

© С.Х.Аль-Шукри, В.Л.Эмануэль, И.А.Корнеев, Н.М.Соколова, М.Н.Агеев, 2006
УДК 616.62-006.6:616.613.6]-036.8

С.Х. Аль-Шукри, В.Л. Эмануэль, И.А. Корнеев, Н.М. Соколова, М.Н. Агеев

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОСАДКА МОЧИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

S.Kh. Al-Shukri, V.L. Emanuel, I.A. Korneev, N.M. Sokolova, M.N. Ageev

PROGNOSTIC VALUE OF CYTOLOGICAL INVESTIGATIONS OF URINE SEDIMENT IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Кафедра урологии, Кафедра клинической и лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить прогностическую ценность цитологического исследования осадка мочи у больных поверхностным раком мочевого пузыря. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены материалы 76 больных после трансуретральной резекции (ТУР) по поводу рака мочевого пузыря. Соотношение мужчин и женщин составило 4:1, средний ($\pm$ SD) возраст – 65 ± 10 лет. При гистологическом исследовании опухолевой ткани глубина инвазии рака Tis, Ta, T1, T2 и T4 была обнаружена у 2(3%), 11(16%), 37(53%), 19(27%) и 1(2%) больного соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – у 35(50%), 19(27%) и 16(23%) больных соответственно. Однократное цитологическое исследование осадка дневной порции самопроизвольно выпущенной мочи выполняли после центрифугирования при 1000 об. в течение 4 мин. Препараты сушили на воздухе и окрашивали азур-эозином по методу Лейшмана. Клеточный состав и цитологические признаки малигнизации оценивали в световом бинокулярном микроскопе при увеличении 100 $\times$ и 1000 $\times$ в соответствии с цитологическими критериями классификации L.G.Koss. При гистологическом исследовании удаленной опухолевой ткани стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F.Mostofi et al. (1973). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При цитологическом исследовании осадка мочи клинический диагноз – рак мочевого пузыря – был подтвержден у 61 (80%) больного, у 54 (89%) пациентов идентифицирован переходноклеточный рак. Чувствительность цитологического исследования в выявлении рака мочевого пузыря степени G1, G2 и G3 составила 74%, 93% и 94% соответственно, а при глубине инвазии Tis, Ta, T1, T2 и T4 оказалась равной 50%, 71%, 83%, 92% и 100% соответственно. Различия определения категории G в опухолевой ткани и осадке мочи наблюдали у 19 (58%) пациентов. Выживаемость больных раком мочевого пузыря в послеоперационном периоде наблюдения, рецидивирование рака и продолжительность безрецидивного периода оказались тесно связанными со степенью дифференцировки опухолевых клеток ($t=2,55$; $p=0,013$, $t=2,00$; $p=0,028$ и $r=0,38$; $p=0,039$, соответственно). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Данные цитологического исследования в большинстве случаев предоставляли информацию о гистологической характеристике и степени анаплазии карциномы и давали возможность получить в предоперационном периоде представление о принадлежности больных к группе высокого риска рецидивирования и прогрессирования рака.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, цитологическое исследование мочи, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the prognostic value of a cytological investigation of urine sediment in patients with superficial cancer of the bladder. **PATIENTS AND METHODS.** Materials of 76 patients were analyzed after transurethral resection for cancer of the bladder. The ratio of men and women was 4:1, mean ($\pm$ SD) age was 65 ± 10 years. A histological investigation of the tumor tissue has shown that the depth of invasion of cancer Tis, Ta, T1, T2 and T4 was found in 2 (3%), 11 (16%), 37 (53%), 19 (27%) and 1 (2%) patients respectively, the degree of differentiation G1, G2, and G3 – in 35 (50%), 19 (27%) and 16 (23%) patients respectively. A single cytological investigation of the sediment of the diurnal portion of spontaneous urination was carried on after centrifugation at 1000 r during 4 min. The preparations were dried in the air and stained with azure-eosin by the method of Leischman. The cellular composition and cytological signs of malignization were assessed in the light binocular microscope with magnification 100 $\times$ and 1000 $\times$ according to cytological criteria of L.G.Koss classification. The cancer stage was determined in a histological investigation of the ablated tumor tissue according to TNM classification, the degree of differentiation of the tumor cells being estimated according to recommendations of F.Mostofi et al. **RESULTS.** The cytological investigation of the urine sediment has confirmed the clinical diagnosis of bladder cancer in 61 (80%) patients, 54 (89%) patients were found to have transitional cell carcinoma. The sensitivity of the cytological investigation in detection of bladder cancer of degrees G1, G2 and G3 was 74%, 93% and 94% respectively, with depth of invasion Tis, Ta, T1, T2 and T4 proved to be equal to 50%, 71%, 83%, 92% and 100% respectively. Differences of determination of category G in the tumor tissue and urine sediment were noted in 19 (58%) patients. Survival of patients with bladder cancer in the postoperative period of follow-up, recurrences of cancer and duration of periods without recurrences were closely connected with the degree of differentiation of the tumor cells ($t=2.55$; $p=0.013$, $t=2.00$; $p=0.028$ and $r=0.38$; $p=0.039$ respectively). **CONCLUSION.** The cytological investigations in most cases gave information of histological characteristics and degree of anaplasia of carcinoma and made it possible to determine as early as at the preoperative period the belonging of patients to a group of high risk of recurrence and progression of cancer.

Key words: urinary bladder cancer, cytological investigation of urine, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Цитологическое исследование осадка мочи является стандартным неинвазивным методом диагностики и мониторинга при раке мочевого пузыря [1, 2], которое во многих случаях позволяет получить информацию о тканевой принадлежности и степени дифференцировки новообразований. В отличие от гистологического исследования фрагментов удаленной при оперативном вмешательстве опухоли, при цитологическом исследовании изучают состав спонтанно эксфолированного клеточного материала осадка мочи в окрашенных препаратах, что, с одной стороны, не дает возможности иметь полное представление о строении новообразования и особенностях опухолевой ткани, а с другой стороны позволяет получить представление о состоянии всей уротелиальной выстилки. Поэтому цитологическое и гистологическое исследования являются дополняющими друг друга методами обследования больных с карциномами уротелия. Их сравнительная характеристика у больных раком мочевого пузыря представляет интерес с позиций уточнения прогноза клинического течения заболевания [3].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Изучены материалы 76 больных – 61 (80%) мужчины и 15 (20%) женщин, которым была произведена ТУР по поводу рака мочевого пузыря. Возраст пациентов варьировал от 29 до 93 лет и в среднем был равен 65 ± 10 годам. Размеры опухолей колебались от 0,1 до 4,5 см и в среднем составили $1,9 \pm 1,1$ см, у 47 (62%) пациентов они были одиночными, у 29 (38%) – множественными. У 6 (8%) больных опухолевая ткань была значительно повреждена в ходе электрорезекции и материал, представленный для гистологического исследования, оказался неинформативным. У 70 пациентов был диагностирован переходно-клеточный рак с глубиной инвазии Tis, Ta, T1, T2 и T4 у 2(3%), 11(16%), 37(53%), 19(27%) и 1(2%) больного, соответственно и степенью дифференцировки G1, G2 и G3 у 35(50%), 19(27%), 16(23%) больных соответственно.

Цитологическое исследование произведено в лаборатории цитологических исследований отделения лабораторной диагностики ЦЛД ГОУ ВПО СПб ГМУ им.акад.И.П.Павлова (директор – проф. В.Л.Эмануэль). Использовали однократную дневную порцию самопроизвольно выпущенной мочи, которую центрифугировали при 1000 об. в течение 4 мин. В отсутствие осадка дополнительно при центрифугировании использовали стандартный метод концентрации («обогащения») и в зависимо-

сти от объема полученного осадка готовили на предметных стеклах до 5 препаратов. Препараты сушили на воздухе и окрашивали азур-эозином по методу Лейшмана. Клеточный состав и цитологические признаки малигнизации оценивали в световом бинокулярном микроскопе типа МИКМЕД-2 (ЛОМО) при увеличении 100Ч и 1000Ч. Цитологический диагноз новообразования и степень дифференцировки опухоли устанавливали в соответствии с цитологическими критериями классификации L.G.Koss (1996) [3]. В остальных случаях использовали варианты возможных ответов по цитологическому материалу: установление дисплазии, обнаружение атипичных клеток и подозрение на малигнизацию, утвердительное указание на злокачественность без установления степени дифференцировки, необходимость повторного исследования с указанием причины (скудный материал, выраженные дегенеративно-дистрофические изменения клеток).

При гистологическом исследовании удаленной опухолевой ткани стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F.Mostofi et al. (1973) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При цитологическом исследовании осадка мочи клинический диагноз – рак мочевого пузыря – был подтвержден у 61 (80%) больного. При этом у 54 (89%) пациентов идентифицирован переходно-клеточный рак (рис.1).

У 15 (20%) пациентов злокачественные клетки в осадке мочи обнаружены не были, при этом у 3 (20%) из них изменения клеток были расценены как признаки дисплазии, атипичии и возможной малигнизации уротелия. Гистологическое исследование удаленной во время операции опухоли у 9 (60%)

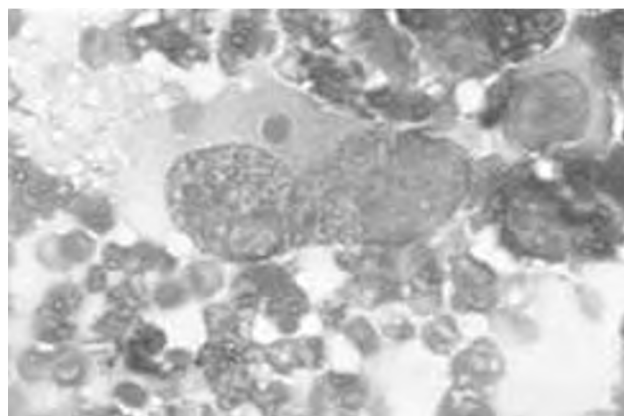


Рис. 1. Микрофото, увеличение $\times 1000$. Цитологическое исследование осадка мочи, окраска азур-эозином. Определяются клетки переходно-клеточного рака низкой степени дифференцировки.



Рис. 2. Распределение больных раком мочевого пузыря по степени дифференцировки опухолевых клеток при гистологическом и цитологическом исследованиях (%).

пациентов позволило подтвердить клинический диагноз – рак мочевого пузыря, который не был идентифицирован при цитологическом исследовании. При этом у 7 (78%) человек был обнаружен высокодифференцированный рак, у 1 (11%) пациента – умереннодифференцированный рак и у 1 (11%) больного – карцинома *in situ* переходного эпителия.

Чувствительность цитологического исследования в выявлении карцином мочевого пузыря у обследованных больных составила 80%. Этот анализ позволил подтвердить клинический диагноз рак мочевого пузыря у больных с небольшими карциномами, гистологическое исследование которых оказалось малоинформативным, вследствие значительного повреждения при трансуретральной электрорезекции. Чувствительность цитологического исследования в выявлении рака мочевого пузыря степени G1, G2 и G3 составила 74%, 93% и 94% соответственно, а при глубине инвазии Tis, Ta, T1, T2 и T4 оказалась равной 50%, 71%, 83%, 92% и 100% соответственно.

У 37 (49%) пациентов при цитологическом исследовании была определена степень дифференцировки рака, категории G1, G2 и G3 выявлены у 9 (24%), 16 (43%) и 12 (33%) больных соответственно. Распределение больных в соответствии с категорией G, по данным гистологического и цитологического исследования, представлено на рис.2. Оценка степени дифференцировки клеток рака в осадке мочи и в удаленной во время операции опухолевой ткани была различной у 19 (58%) пациентов. При этом меньшая степень анаплазии при цитологическом исследовании обнаружена у 6 (32%), а большая – у 13 (68%) человек.

Выживаемость больных раком мочевого пузыря в послеоперационном периоде наблюдения, рецидивирование рака и продолжительность безрецидивного периода оказались тесно связанными со степенью дифференцировки опухолевых клеток ($t=2,55$; $p=0,013$, $t=2,00$; $p=0,028$ и $r=0,38$; $p=0,039$, соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Цитологическое исследование является общепринятым высокоспецифичным методом диагностики новообразований мочевых путей, чувствительность которого значительно возрастает с уменьшением степени дифференцировки рака и в среднем составляет около 40% [6]. Более высокие показатели, полученные в нашей работе, могут быть отчасти обусловлены особенностями группы обследованных больных, половину которой составили пациенты с умеренно- и низкодифференцированными карциномами.

Различия в определении степени дифференцировки рака мочевого пузыря по данным цитологического исследования осадка мочи и гистологического анализа удаленной при операции опухолевой ткани, по видимому, в большинстве случаев были обусловлены наличием карциномы *in situ* мочевого пузыря, сопутствующей папиллярному новообразованию. Известно, что сосуществование высоко- или умереннодифференцированной папиллярной опухоли и низкодифференцированной плоской карциномы в мочевом пузыре является прогностически неблагоприятным признаком, которому соответствует высокий риск рецидивирования и прогрессирования рака в послеоперационном периоде. Поэтому при обнаружении клеток низкодифференцированного рака в цитологическом исследовании мочи, как правило, TUR опухоли дополняют рандомизированными биопсиями макроскопически неизменной стенки мочевого пузыря и при подтверждении диагноза карциномы *in situ* проводят курс адьювантной внутривезикулярной иммунотерапии вакциной БЦЖ [7].

Возможно, что на интерпретацию специалистами-морфологами степени дифференцировки новообразований влияли различия их светооптических характеристик, связанных с особенностями методик приготовления препаратов для гистологического и цитологического исследования и, в некоторой степени, субъективизм определения принадлежности опухоли к той или иной классификационной категории. В связи с этим перспективным направлением является разработка новых методов, позволяющих производить количественный анализ морфологических показателей новообразований и использование компьютеризированных подходов оценки изображений с высокой степенью воспроизводимости результатов [8].

Обсуждая вопрос эффективности диагностики опухолей при исследовании мочи клиницистам необходимо учитывать высокую чувствительность клеток к различным воздействиям на этапах забора, доставки и обработки цитологического материала. Клеточные элементы, находящиеся в свободно выпущенной моче, быстро подвергаются разруше-

нию, попадая в неблагоприятную для них среду. В связи с этим важными условиями повышения эффективности цитологической диагностики опухолей мочевого пузыря являются соблюдение правил сбора, доставки и обработки мочи, а также проведение повторных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные цитологического исследования в большинстве изученных случаев предоставили информацию о гистологической характеристике и степени анаплазии карцином мочевого пузыря, и, следовательно, давали возможность получить в предоперационном периоде представление о принадлежности больных к группе высокого риска рецидивирования и прогрессирования рака. В практической деятельности специалистам необходимо учитывать особенности выполнения цитологического исследования осадка мочи и гистологического исследования удаленной при операции опухолевой ткани и интерпретировать

полученные результаты для назначения оптимального режима лечения и диспансерного наблюдения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб, 2000; 103-104
2. Петрова АС. *Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов*. Медицина, М., 1985; 119-126
3. Roy JY, Staerckel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-453
4. Koss LG. *Diagnostic Cytology of the Urinary Tract with histopathologic and clinical correlations*. Philadelphia, New York., 1996; 3-385
5. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours*. World Health Organisation., Geneva, 1973; 3-118
6. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М., 2003; 219-226
7. Saad A, Hanbury DC, McNicholas A et al. The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Urol* 2001; 39: 600-633
8. Brown FM. Urine cytology. Is it still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37

Поступила в редакцию 27.04.2006 г.