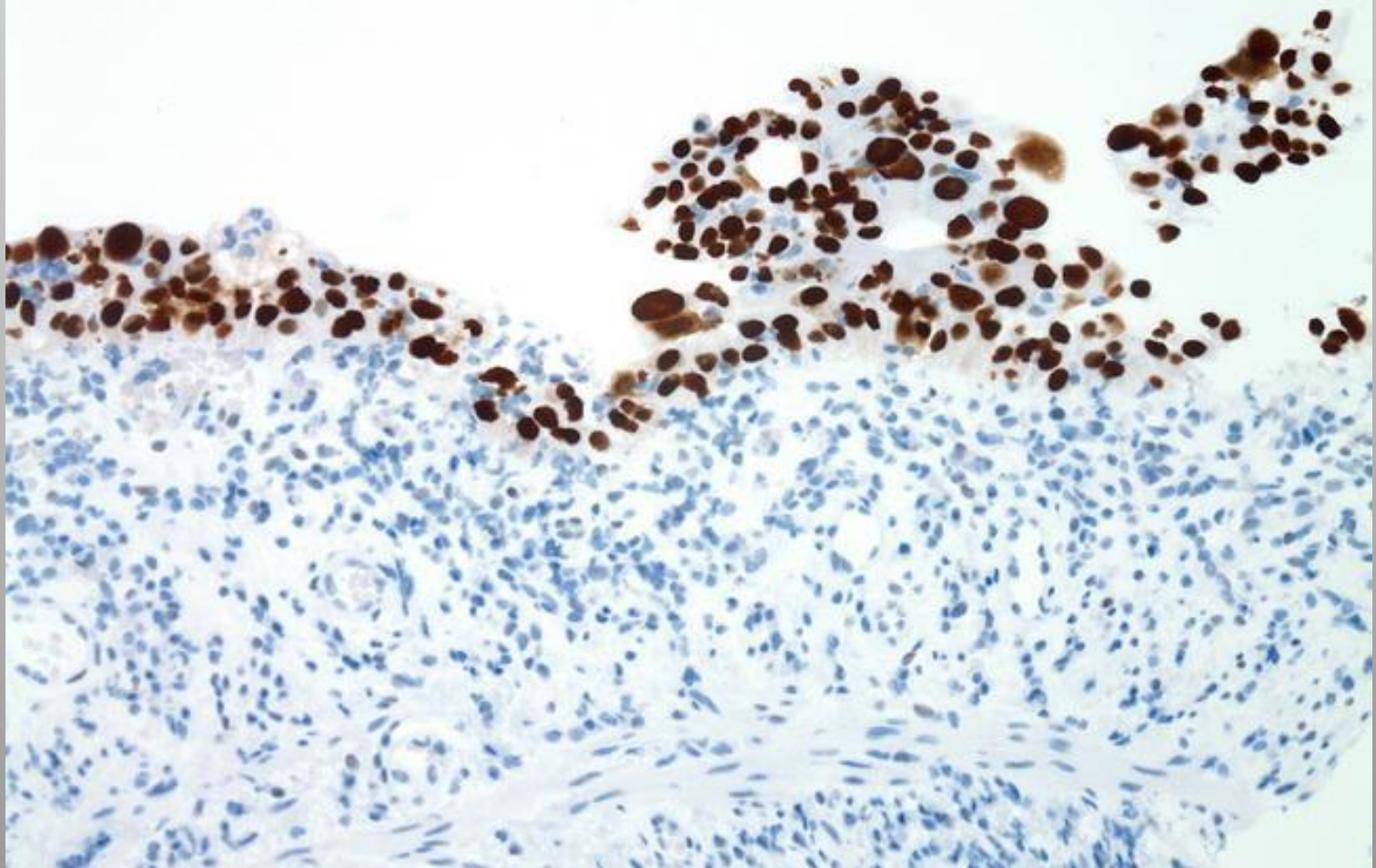




B



CK20



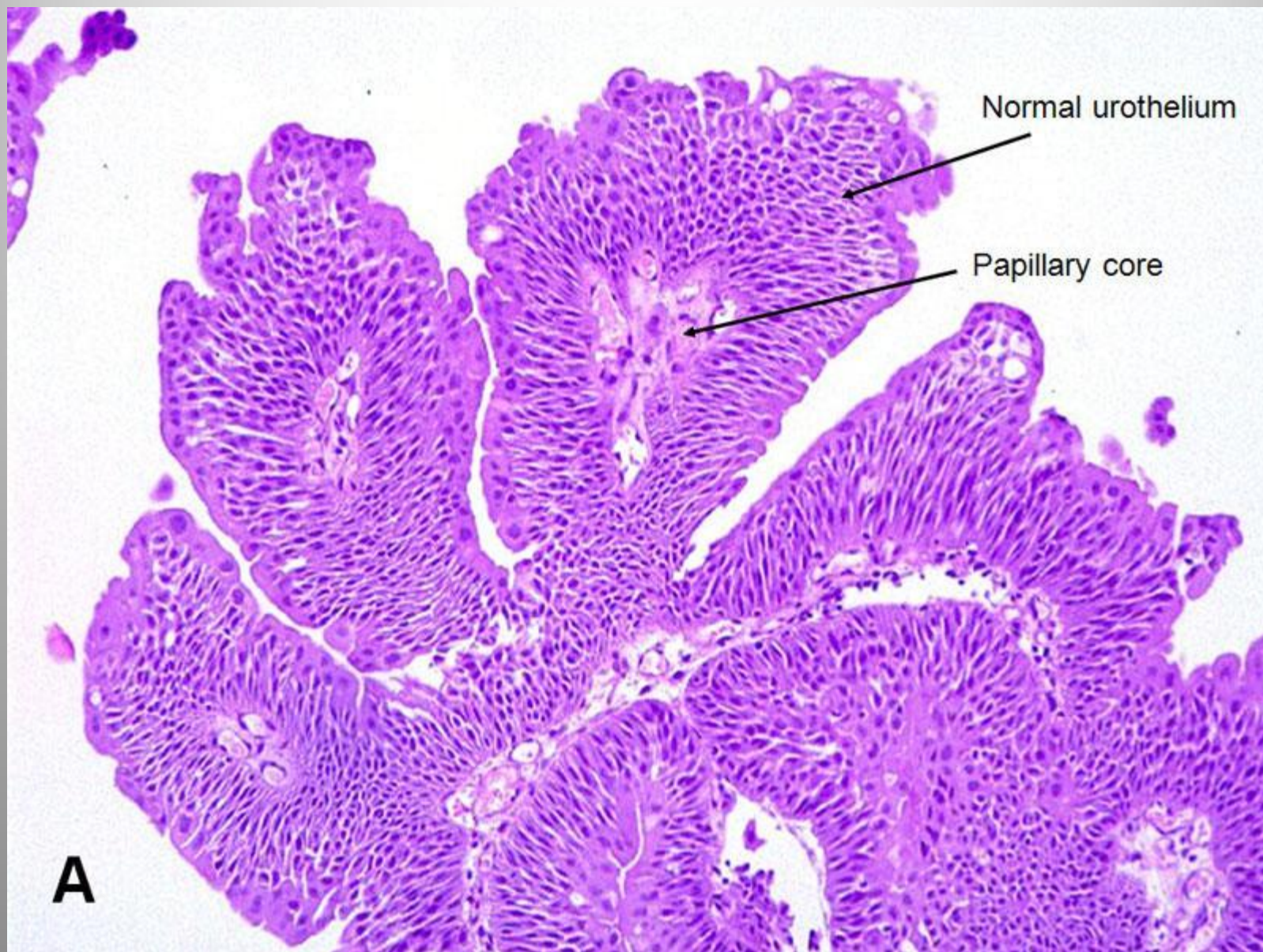
p53

Папиллярные поражения



Уротелиальная (переходноклеточная) папиллома

- 1-4% всех папиллярных поражений. Возраст более 50 лет. Имеет крайне низкий риск рецидива (8%) и малигнизации. Может быть распространенной (диффузный папиломатоз).
- Микро: сосочковая опухоль с рыхлой фиброваскулярной стромой, покровом из уротелия, зонтичные клетки хорошо определяются. Могут встречаться редкие типичные митозы в базальных отделах. ИГХ – CK20 в поверхностных слоях. Альтерации гена TP53 нет.

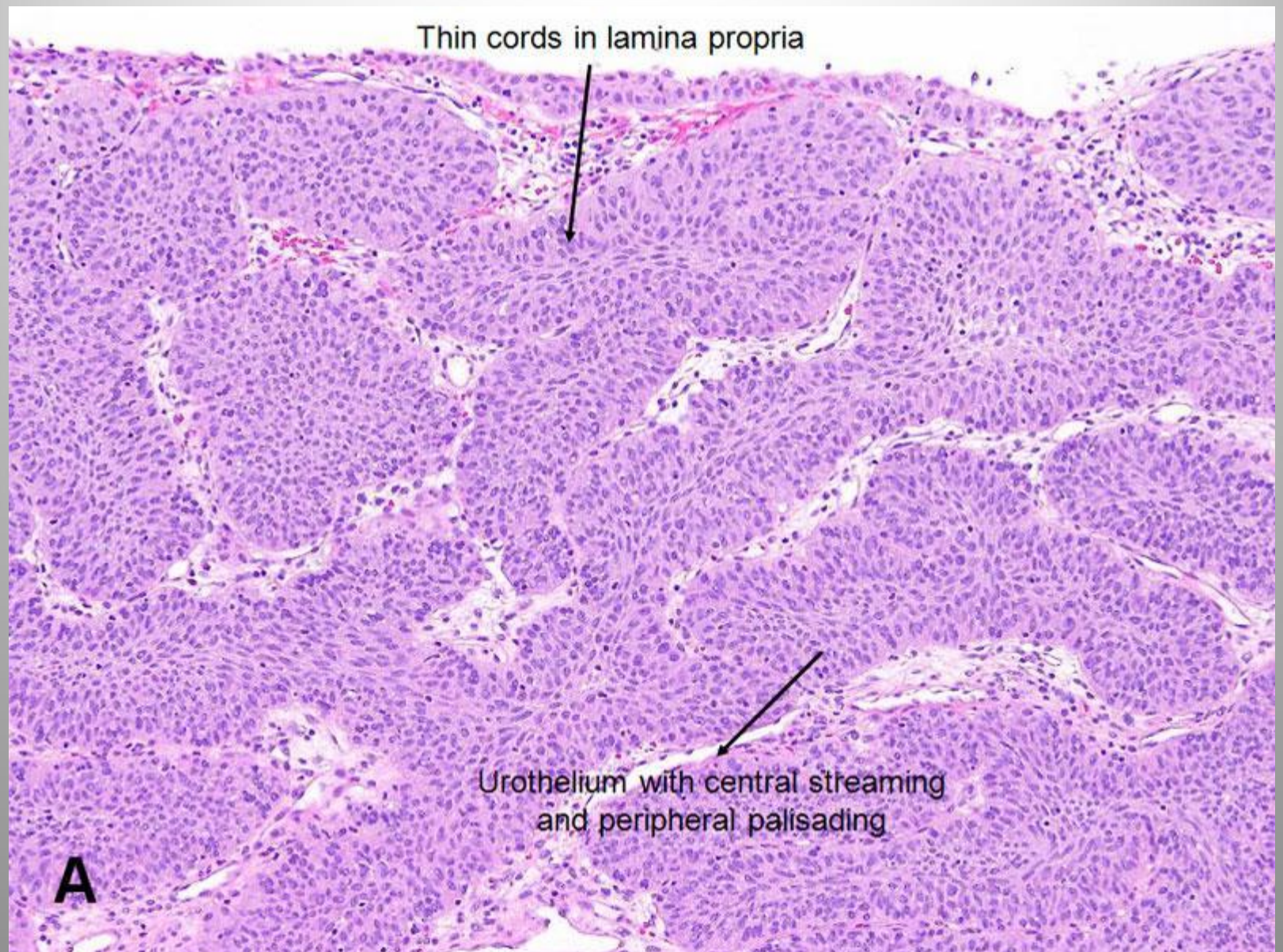




Уротелиальная (переходноклеточная) папиллома, погружной тип – эндофитная\инвертированная папиллома

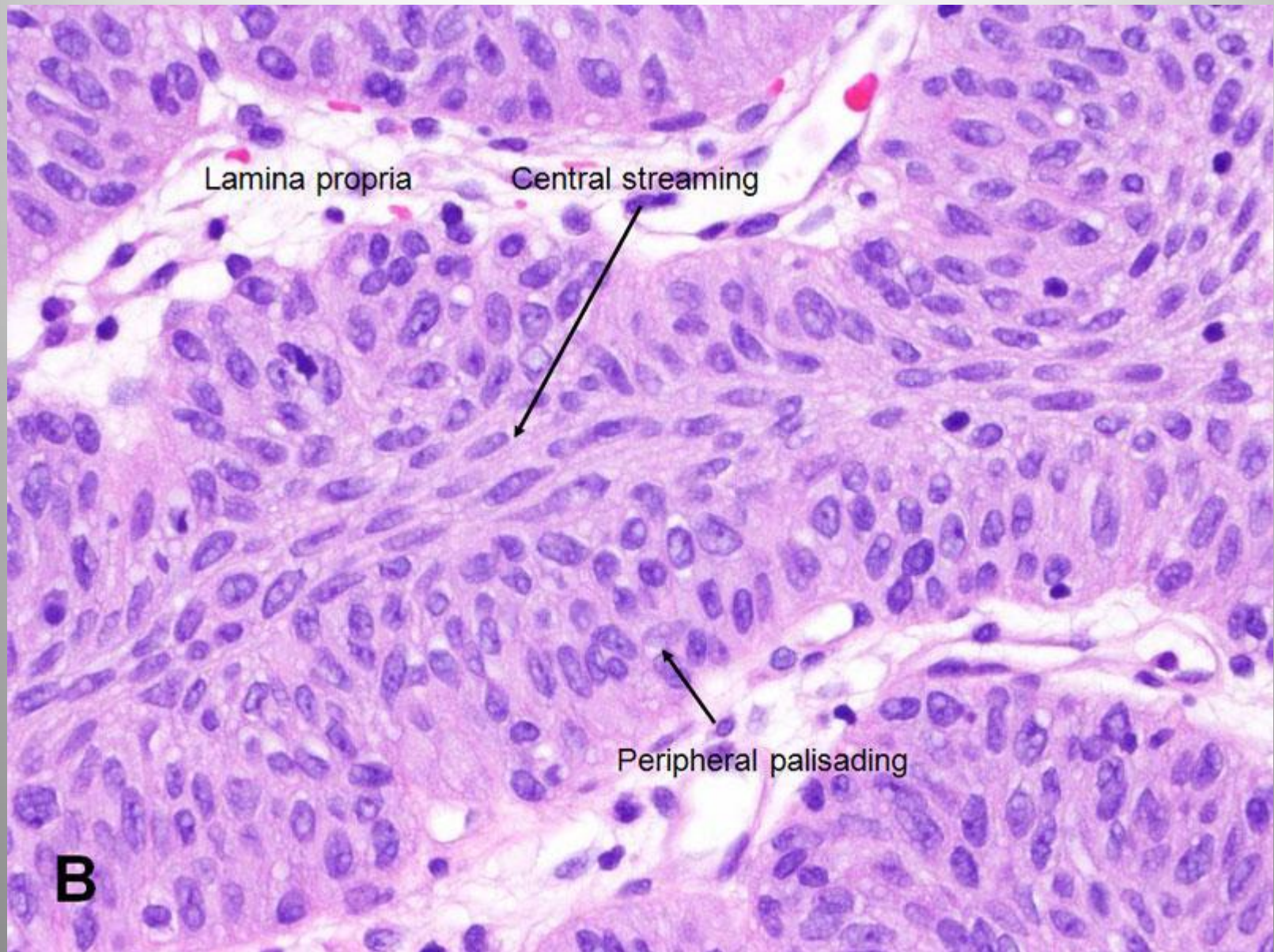
- Характеризуется преобладанием эндофитного компонента. Менее 1%, возраст 60-70 лет, доброкачественное течение, рецидив 1%. Образование одиночное на ножке или широком основании, с преимущественной локализацией в области шейки или треугольника. Имеются инвагинаты эпителия в основу и отдельные отшнурованные комплексы пролиферирующего уротелия не глубже мышечного слоя.

Thin cords in lamina propria



Urothelium with central streaming
and peripheral palisading

A



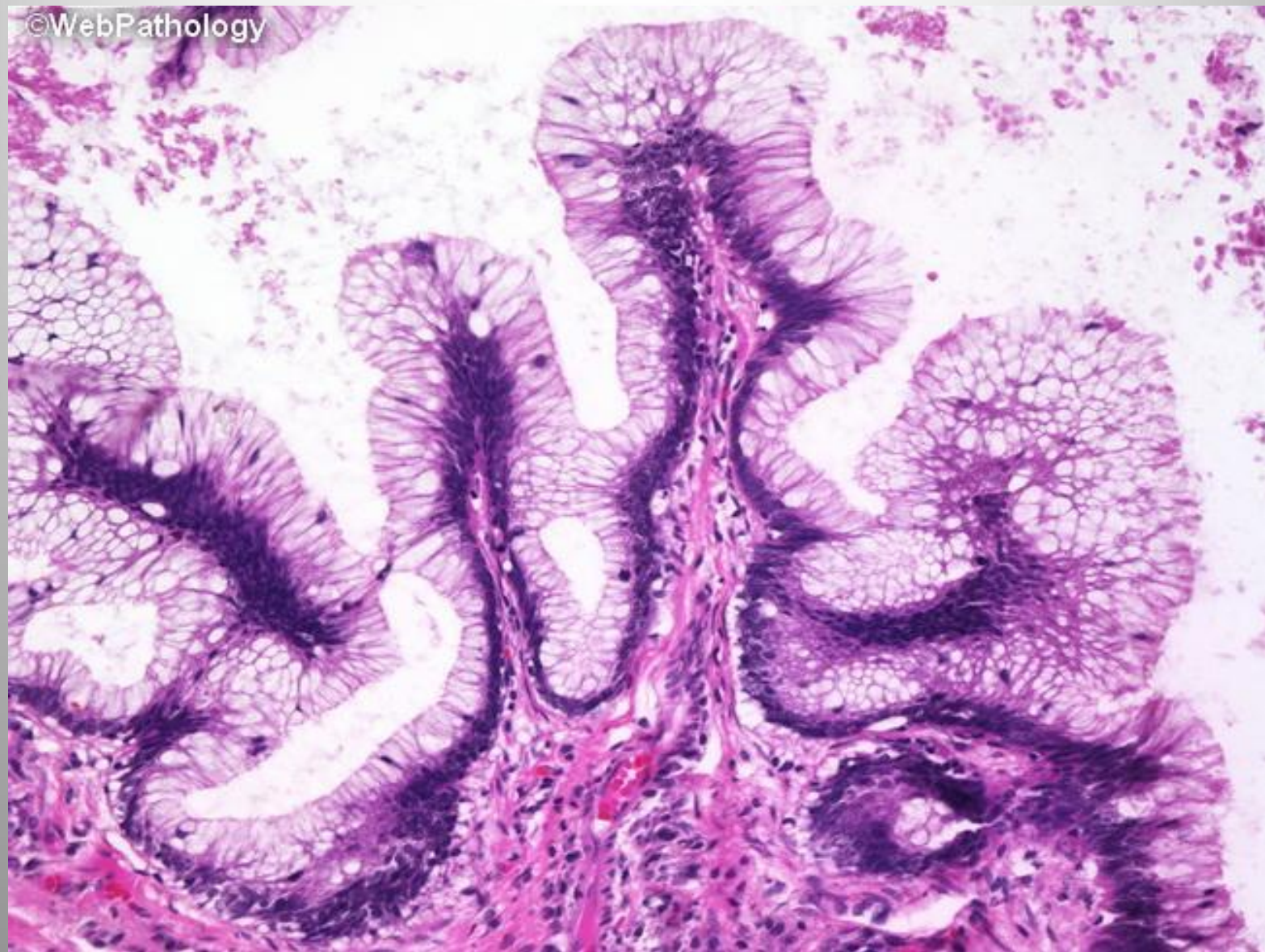
Плоскоклеточная папиллома

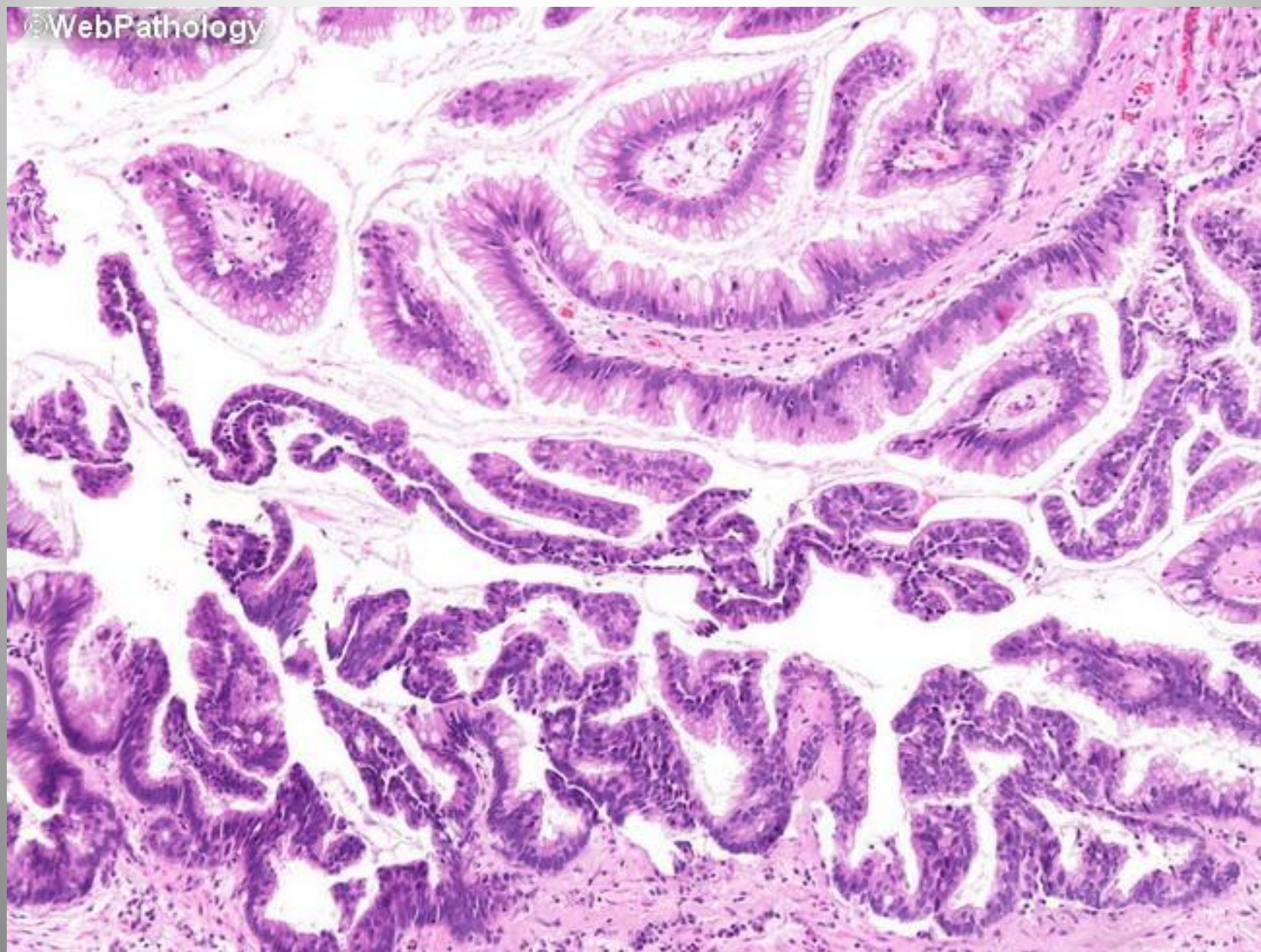
- Очень редкое доброкачественное одиночное сосочковое образование мочевого пузыря, встречается у женщин пожилого возраста без специфических симптомов. Иногда имеет признаки остроконечной кондиломы в виде койлоцитов. В таком случае выявляют ДНК ВПЧ 6\11 типов.



Ворсинчатая аденома

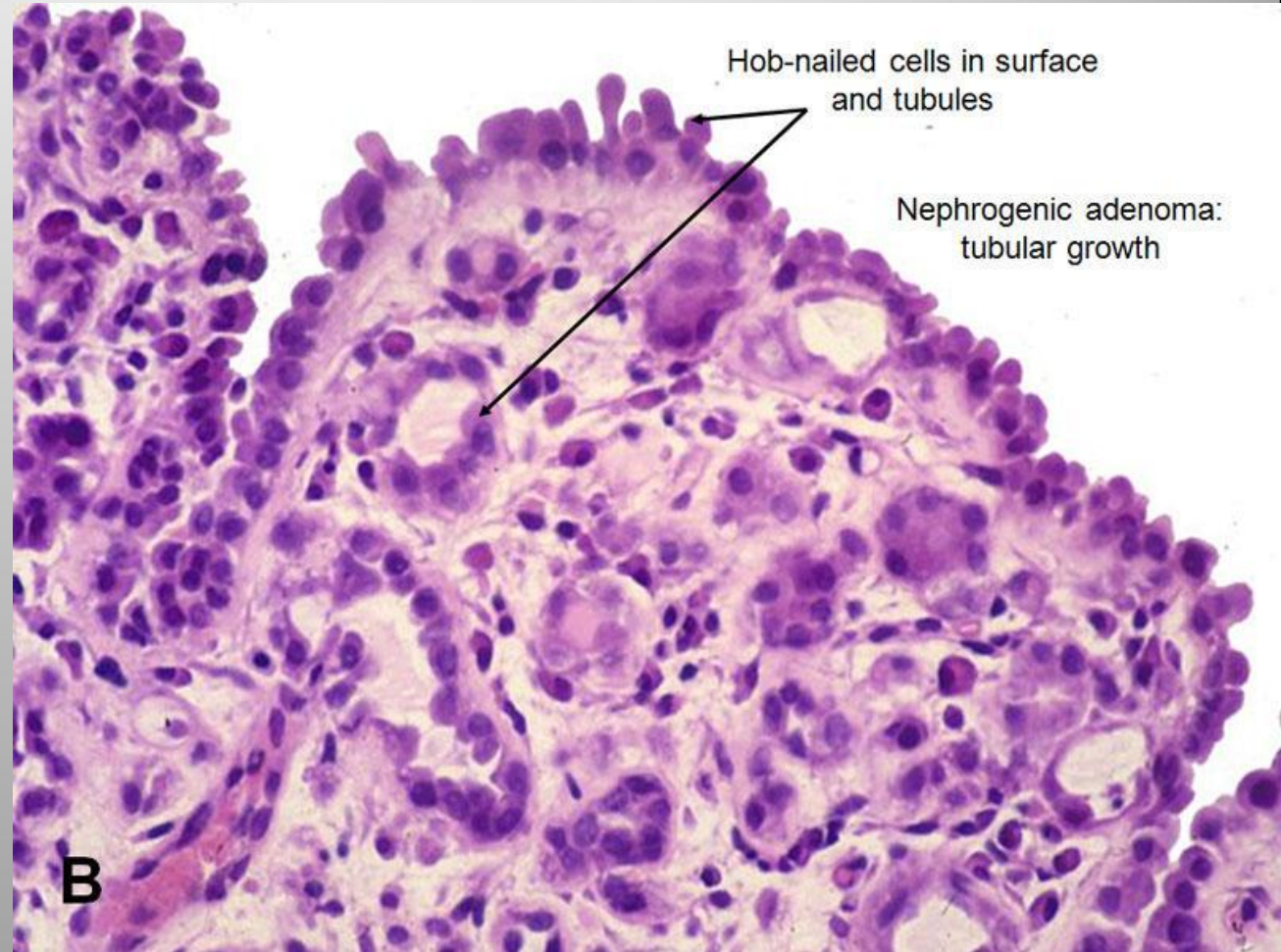
- Доброкачественная экзофитная опухоль с папиллярными структурами, представленными железистым эпителием кишечного типа, идентична по строению ворсинчатой аденоме толстой кишки. Средний возраст 65 лет, чаще локализуется по ходу урахуса или в области треугольника. Ядра темные, вытянутой формы, расположены базально. Обладает злокачественным потенциалом. ИГХ СК20 - 100%, СК7 – 56%, СЕА – 89%, ЕМА – 22%.





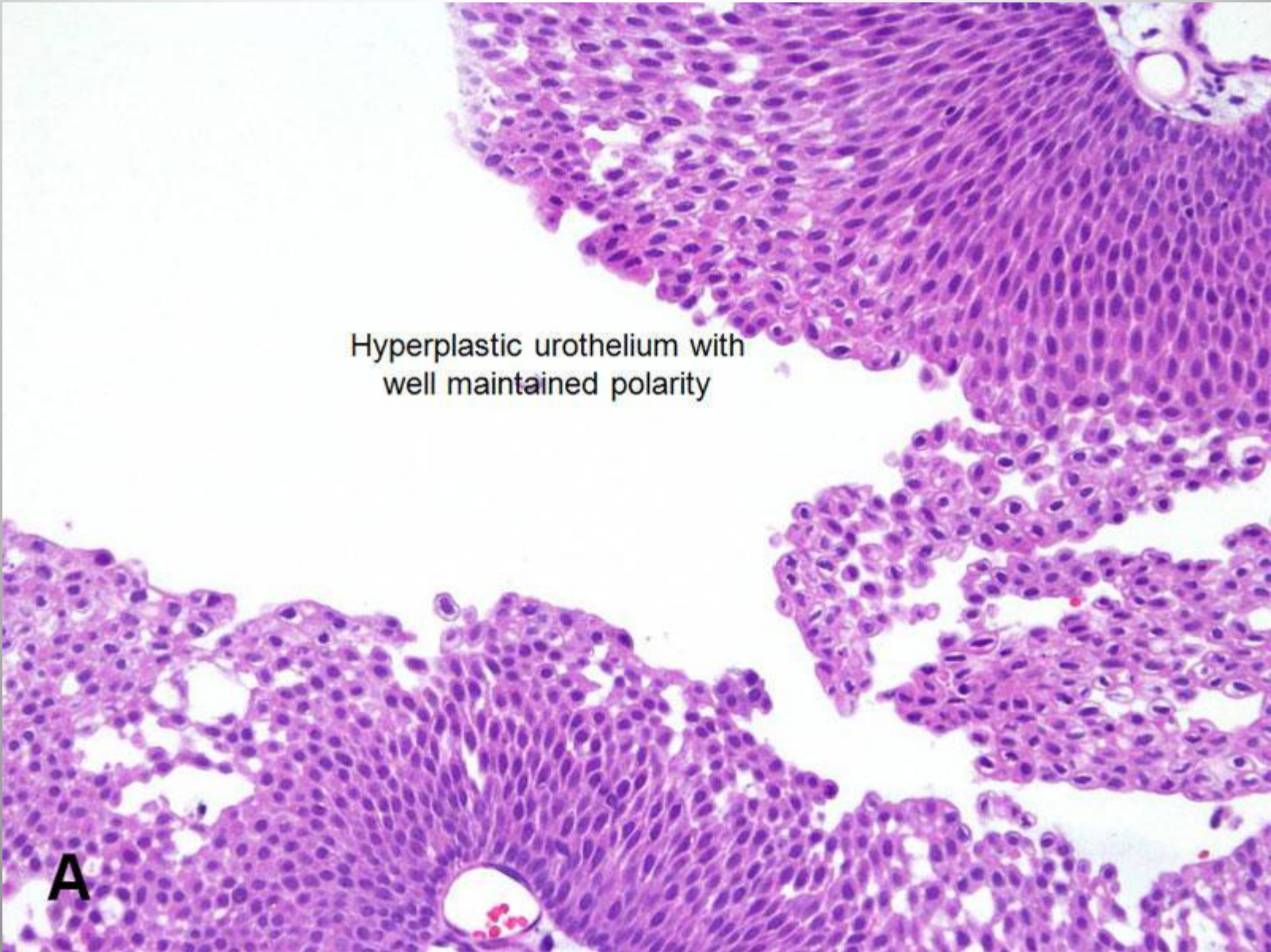
Нефрогенная аденома

Развитие связано с оперативным вмешательством, травмой, циститами и МКБ. Представлена паиллярным или полиповидным образованием. Редко больше 4см. Микро: тубулярные и кистозные\папиллярные и полиповидные структуры. Ядерная атипия и митозы обычно не наблюдаются.



Папиллярная уротелиальная (переходноклеточная) опухоль н.ст.зл. – Переходноклеточная опухоль G1

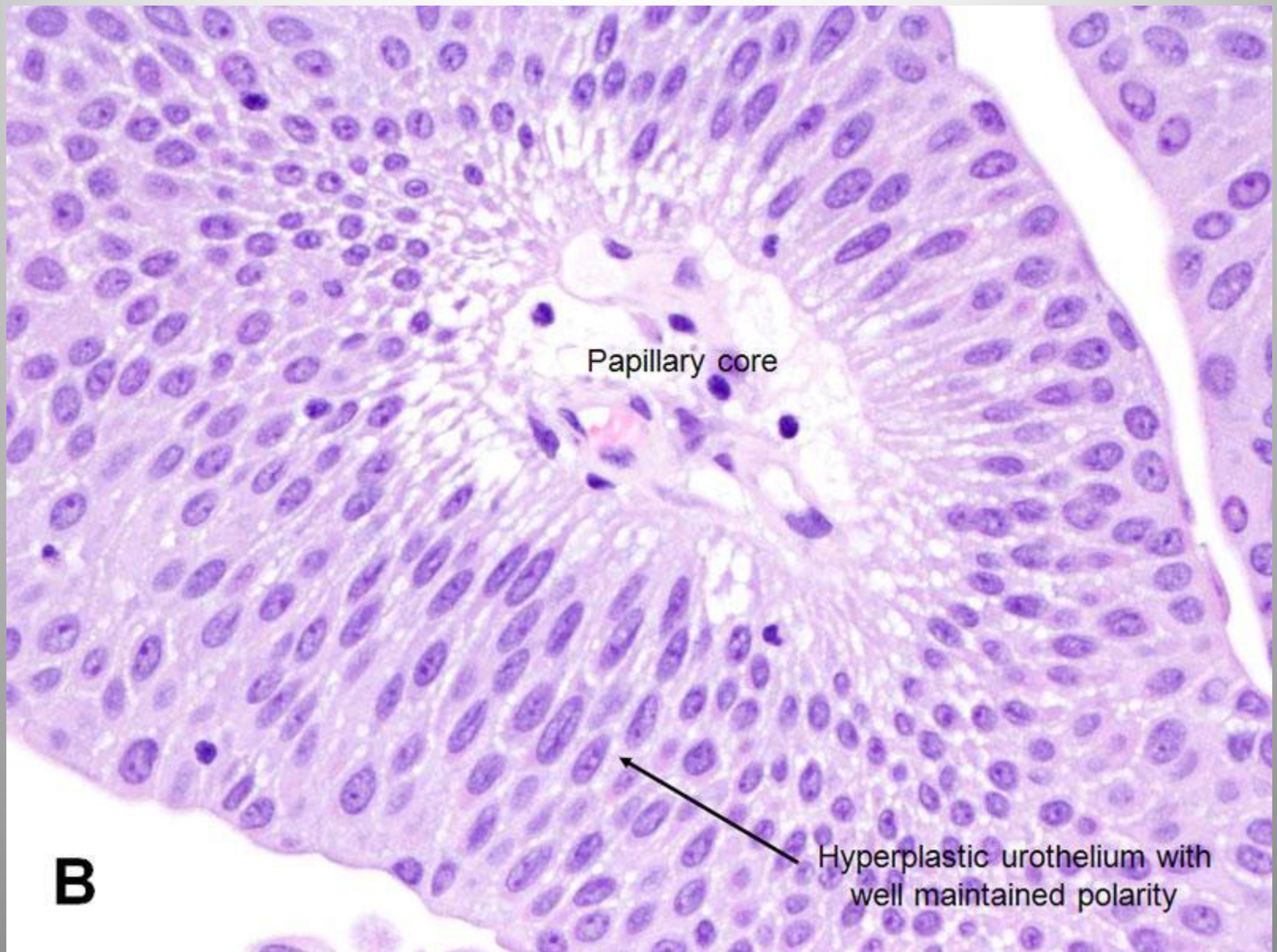
- Сходна с типичной папилломой, но с выраженной клеточной пролиферацией (более 6 слоев).
- Структурная и клеточная атипия минимальны, может быть незначительное нарушение полярности, иногда митозы, обычно в базальных отделах, зонтичные клетки чаще присутствуют. Атипичных клеток как правило нет. Могут быть инвертированные структуры. Макро: сосочковое образование д1-2см, чаще на боковой и задней стенках или около устья мочеточника.
- Как правило в рак не переходит, однако повышается риск новых папиллярных образований с более высокой тенденцией к малигнизации.



Hyperplastic urothelium with
well maintained polarity

This histological image shows a section of urothelial tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The tissue exhibits hyperplasia, characterized by an increased number of cells. The cells are arranged in a stratified layer, with a clear distinction between the superficial layer of cells and the underlying layers. The nuclei are stained dark purple, and the cytoplasm and extracellular matrix are stained pink. The overall architecture shows a well-maintained polarity, with the cells maintaining their orientation and structure despite the increased cellularity. The label 'A' is located in the bottom left corner of the image.

A



Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома

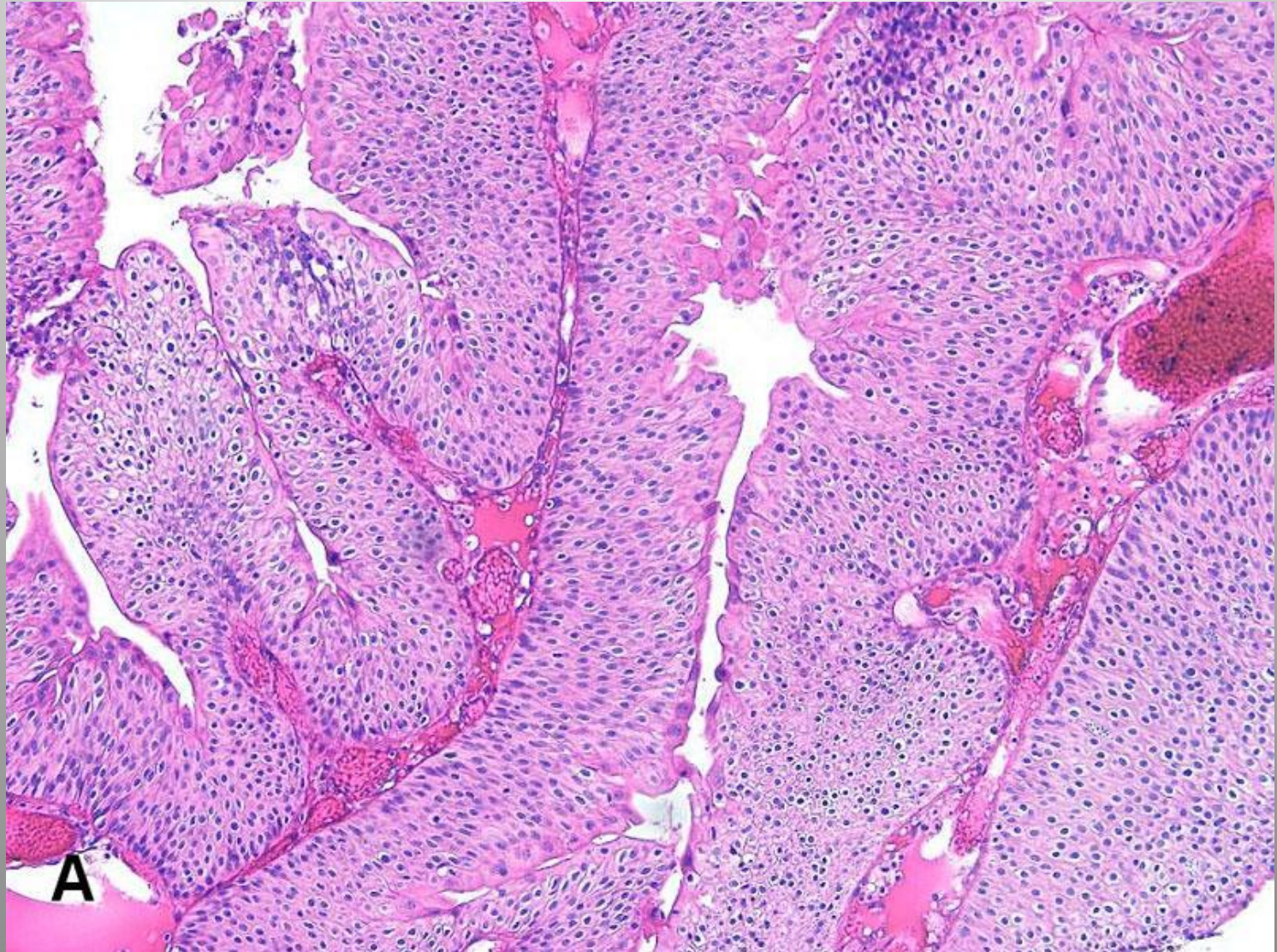
- Любая злокачественная эпителиальная опухоль, содержащая полностью, частично или очагово анаплазированный уротелий. Форма роста включает наличие сосочковых структур, инфильтративный рост, структуры карциномы *in situ*, а также различные их комбинации. Для карциномы *in situ* определение степени дифференцировки не применяется.

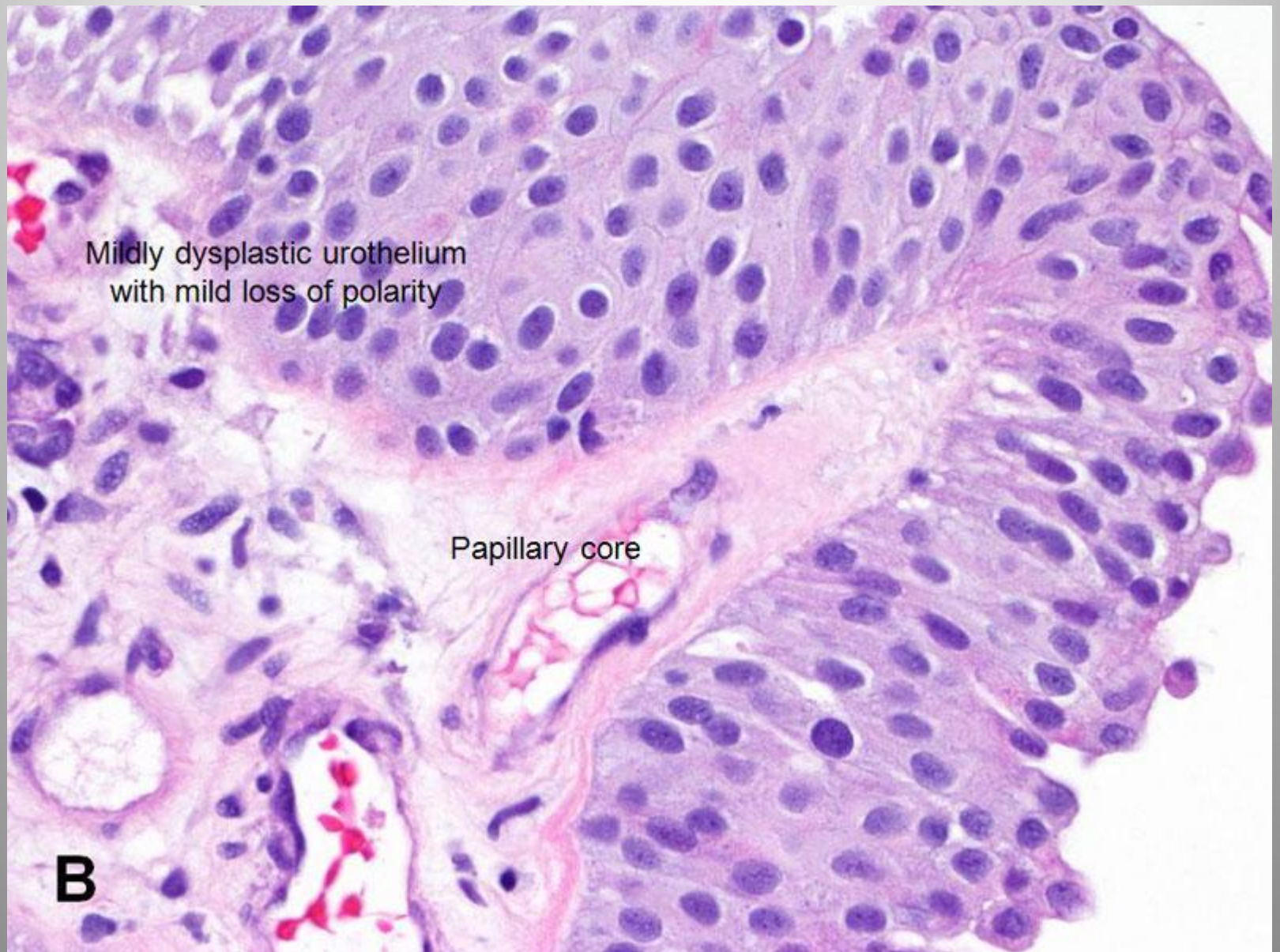


Папиллярная уротелиальная карцинома

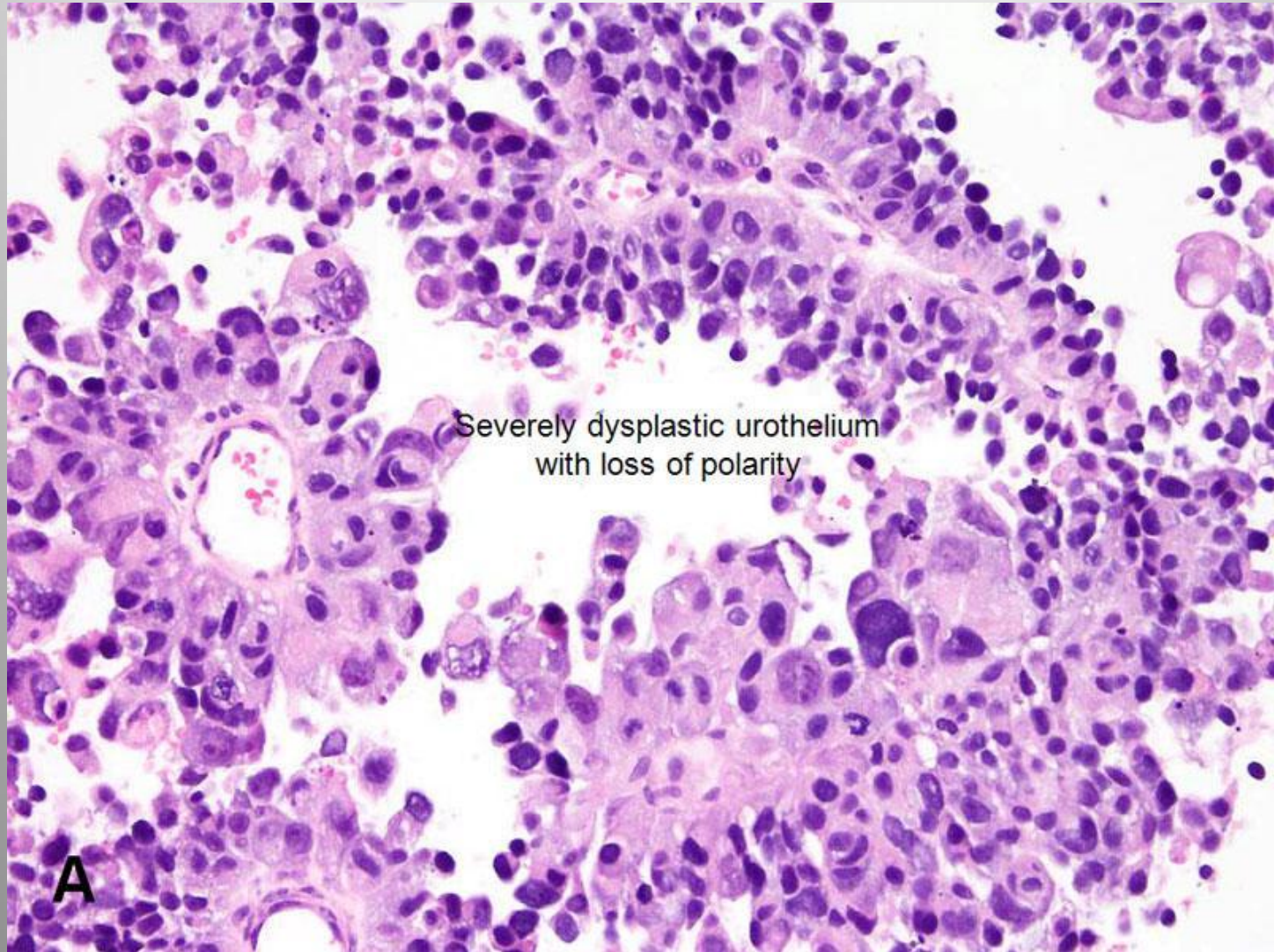
- Злокачественное новообразование уротелия сосочковой структуры. Характеризуется структурной и ядерной атипией различной степени выраженности.
- **G1** – Высокодифференцированный рак. Легкая структурная и клеточная атипия. Риск прогрессирования – 13%
- **G2** – Умереннодифференцированный рак. Нарастание структурной атипии с сохранением некоторых элементов организации, т.е. полярности и мономорфности.
- **G3** – Низкодифференцированный рак. Выраженный клеточный полиморфизм с отсутствием полярности, утратой поверхностных клеток, вариабельностью ядерных параметров, многочисленными патологическими митозами.

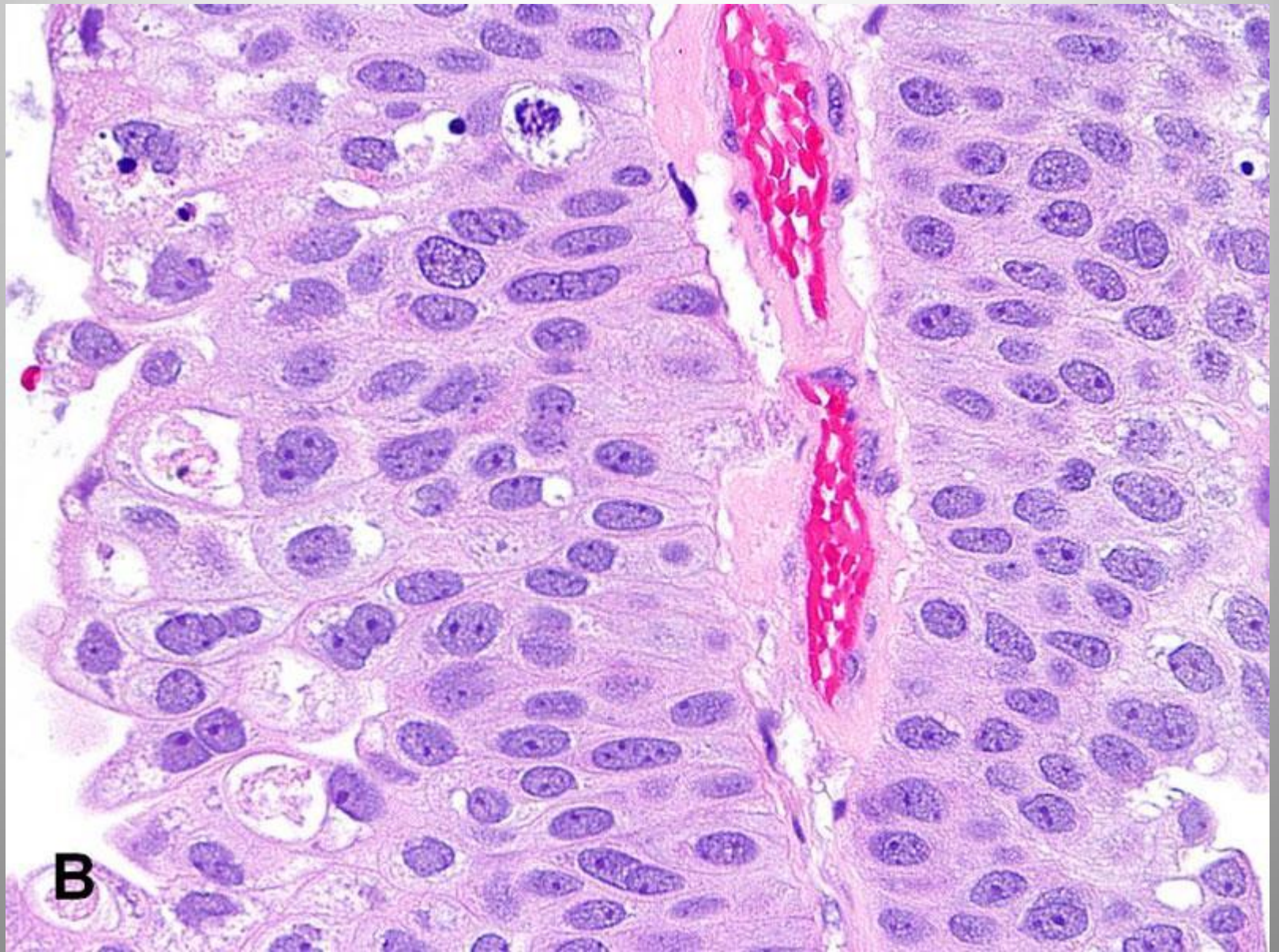
Low grade





High grade



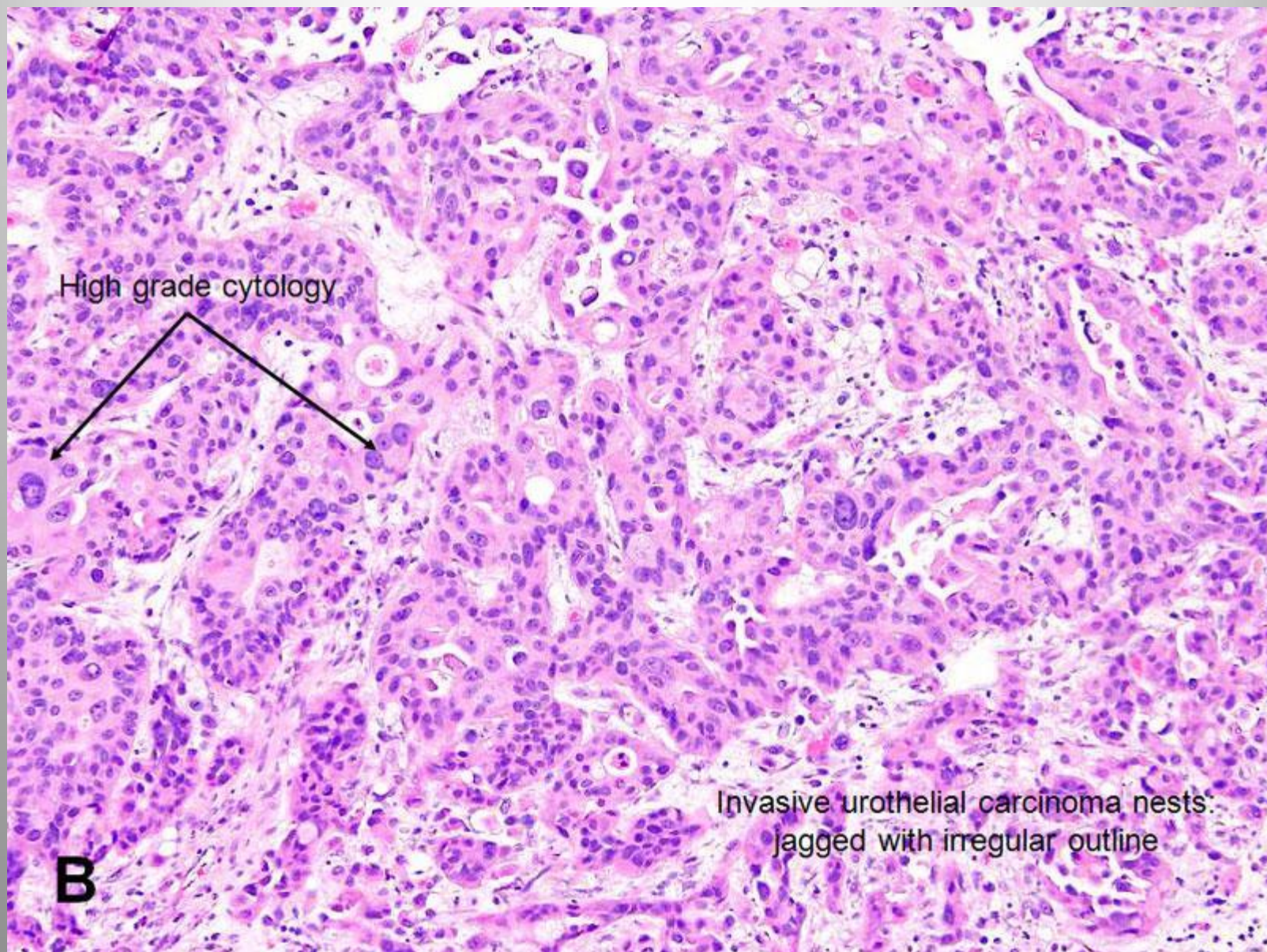


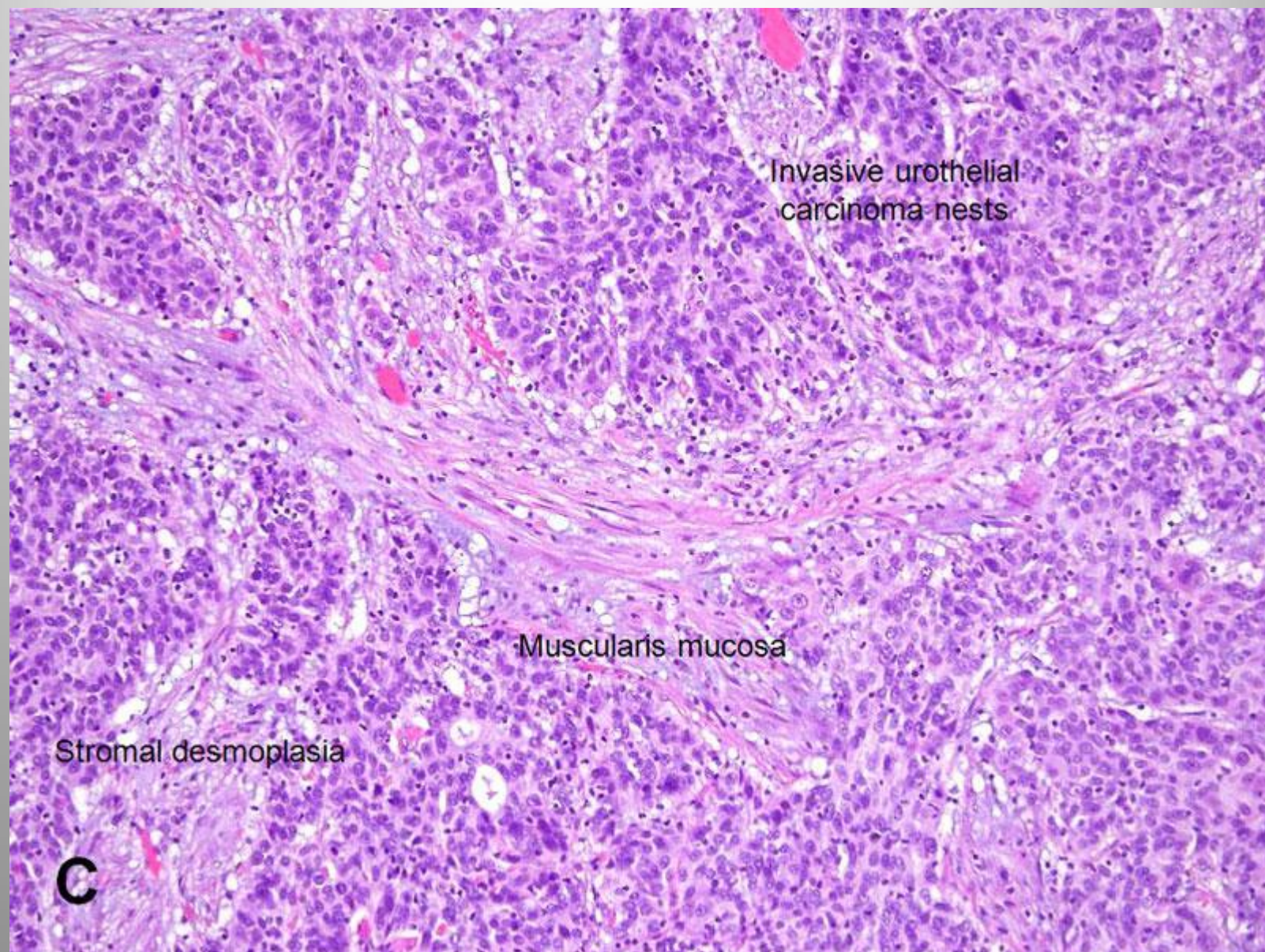
Инфильтративная уротелиальная карцинома

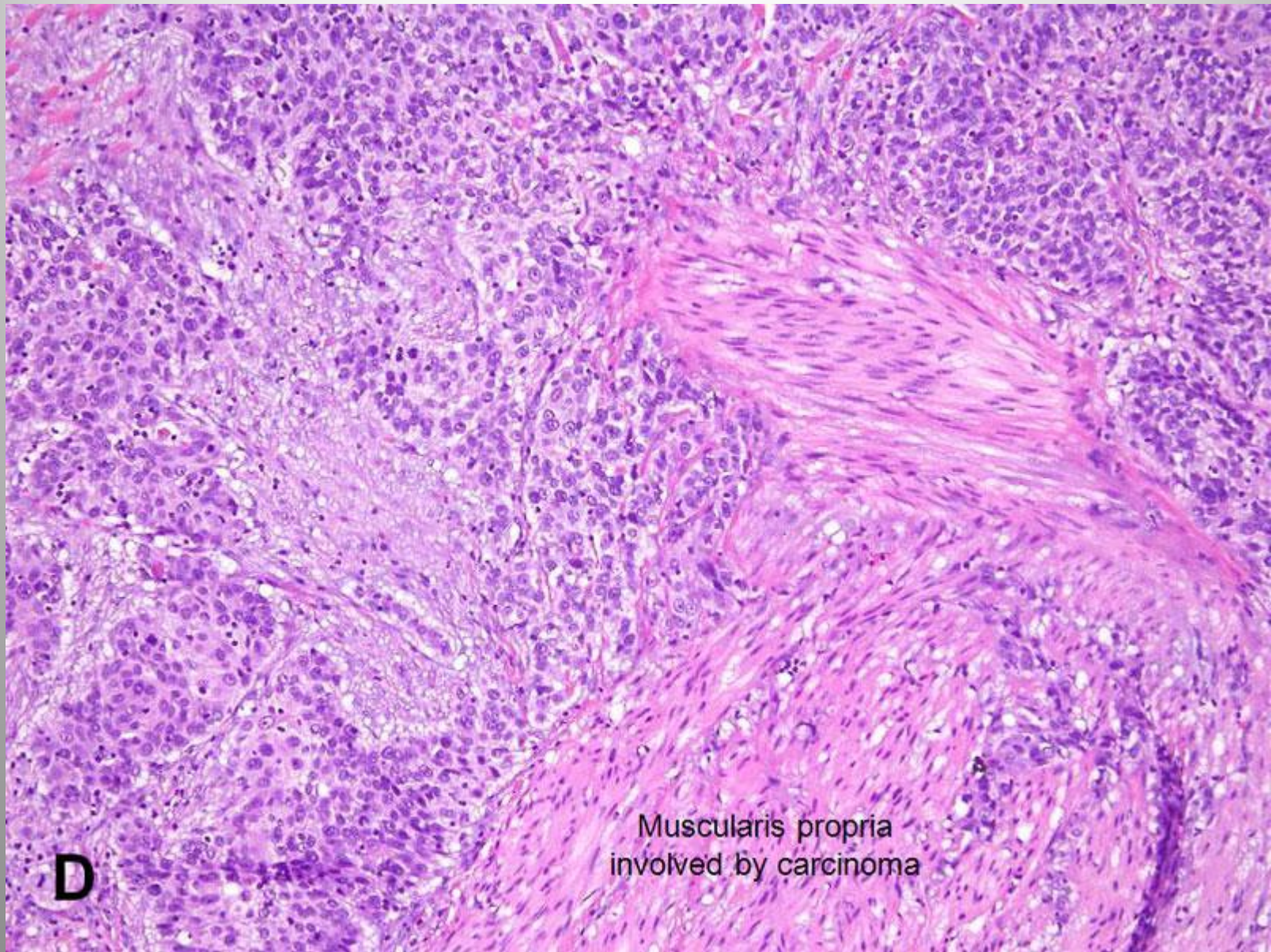
Уротелиальная опухоль, распространяющаяся за пределы БМ.

Макроскопическая картина разнообразна. Карциномы pT1 папиллярные G1-3, карциномы pT2-4 обычно непапиллярные G3. В зоне инвазии БМ имеет прерывистый контур, имеется фиброз, склероз, воспалительная инфильтрация.







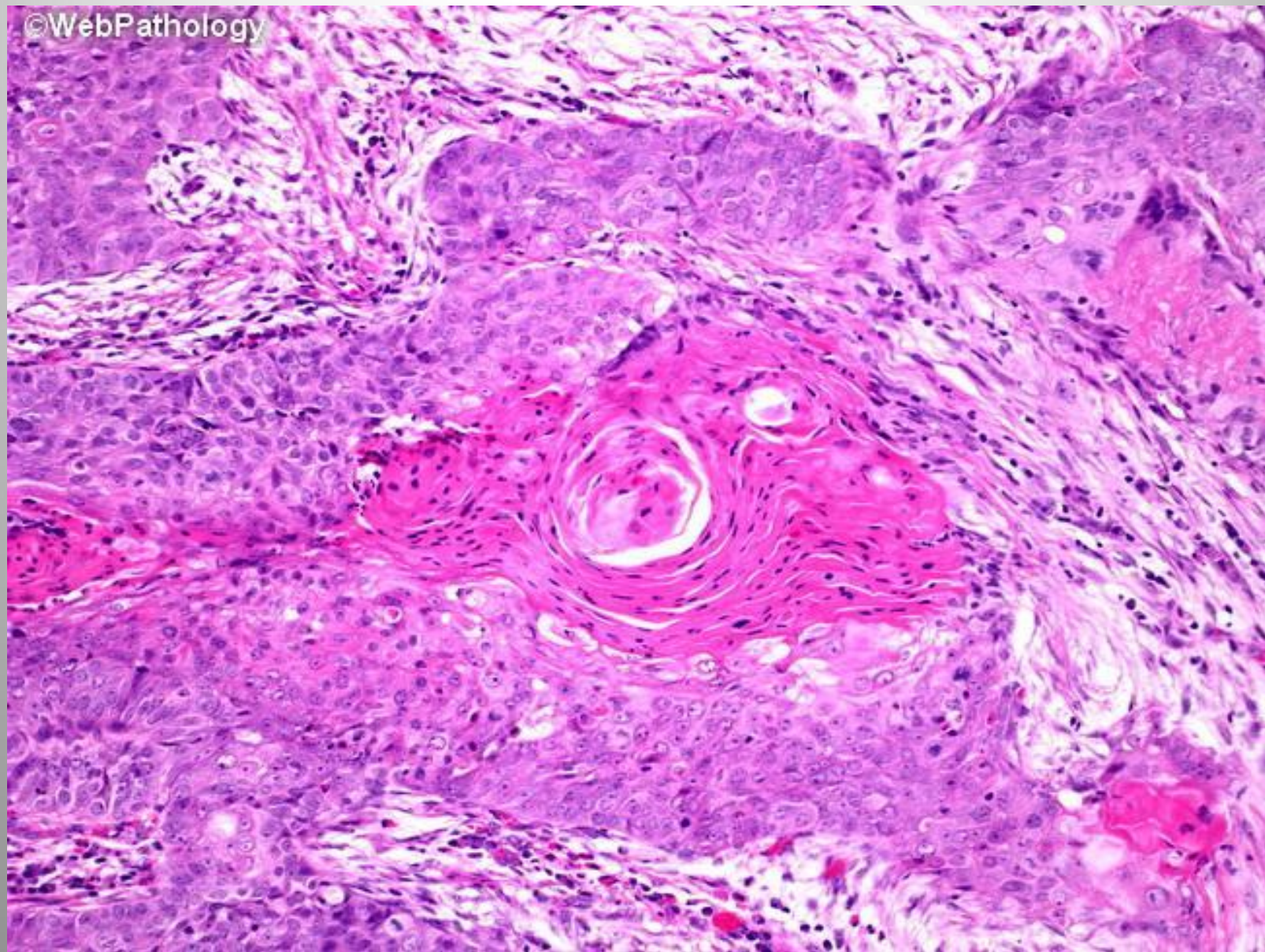


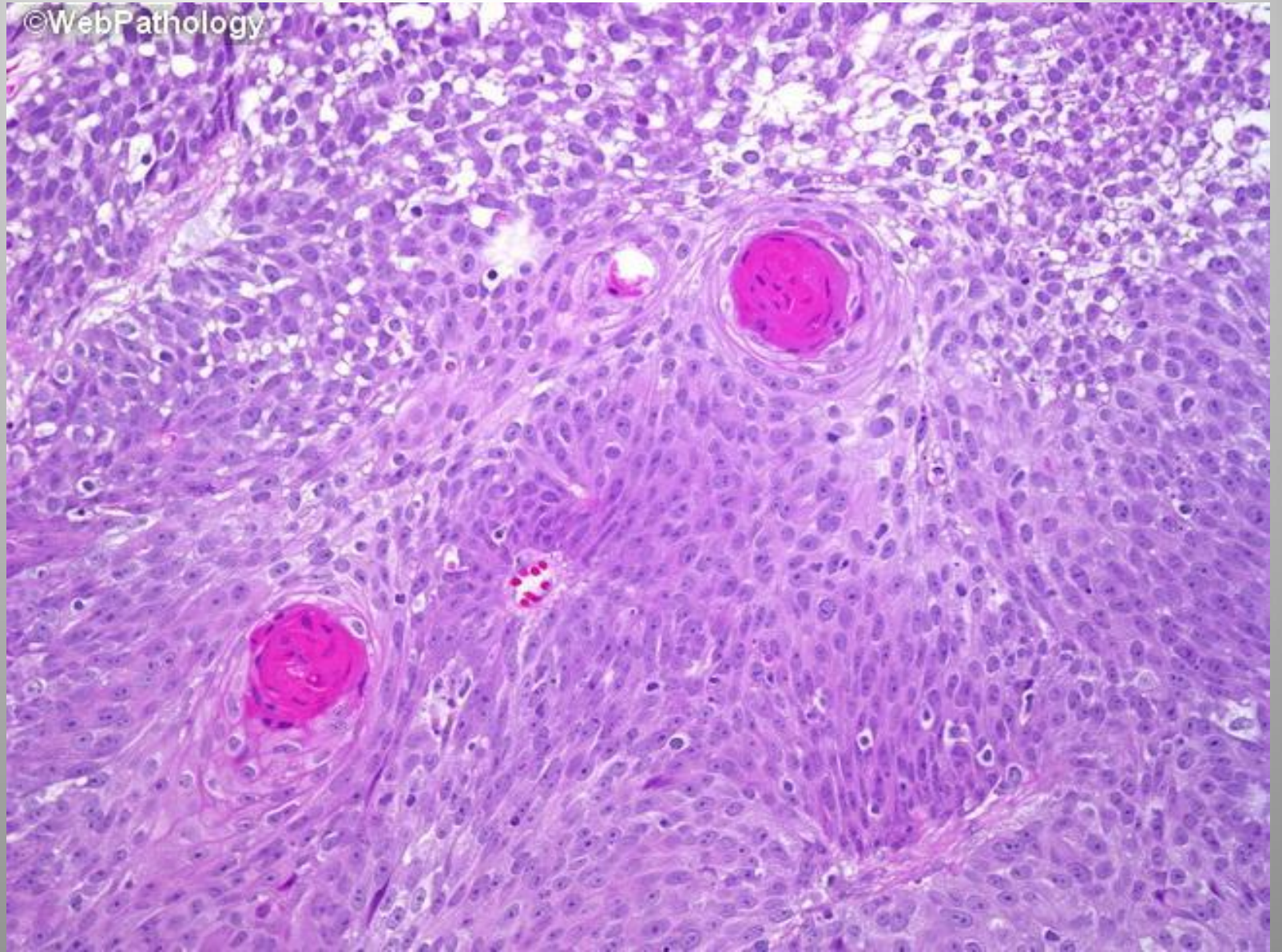
D

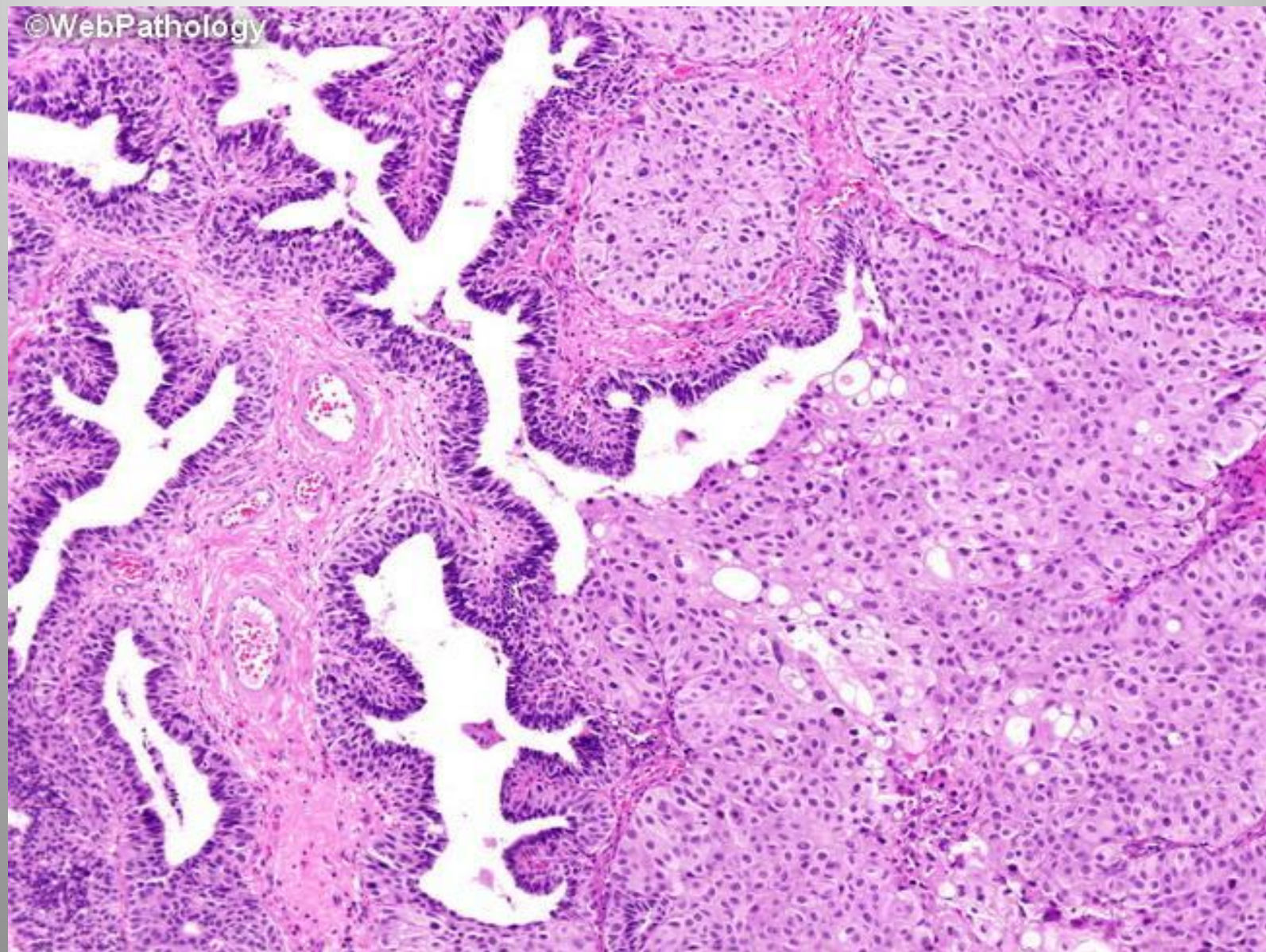
Muscularis propria
involved by carcinoma

С плоскоклеточной\железистой метаплазией

- Самый частый вариант, при котором имеются очаги злокачественного плоского и\или железистого эпителия (плоскоклеточного рака\аденокарциномы)
- **Плоскоклеточная метаплазия** – 21%
уротелиальных карцином.
Базалоидный\светлоклеточный тип. Плохая чувствительность к лучевой и системной химиотерапии. Часто G3. ИГХ – CK14, L1-антиген.
- **Железистая метаплазия** – 6%. Выявляются тубулярные или железистые структуры с секрецией муцина. Могут быть участки коллоидного рака. Однако внутриклеточный муцин выявляется в 14-63% типичных уротелиальных карцином. Экспрессия MUC5. Часто G3

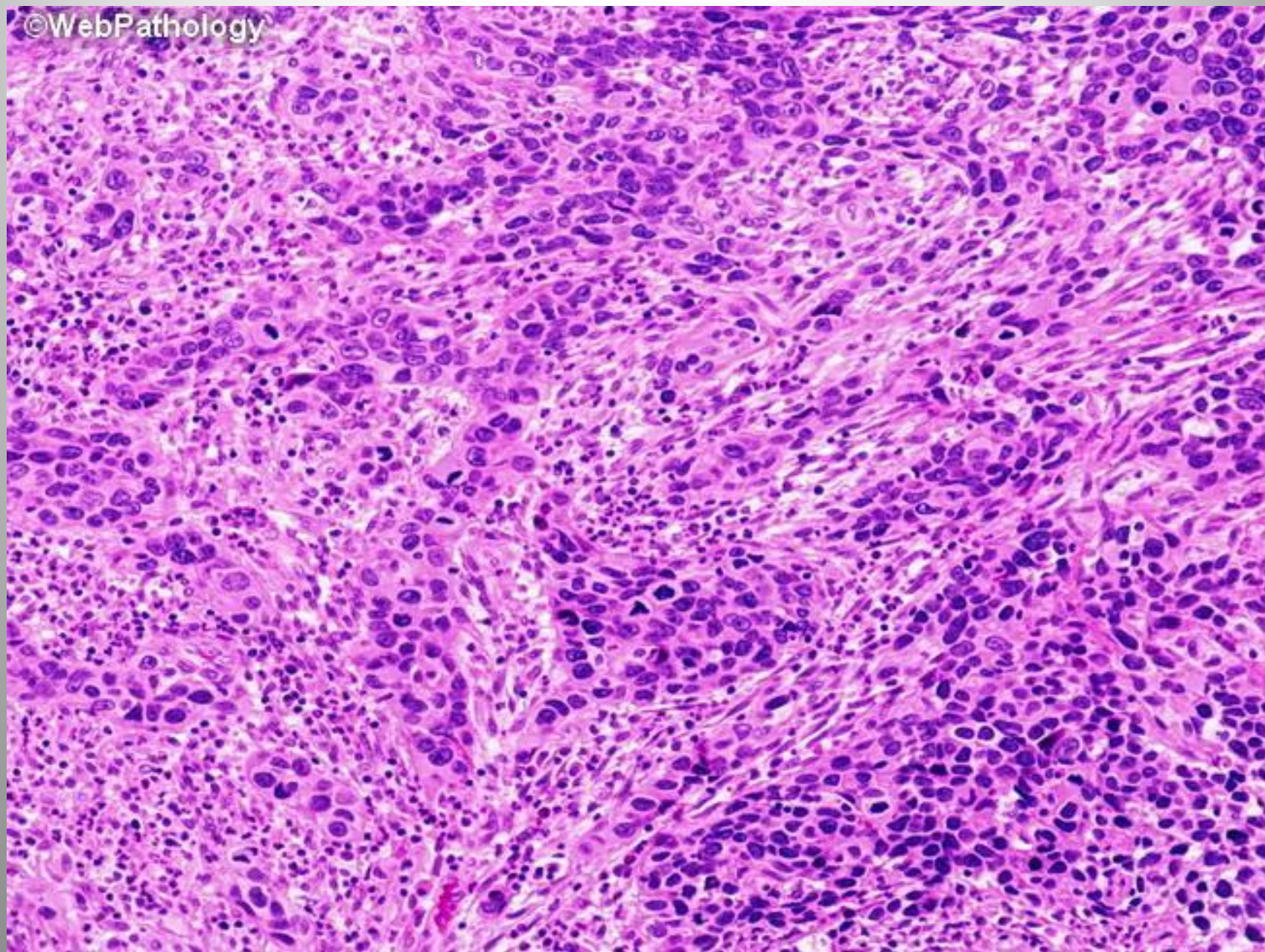


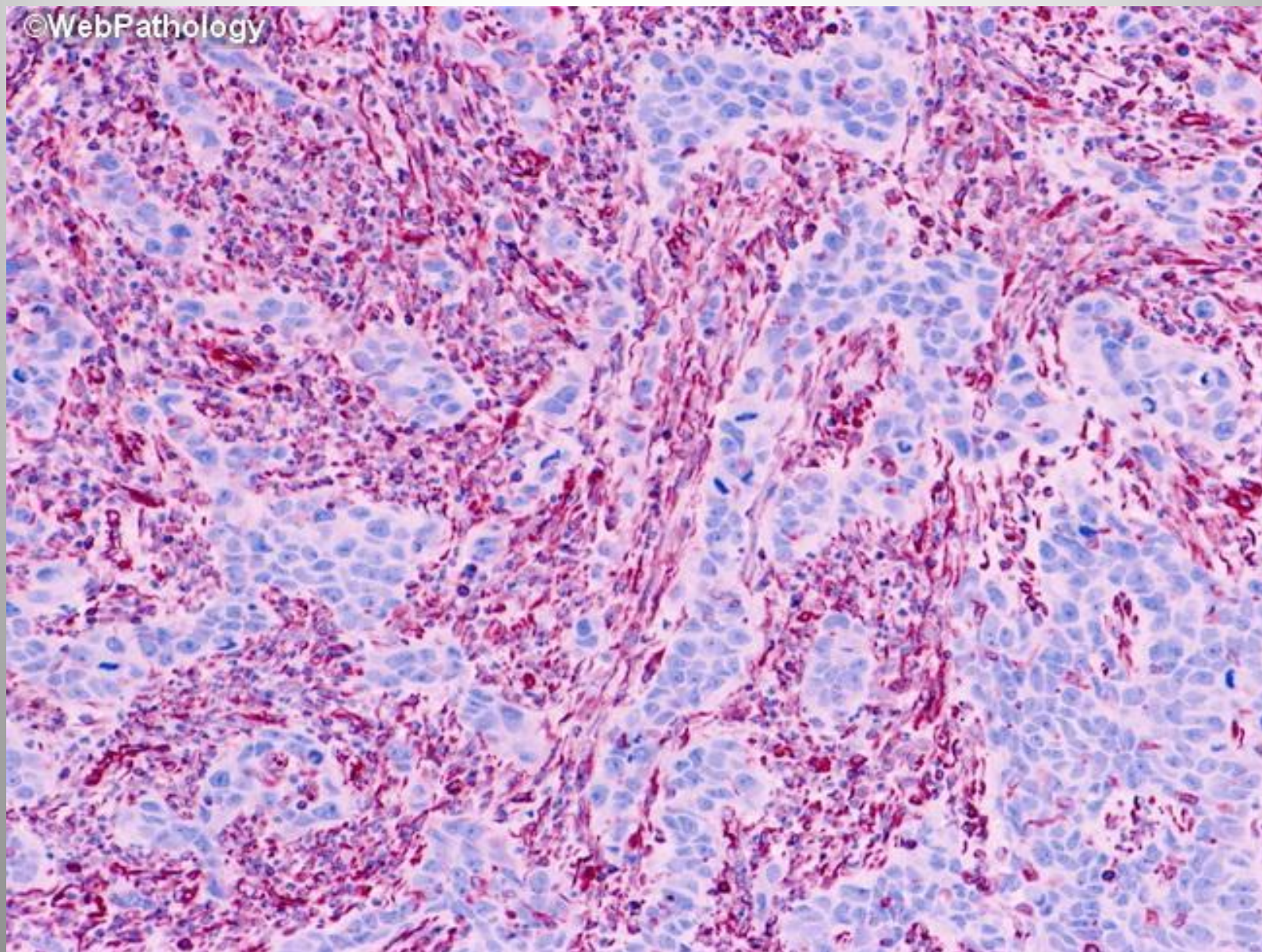




Веретенноклеточная (саркоматоидная) карцинома

- 0,6% карцином мочевого пузыря.
- Содержат преимущественно веретеновидные клетки, сходны с веретенноклеточными саркомами или миофибробластическими опухолями.
- ИГХ – цитокератины.
- Часто полиповидная, с выраженным экзофитным компонентом.
- Микро: уротелиальный, железистый, мелкоклеточный компонент, но преобладает веретенноклеточный недифференцированный компонент. Могут присутствовать гетерологические элементы: структуры хондросаркомы, рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы, липосаркомы и ангиосаркомы.
- Стромальные компоненты экспрессируют виментин, эпителиальные – цитокератины.
- Метастазируют часто, 70% пациентов умирают в срок от 1 до 48 мес.



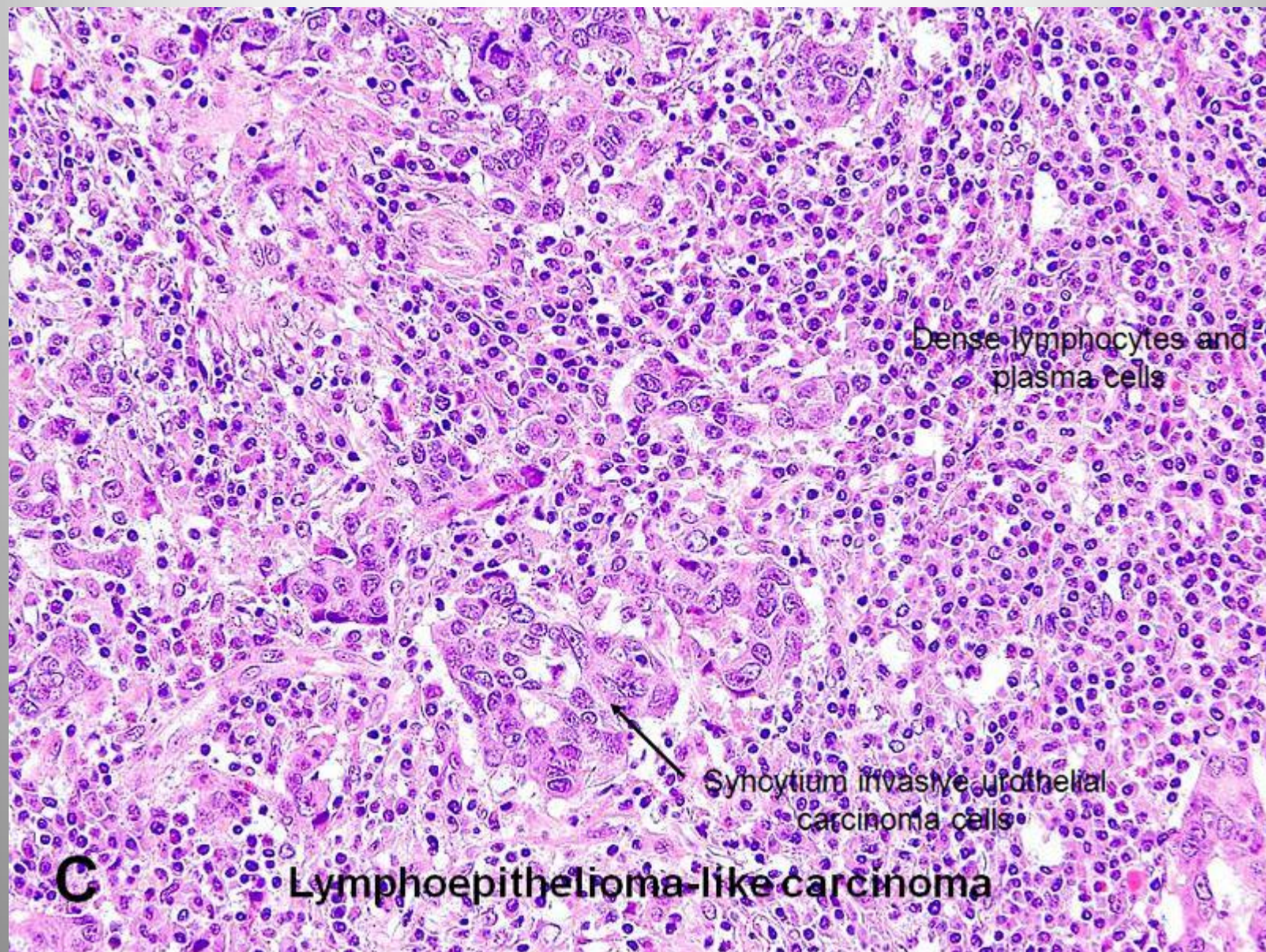


Вименти

н

С лимфоидной инфильтрацией

Опухоль одиночная и обычно вовлекает свод, заднюю стенку или треугольник, имеет выраженный эндофитный компонент. Микро: гнезда, поля и цепочки недифференцированных клеток с крупными полиморфными ядрами и заметными, ядрышками, скудной цитоплазмой. В строме большое число Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов, реже эозинофилов. ИГХ: AE1/AE3, CK8, CK7, редко CK20. В случаях преобладания данного варианта прогноз был относительно благоприятным.



Dense lymphocytes and
plasma cells

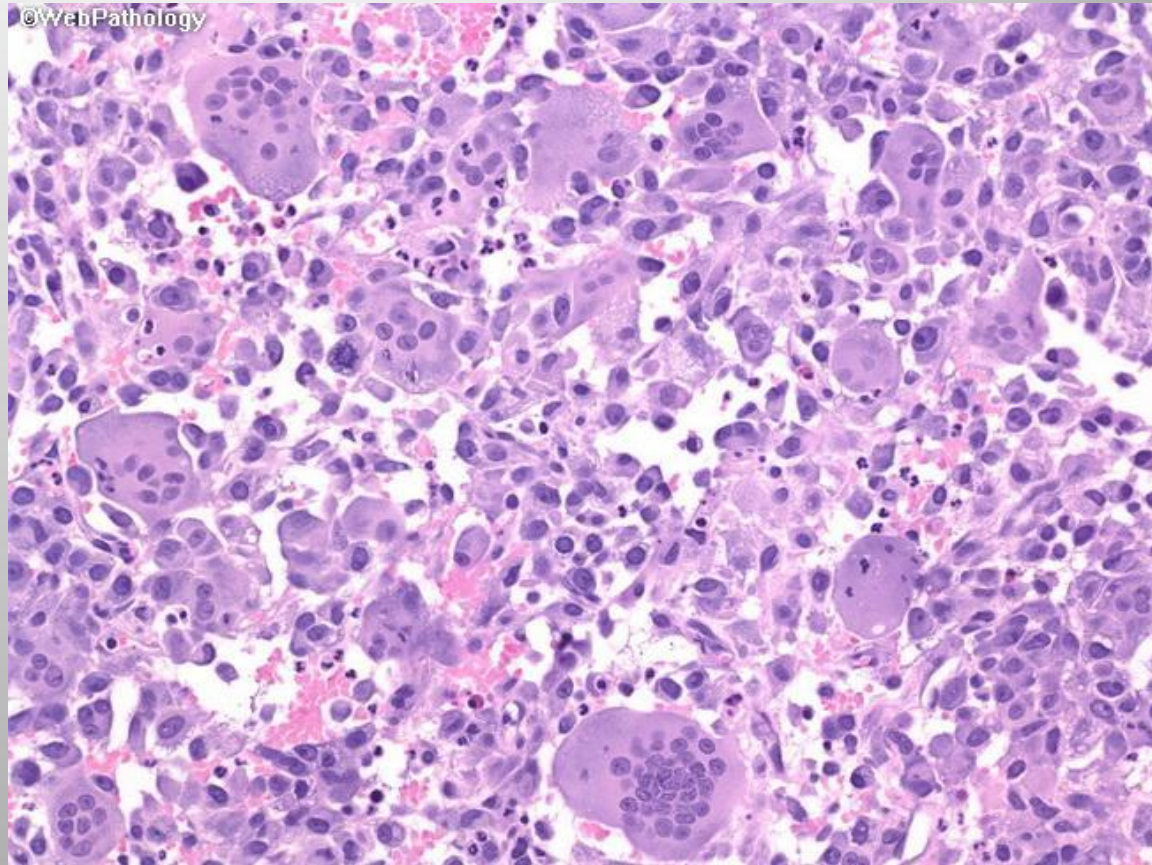
Syncytium invasive urothelial
carcinoma cells

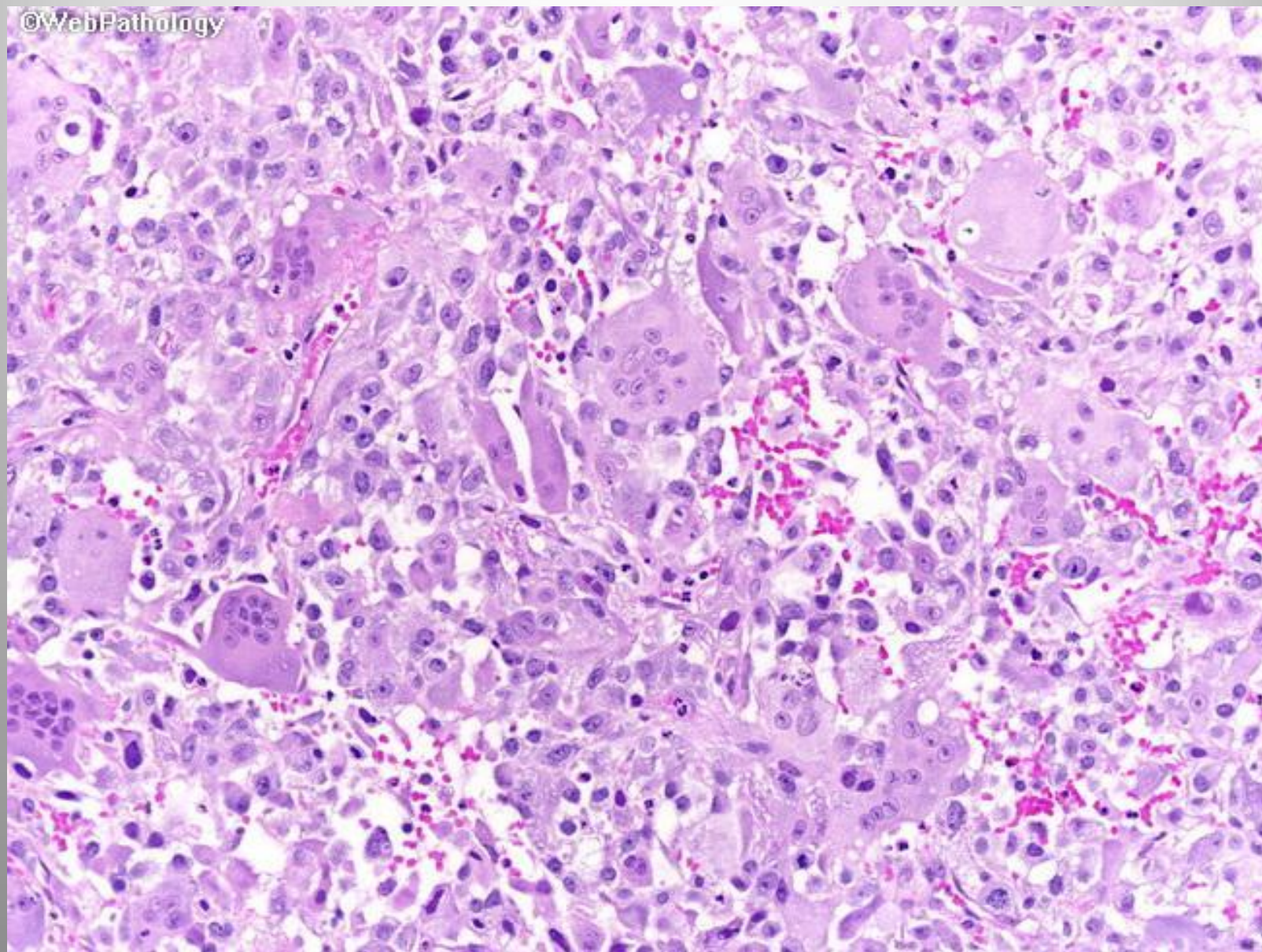
C

Lymphoepithelioma-like carcinoma

Гигантоклеточный вариант

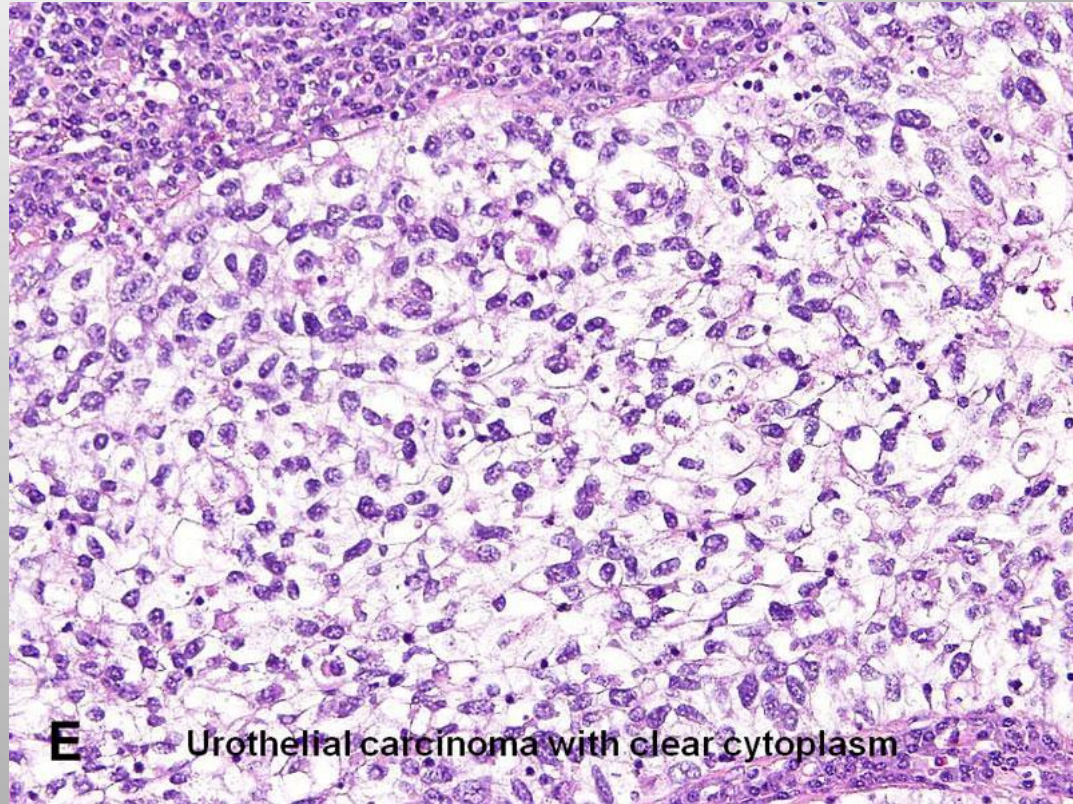
Характеризуется наличием в строме многочисленных клеток типа остеокластов (не учитываются при определении степени анаплазии).
Одноядерные экспрессируют цитокератины, остеокластоподобные – CD86, CD51, CD54.
Встречается редко, прогноз неблагоприятный.

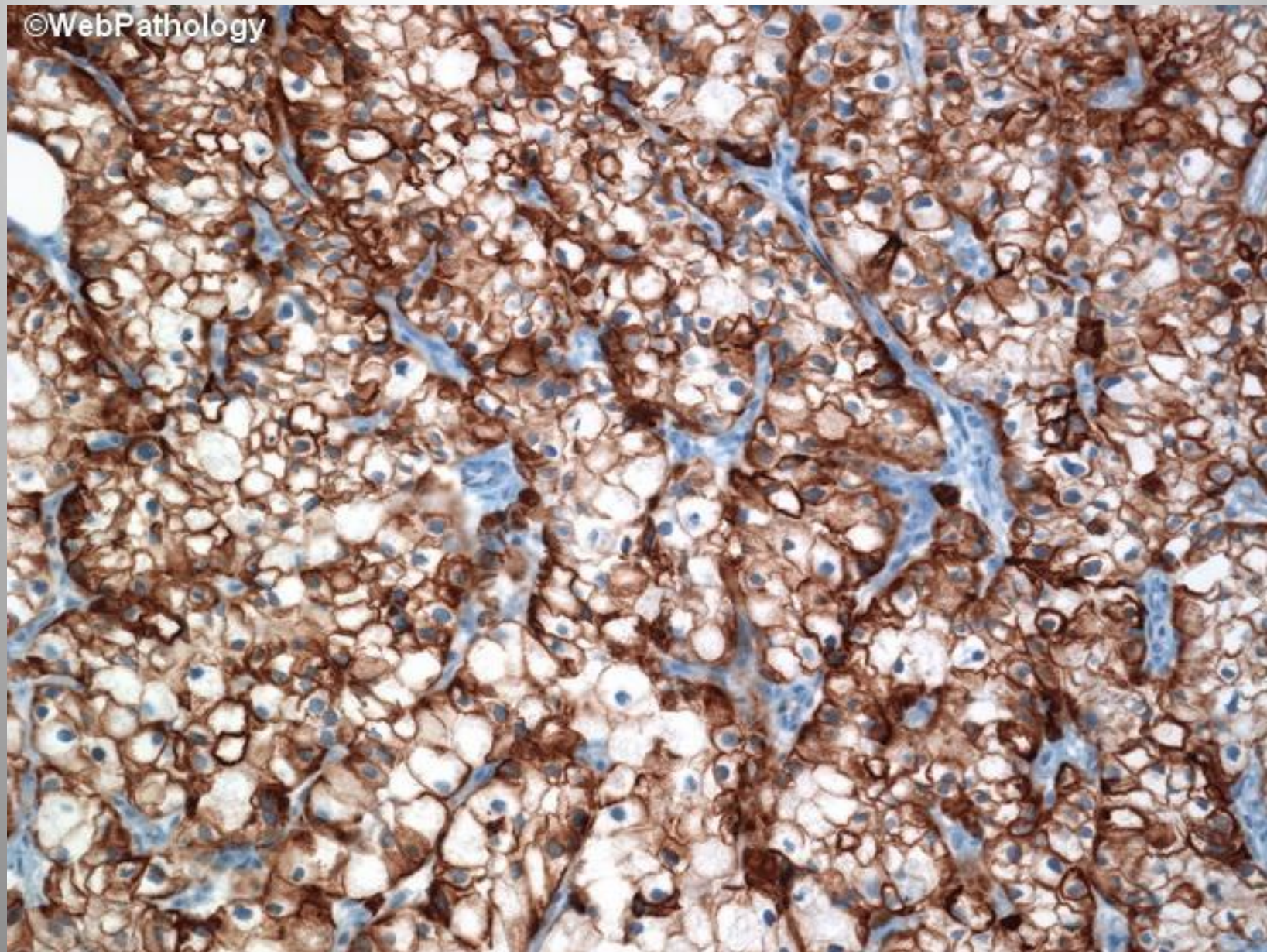




Светлоклеточный вариант

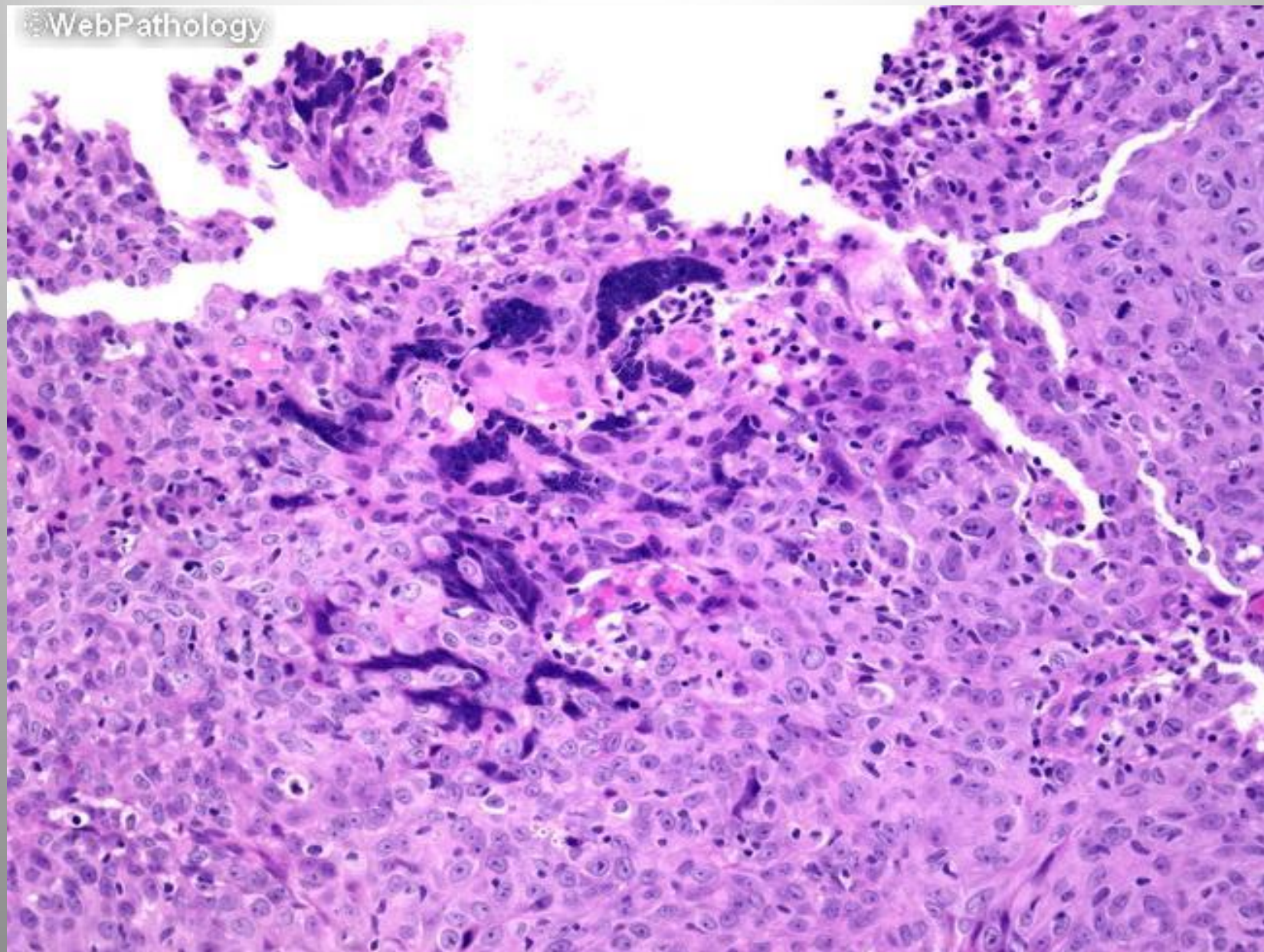
Характеризуется наличием полей клеток с оптически светлой гликогенсодержащей цитоплазмой. Обычно низкодифференцированная, может содержать солидные, папиллярные, тубулокистозные структуры. ИГХ: CK20, CK7, CA-125.

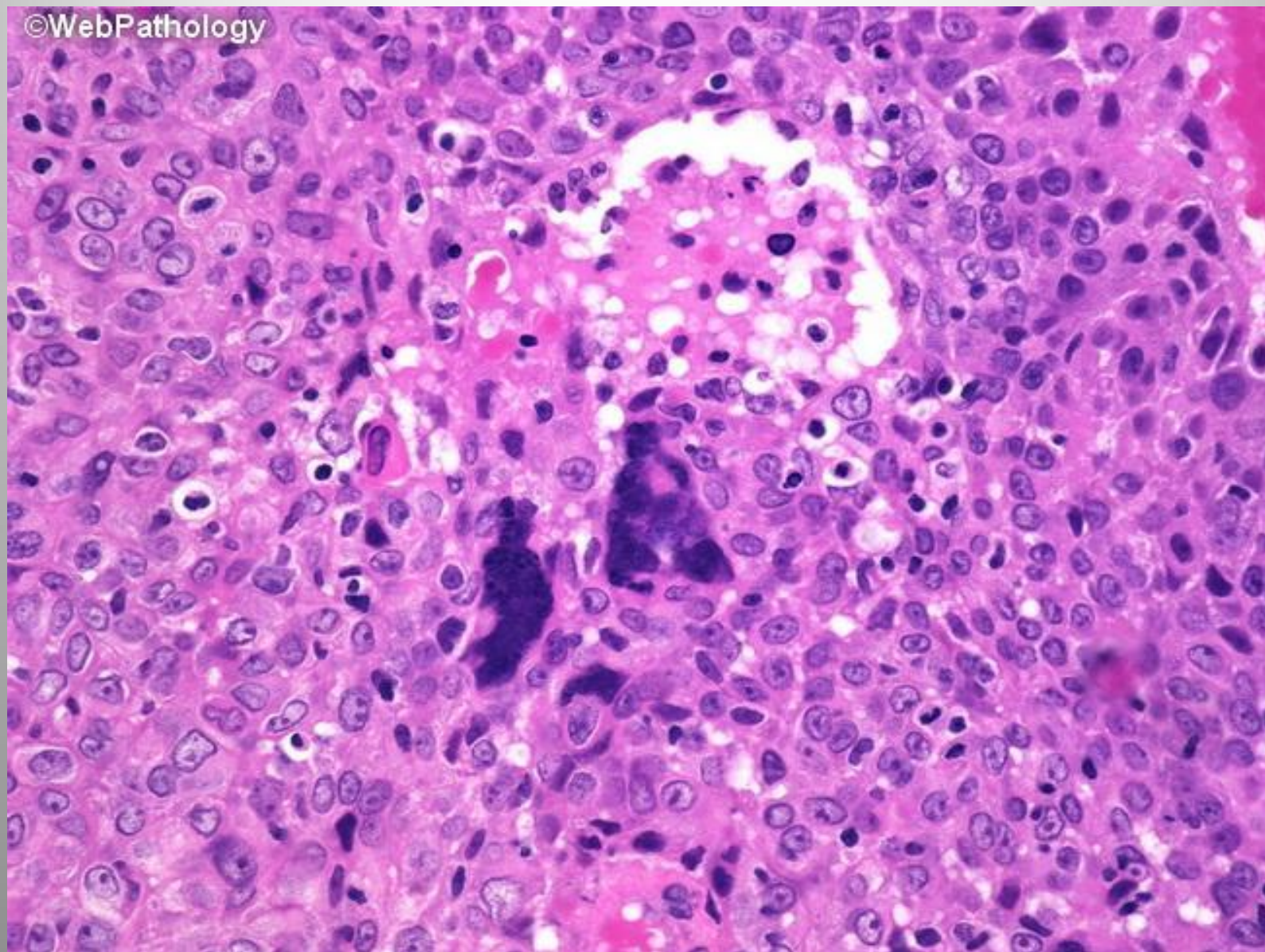




С трофобластической дифференцировкой

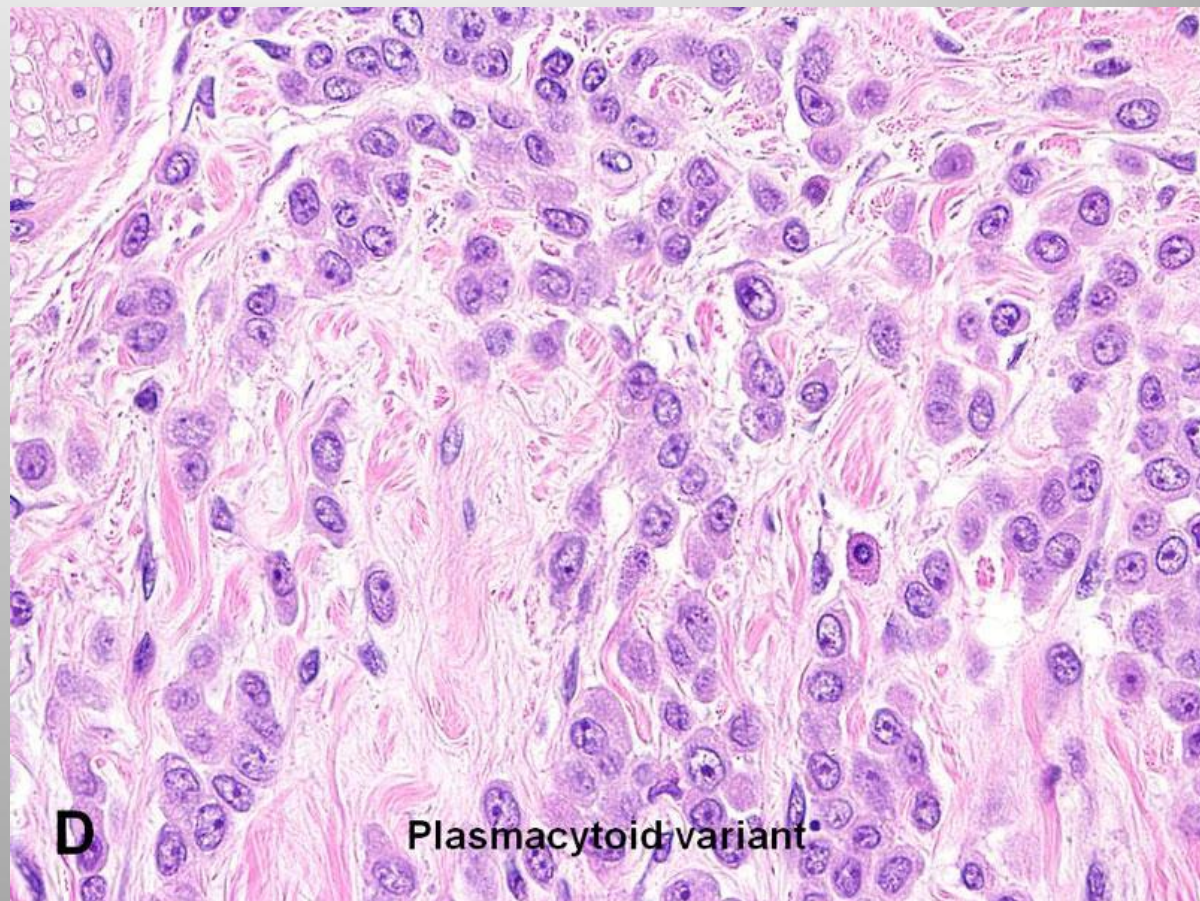
- Характеризуется появлением в строме и эпителии гигантских многоядерных клеток, в которых может содержаться ХГЧ. Три категории: уротелиальная карцинома с элементами синцитиотрофобласта, уротелиальная карцинома с участками хориокарциномы, уротелиальная карцинома с экспрессией бета-ХГЧ, но без элементов синцитиотрофобласта.
- Смерть во всех случаях наступала менее чем через 12 мес, с момента постановки диагноза

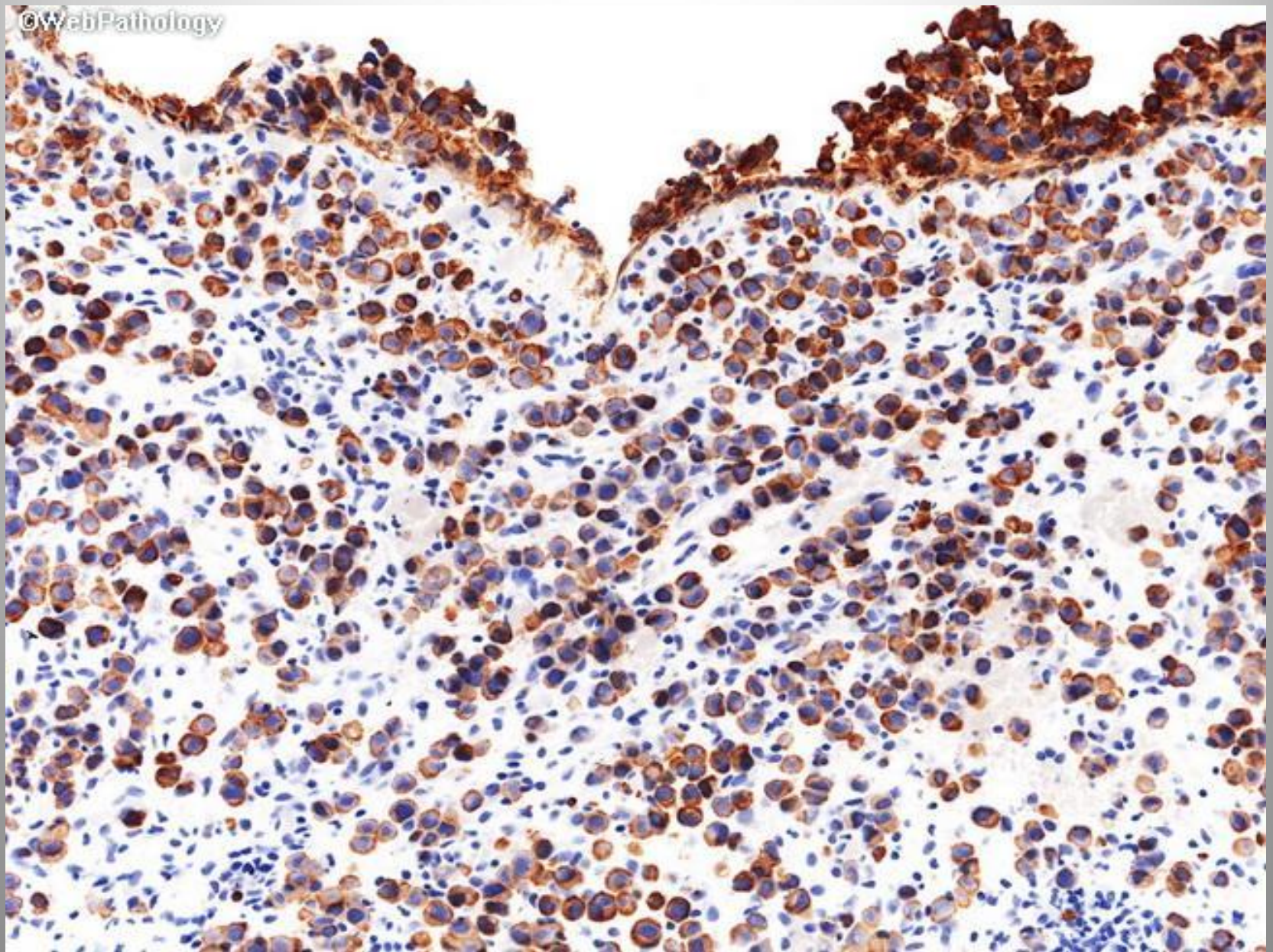


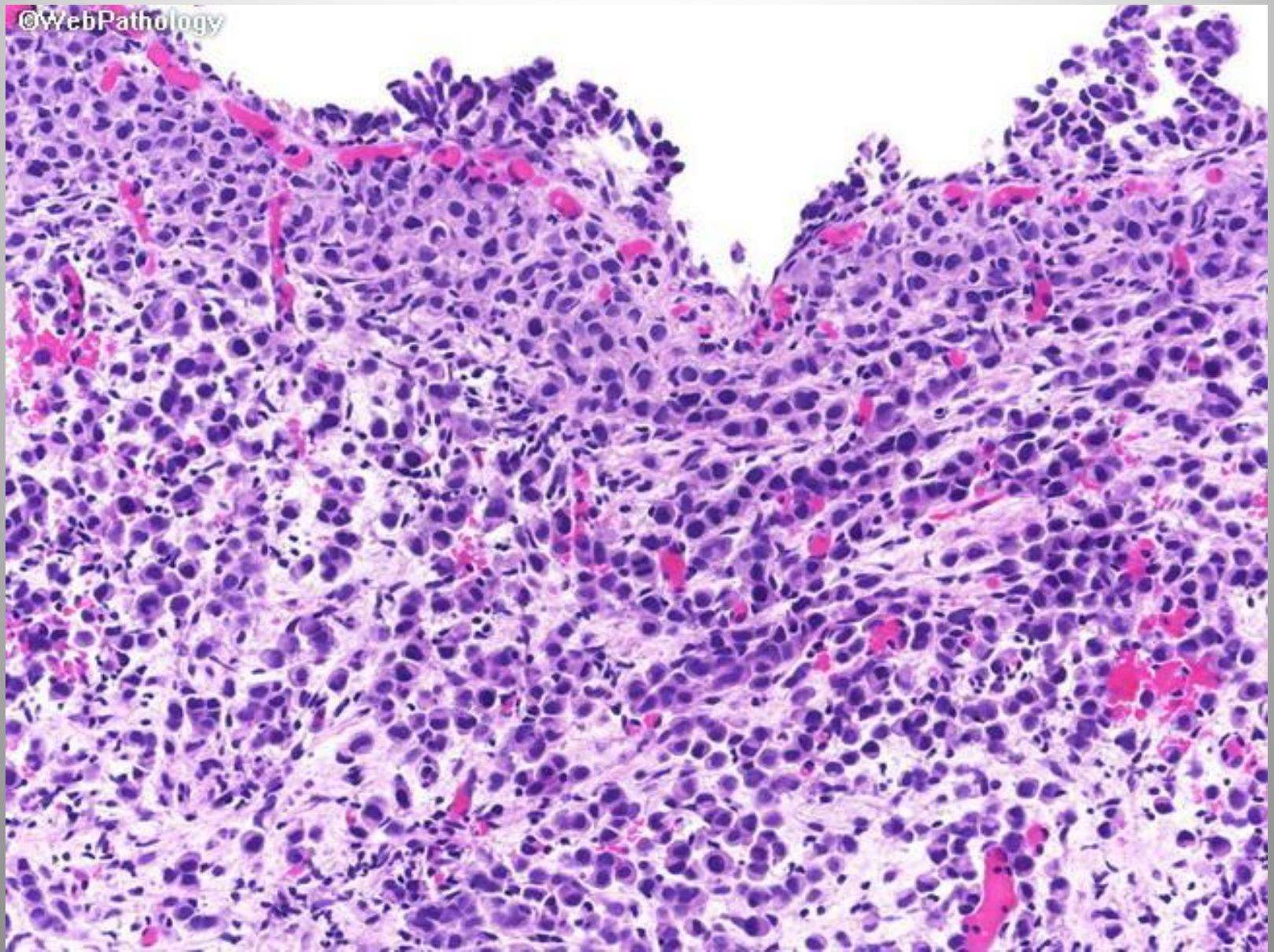


Плазмоцитоидный вариант

Уротелиальная карцинома с обилием плазмоцитоидных элементов, в которых выявляются эпителиальные маркеры и, в большинстве случаев, цитоплазматический муцин. Часто сочетается с низкодифференцированной уротелиальной или саркоматоидной карциномой. CK7, CK20, уроплакин III, иногда CD138.

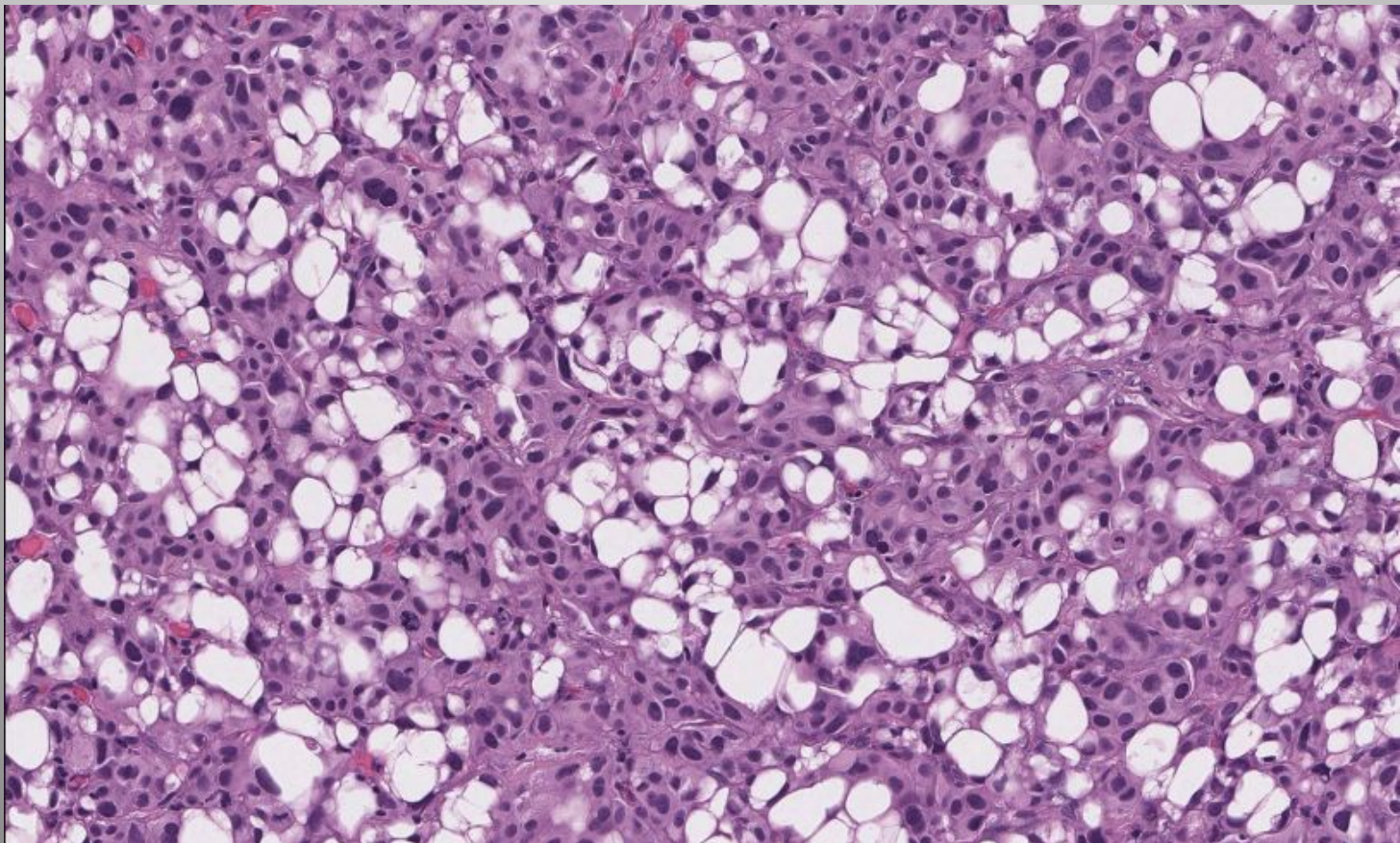






Липоидный вариант

Липиды часто выявляются в G3 опухолях с аденогенной дифференцировкой и в карциносаркомах с компонентом липосаркомы. Все опухоли низкодифференцированные и инвазивные.

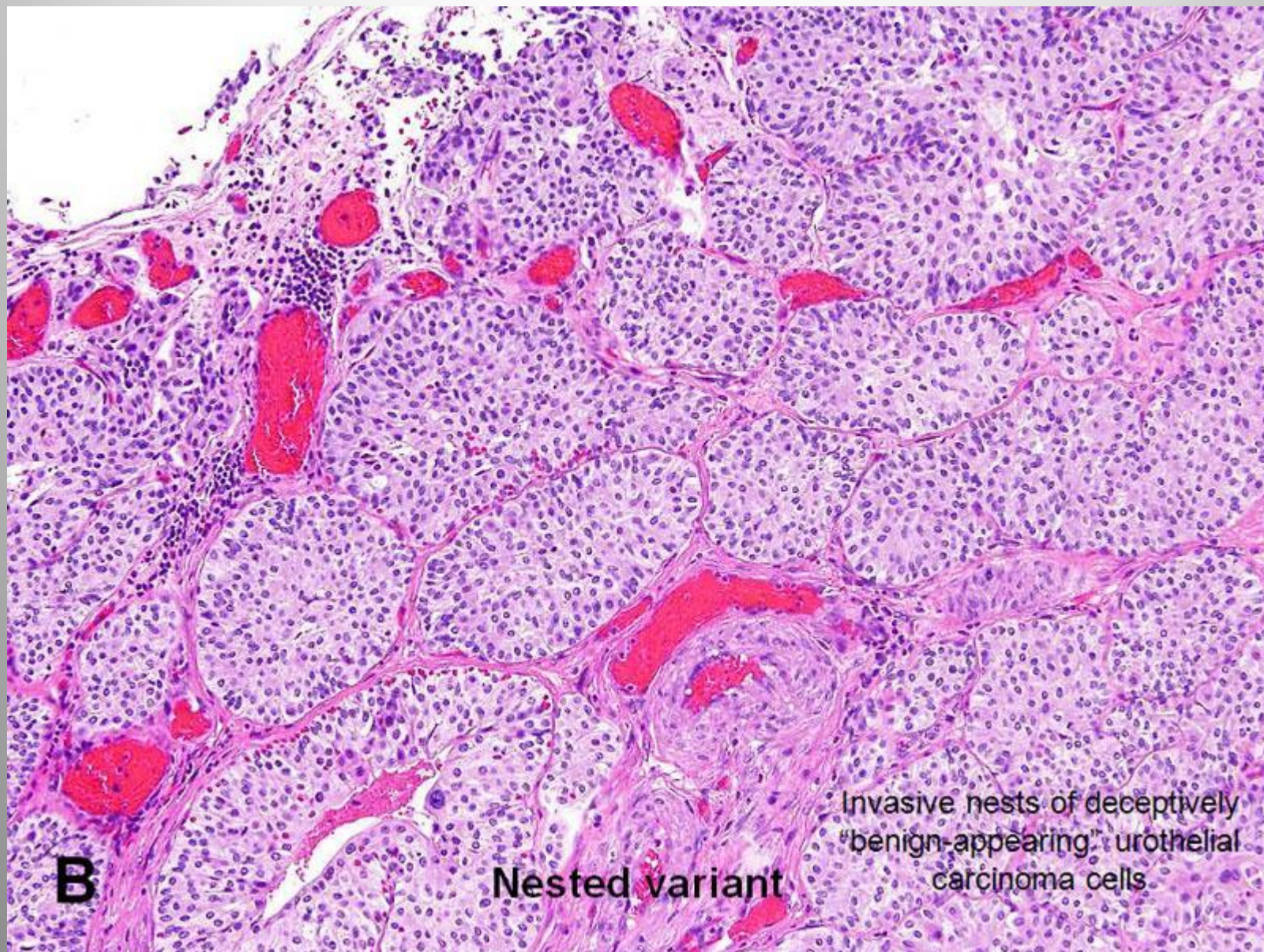


Гнездный вариант

Состоит из двух частей. Поверхностный компонент представлен гнездами клеток, иногда – мелкими трубочками. Клеточная атипия не выражена. В глубокой порции отмечается более заметная атипия клеток и отчетливый инфильтративный рост.

ИГХ: СК7, СК-Н, СК20, p63. Высокая экспрессия p53 и низкая p21 и p27.

Агрессивное течение с прогрессированием и метастазированием, 70% пациентов умерли в течение 4-20 мес после установления диагноза.



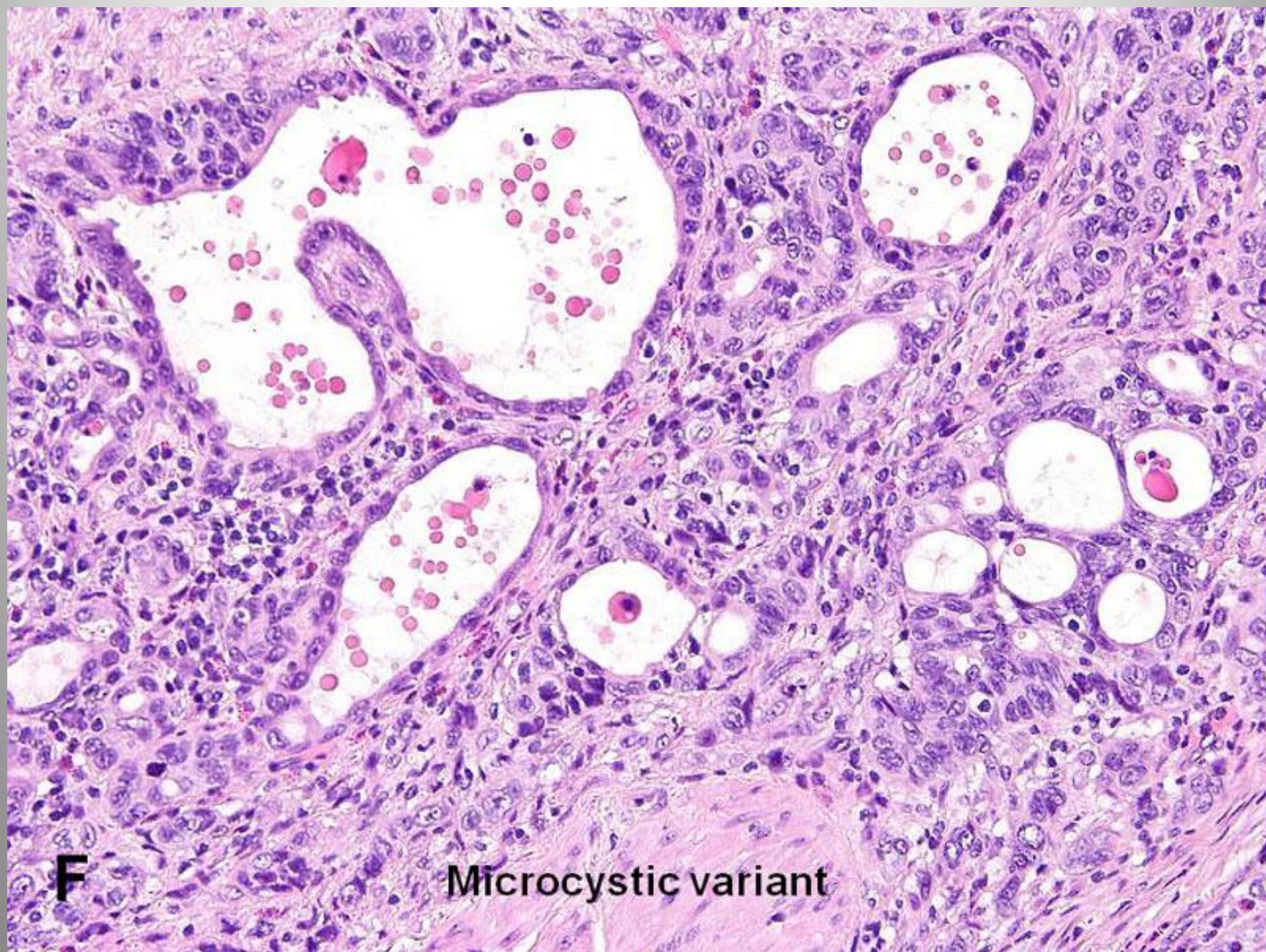
B

Nested variant

Invasive nests of deceptively
"benign-appearing" urothelial
carcinoma cells

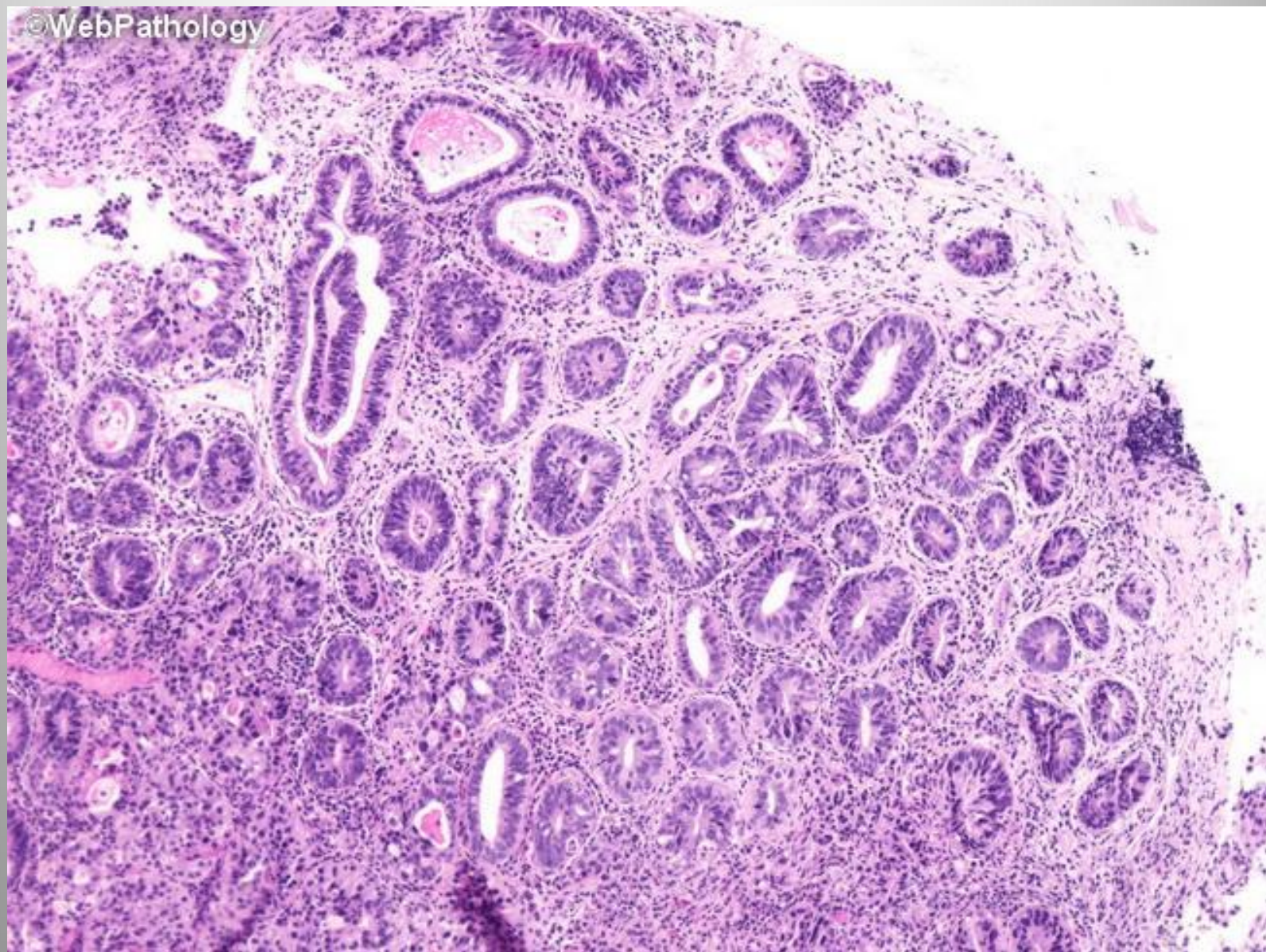
Микрокистозная уротелиальная карцинома

Опухоль представлена обманчиво доброкачественными микрокистозными структурами. Морфологическая картина сходна с glandулярно-кистозным циститом. Преобладают мелкие кисты округлой или овальной формы с наличием гнездных уротелиальных структур. Незначительная цитологическая атипия сочетается с выраженной мышечной инвазией.



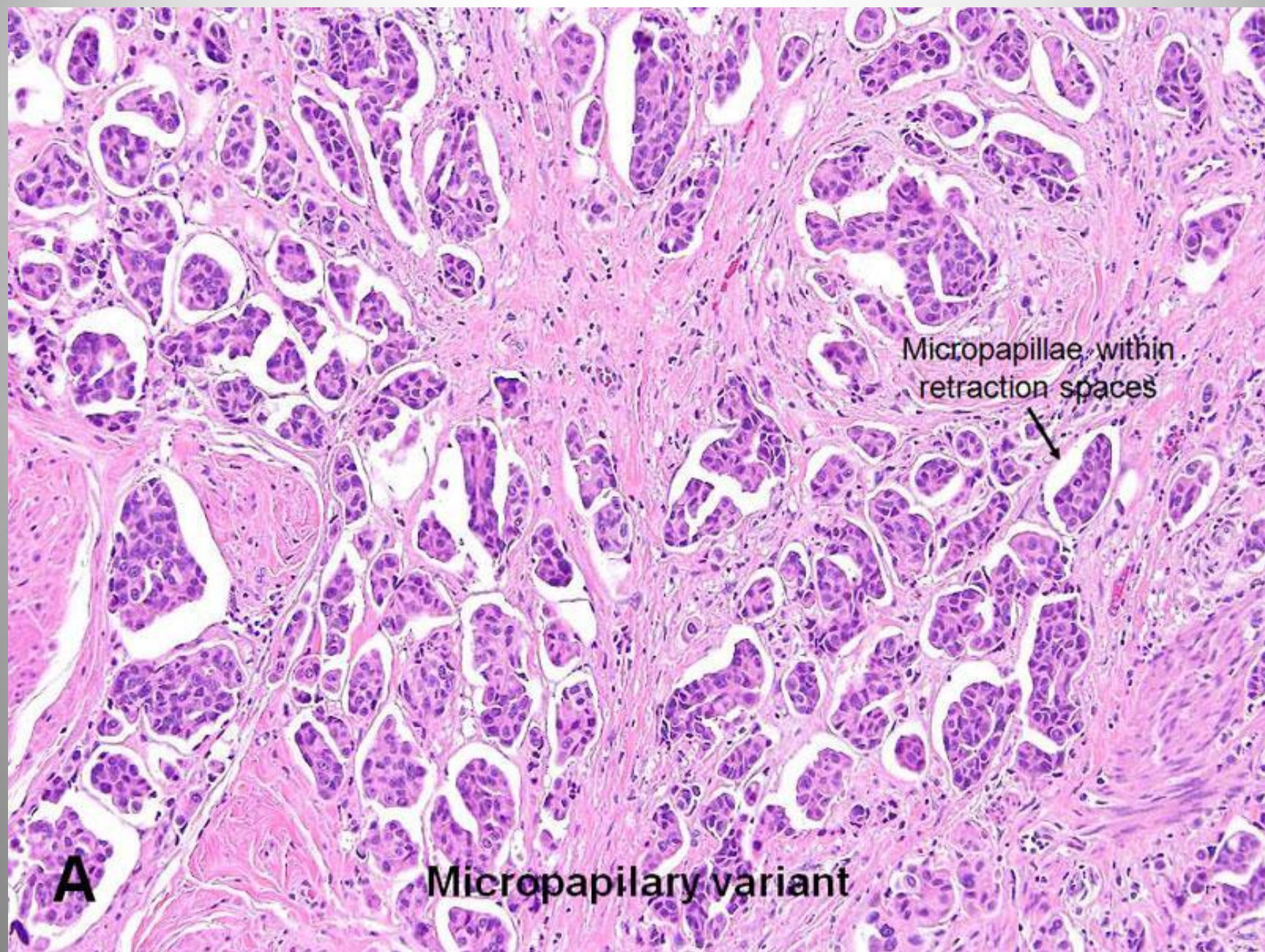
F

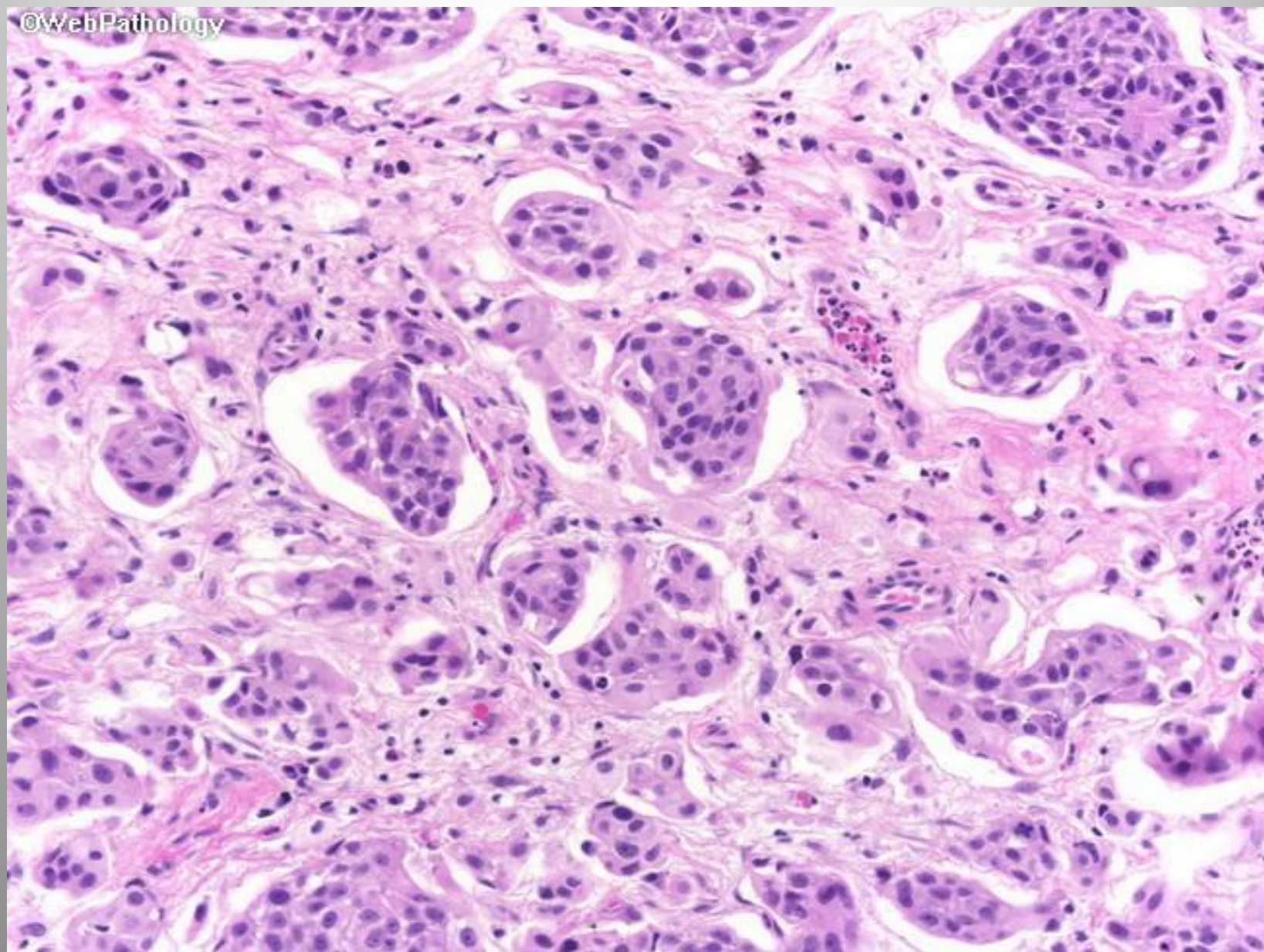
Microcystic variant

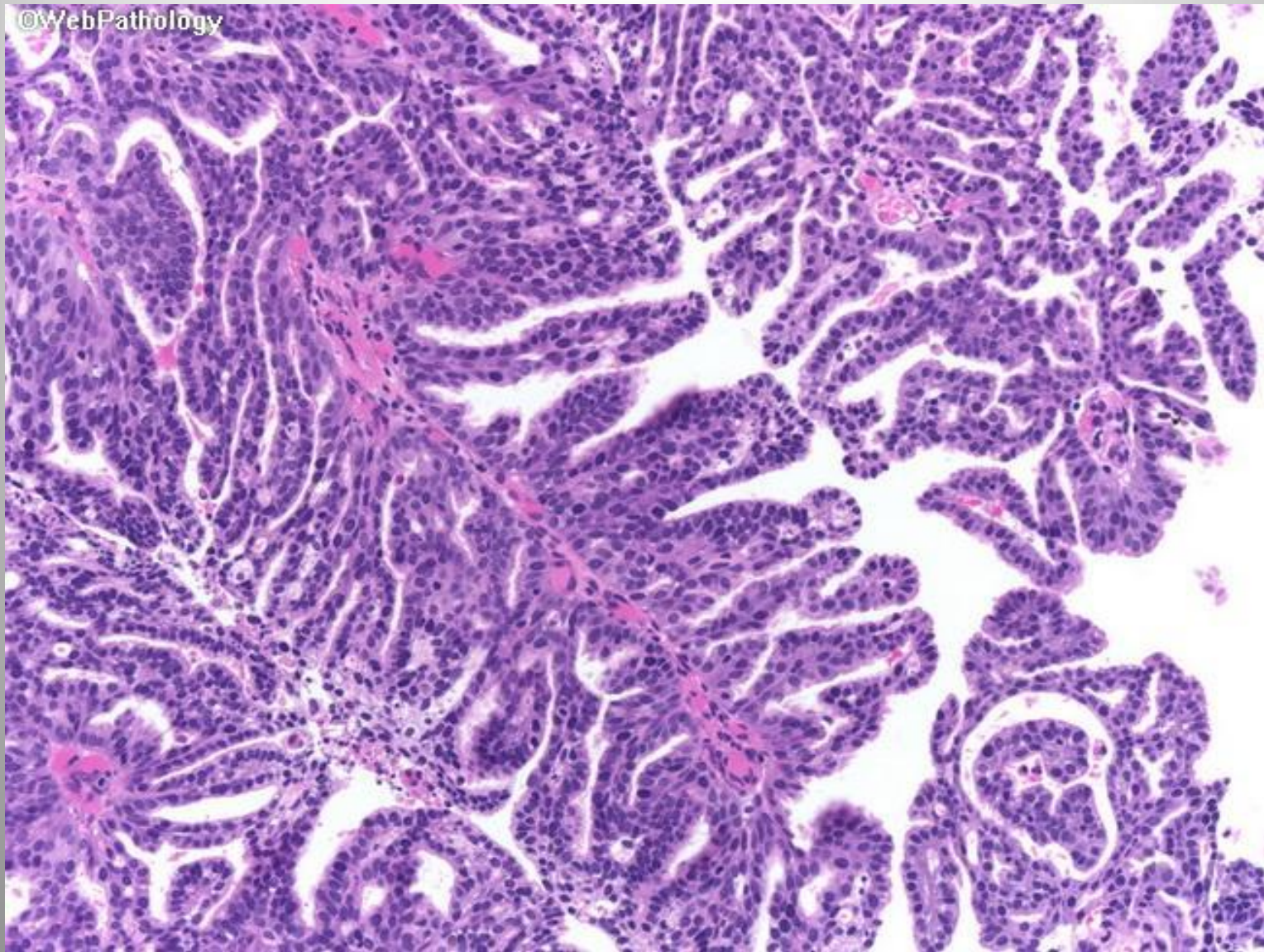


Микропапиллярный вариант

- 0,6-1% всех карцином мп.
- Имеет микрососочковое строение и сходна с серозной аденокарциномой яичников. Может быть в виде фокальных, обширных или одиночных участков в обычной уротелиальной карциноме.
- 5 и 10летняя выживаемость 51% и 24%.
- ИГХ маркеры эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов помогают идентифицировать сосудистую инвазию. Для дифференциальной диагностики с метастатической или первичной аденокарциномой используют СК, СК20, уроплакин III.

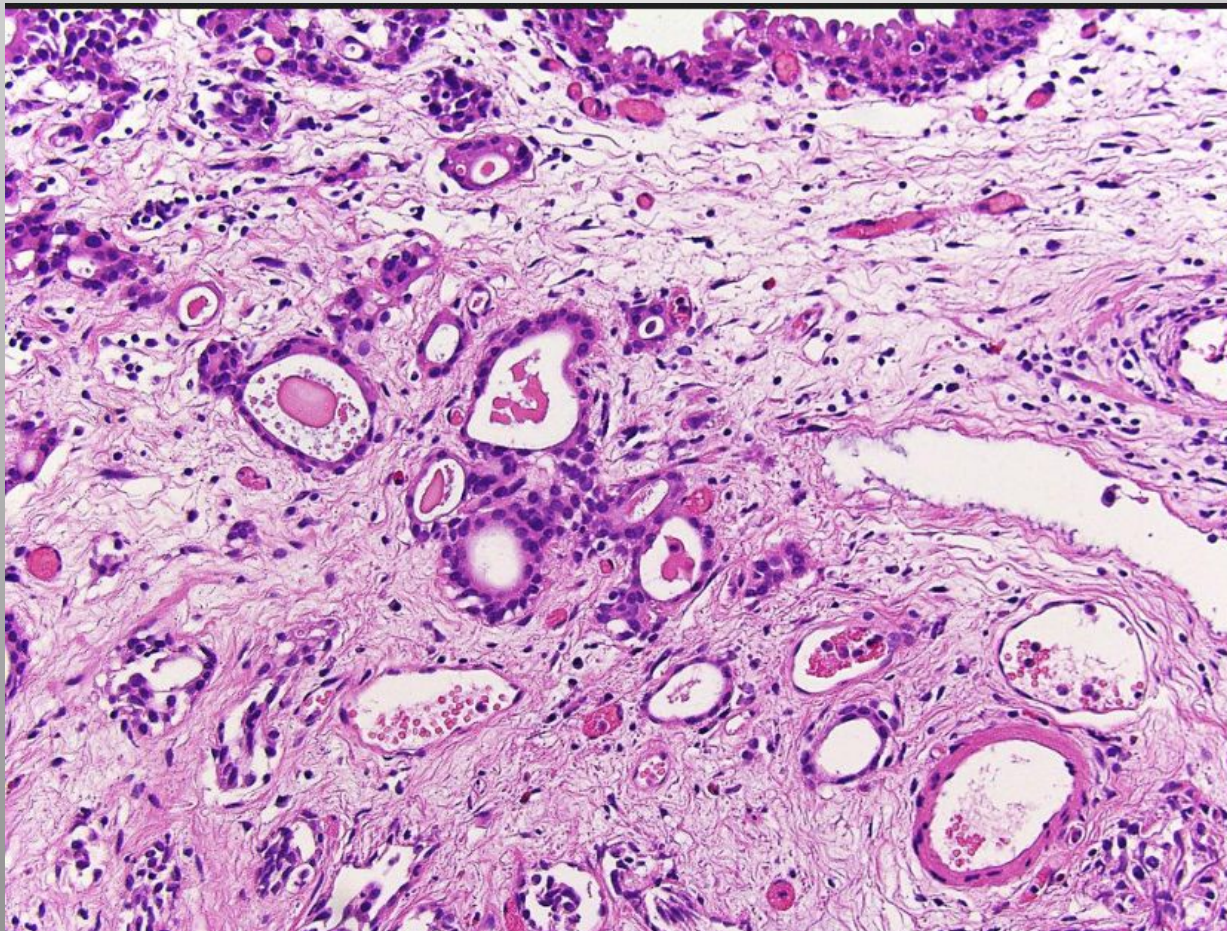


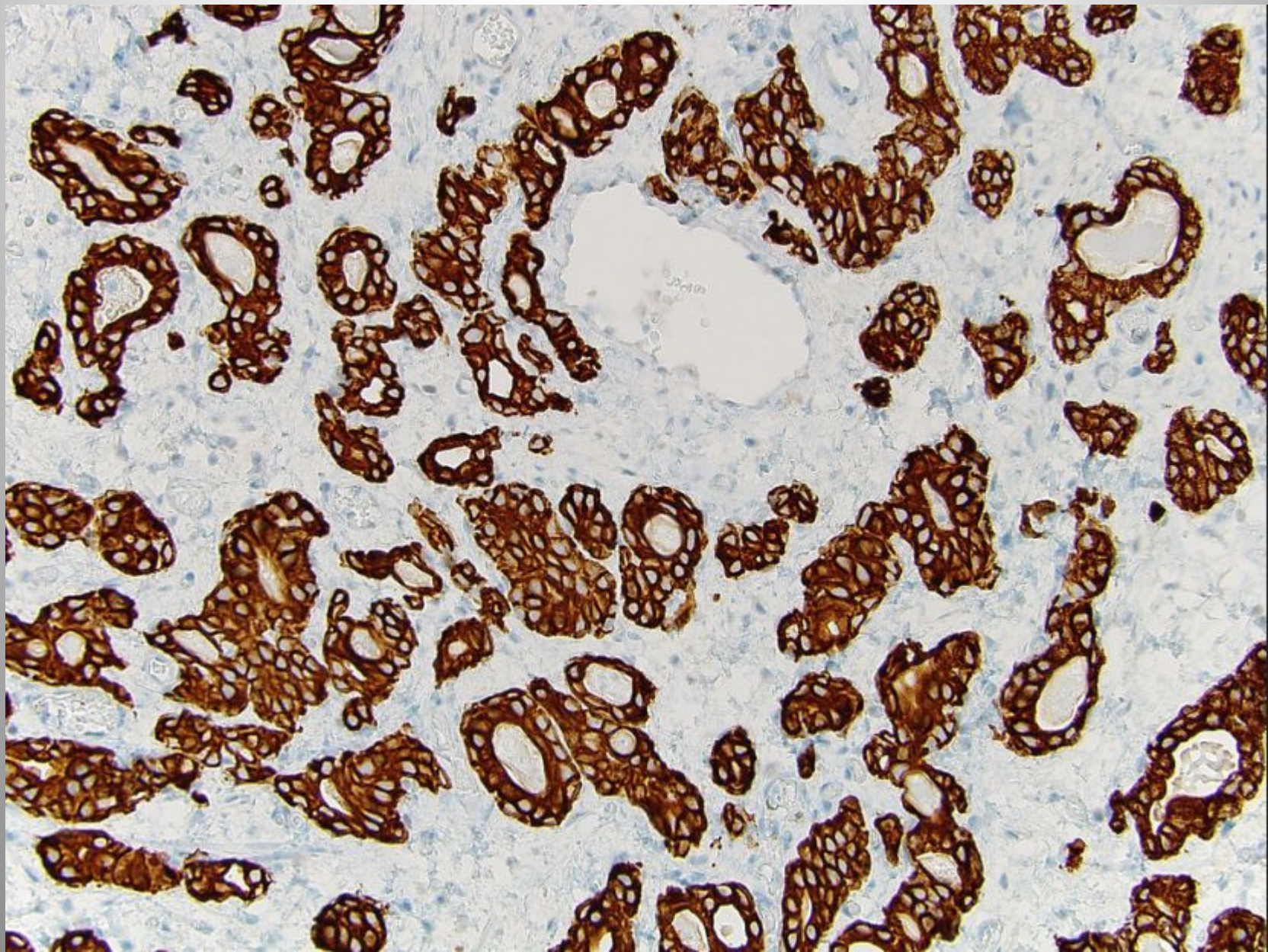




Уротелиальная карцинома с мелкими тубулами

- Представлена почти исключительно тубулярными структурами мелкого или среднего размера, округлыми или овальными. Трудно отличить от нефрогенной аденомы, glandулярного цистита, имеется сходство с ацинарной карциномой простаты. PSA-, PAP-, CK20+, CK-N+, p63+.

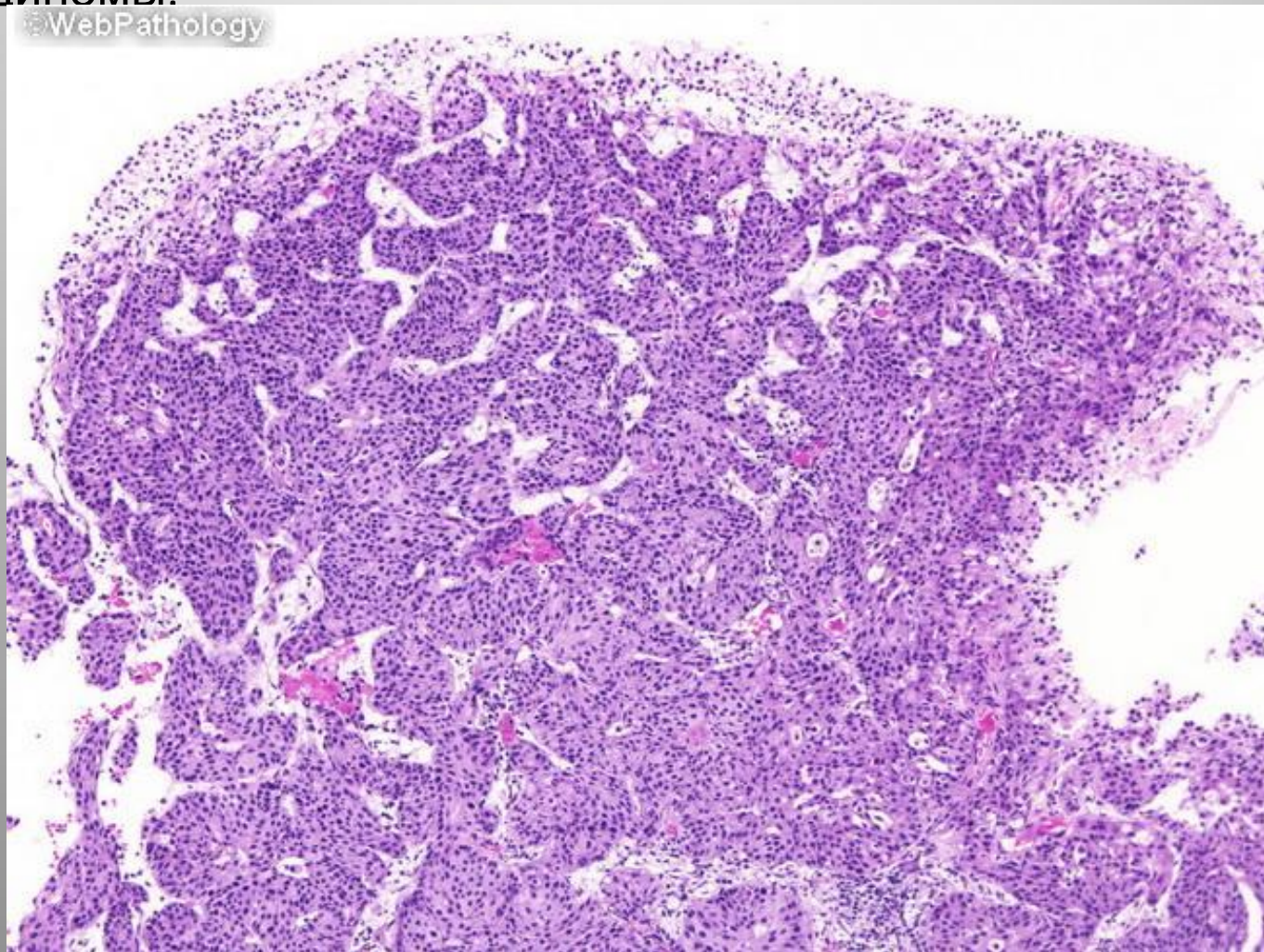


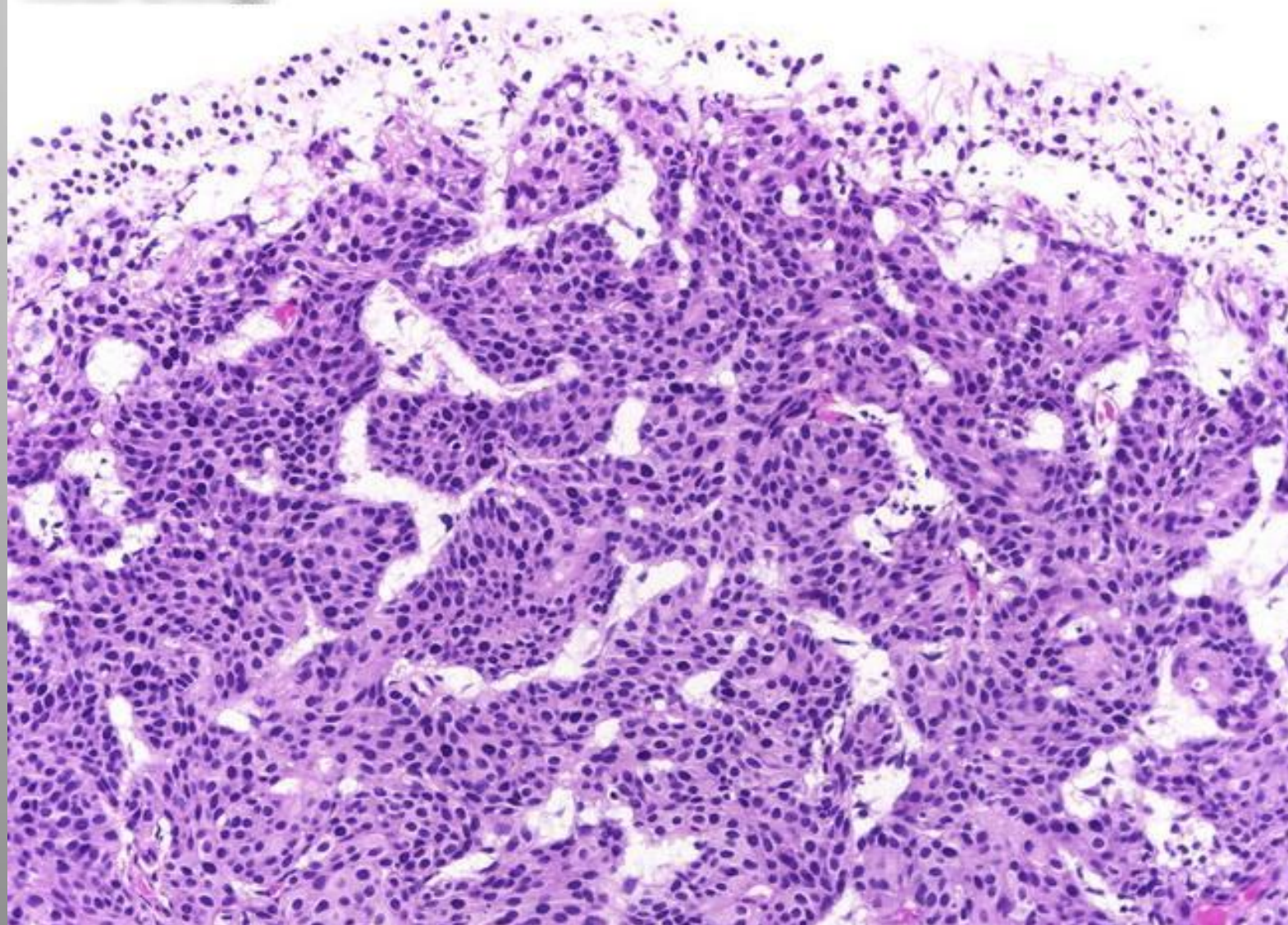


CK7

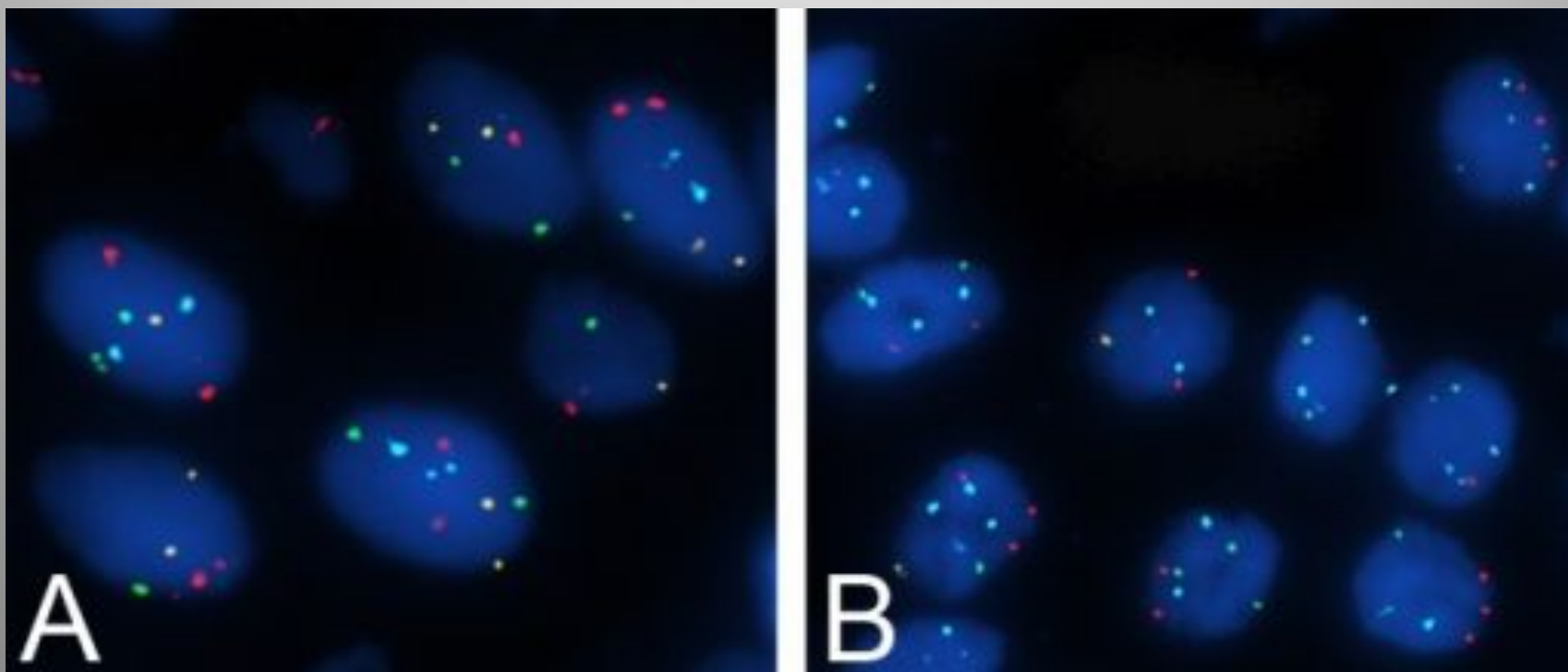
Инвертированная уротелиальная карцинома

- Не считается самостоятельным вариантом, но может быть преобладающим компонентом обычной уротелиальной карциномы.





Используется тест UroVysion для флюоресцентной гибридизации in situ (FISH) – выявление анеуплоидии по хромосомам 3,7,17 и делецию локуса 9p21.



Редкие формы рака

- Плоскоклеточная карцинома
 - Веррукозная карцинома
- Аденокарцинома
 - Светлоклеточная аденокарцинома
 - Карцинома ухахуса
- Мелкоклеточная аденокарцинома
- Недифференцированная карцинома

Неэпителиальные опухоли

Меланоцитарные опухоли

Злокачественная меланома 8720/3

Невус

Мезенхимальные опухоли

Рабдомиосаркома 8900/3

Лейомиосаркома 8890/3

Ангиосаркома 9120/3

Остеосаркома 9180/3

Злокачественная фиброзная гистиоцитома 8830/3

Лейомиома 8890/0

Гемангиома 9120/0

Другие

Гистологическая
классификация
неэпителиальных опухолей
мочевого пузыря ВОЗ, 2004г.

- Встречаются очень редко
- Чаще встречается лейомиома
- Все опухоли растут в виде изолированных, интрамуральных, инкапсулированных, овальных или сферических узлов, достигающих несколько сантиметров в диаметре. Обычно располагаются в подслизистом слое
- Истинные саркомы встречаются крайне редко. Саркома обладает тенденцией к образованию крупного узла (д10-15см), который выступает в просвет мочевого пузыря. Узел мягкой консистенции, имеет мясистый вид и серо-белый цвет.

Клинические проявления

- Гематурия (чаще безболевая)
- Дизурия, поллакиурия
- При распаде опухоли и присоединении инфекции – гной в моче, фрагменты тканей
- При распространении опухоли боль в надлобковой\ поясничной области
- Симптомы опухолевой интоксикации
- Симптомы при метастазировании

Осложнения

- Обструкция мочевыводящих путей – двусторонний гидронефроз\ пиелонефрит – развитие почечной недостаточности
- Мочевые свищи (при прорастании стенки влагалища\прямой кишки) – инфекционные осложнения
- Раковая интоксикация
- Раковая кахексия



Спасибо за
внимание