

Гнездный вариант уротелиального рака мочевого пузыря

В.А. Бирюков, Н.А. Горбань, Д.В. Неледов, Г.Н. Гришин
МРНЦ РАМН, Обнинск

Контакты: Виталий Александрович Бирюков vitbirukov@mail.ru

Гнездный вариант уротелиального рака мочевого пузыря — относительно редко встречающаяся онкопатология, проявляющаяся в свою очередь агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. В сообщении представлено обсуждение клинико-патологических характеристик и возможных способов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: мочевой пузырь, уротелиальный рак, гнездный вариант

Nested variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder

V.A. Biryukov, N.A. Gorban, D.V. Neledov, G.N. Grishin
Medical radiology research center, Russian academy of medical sciences, Obninsk

The nested variant of urothelial cell carcinoma is a relatively rare neoplasm of the urinary bladder, which has in turn an aggressive behavior and a poor prognosis. This report discusses the clinical pathological characteristics of this disease and its possible treatment options.

Key words: urinary bladder, urothelial carcinoma, nested variant

Введение

Морфологические проявления уротелиального рака мочевого пузыря (РМП) не столь разнообразны — от папиллярного неинвазивного рака низкой степени злокачественности до непапиллярного мышечно-инвазивного рака высокой степени злокачественности и его вариантов [1]. В большинстве случаев морфологический диагноз уротелиального РМП не вызывает каких-либо затруднений. Однако гнездный вариант, на данном этапе пока мало изученный, характеризуется необычной, спокойной морфологической картиной, напоминающей маленькие гнезда фон Брунна, но агрессивным клиническим поведением, похожим на обычный уротелиальный рак высокой степени злокачественности.

К настоящему времени известно около 60 случаев заболеваемости гнездным вариантом уротелиального РМП, данные о 30 из которых опубликованы после 2000 г. [2]. Мочевой пузырь (МП) является основным местом расположения данной патологии, хотя в последнее время появились сообщения о локализации опухоли в верхних отделах мочевыводящих путей [3]. Впервые этот редкий вид уротелиальной карциномы был описан J.B. Stern в 1979 г. как опухоль МП, состоящая из пролиферативных доброкачественных гнезд фон Брунна [4]. Впоследствии это новообразование было расценено M.L. Talbert и R.H. Young [5] как опухоль с «обманчиво доброкачественным» проявлением, имеющим большое сходство с гнездами фон Брунна, нефрогенной аденомой или cystitis cystica,

инфильтрирующими lamina propria и/или собственную мышечную пластинку МП. Термин «гнездный вариант» был впервые предложен W.M. Murphy и D.G. Deana в 1992 г. [6].

Данное новообразование встречается преимущественно среди мужчин (более 90% описанных пациентов — мужчины) в возрасте 45–97 лет, пик частоты этих случаев приходится на 70–80 лет жизни [1].

Наиболее распространенный симптом заболевания — гематурия, другими симптомами являются учащенное мочеиспускание, дизурия и никтурия. Несмотря на проводимое лечение, 70% пациентов погибают через 4–40 мес после постановки диагноза [1, 7].

Пациент Б.И.Н., 44 лет, поступил в урологическое отделение МРНЦ Обнинска 15.10.2008 г. с жалобами на интермиттирующую гематурию, тупые тянущие боли в надлобковой области. Anamnesis morbi: данные жалобы возникли около 2 мес назад. Больной госпитализирован в урологическое отделение клинической областной больницы 17.09.2008 г., 25.09.2008 г. ему было проведено трансуретральное вмешательство: остановка кровотечения, выполнение биопсии посредством трансуретральной биопсии (ТУР-биопсия) образования МП. Описание цистоскопической картины с места жительства: «треугольник Льюиса с обоими устьями деформирован образованием извне, слизистая над ним с буллезным отеком, семенной бугорок и простатический отдел уретры не изменены». В связи с выявлением онкологического заболевания МП пациент был направлен для дообследования и лечения в МРНЦ РАМН.

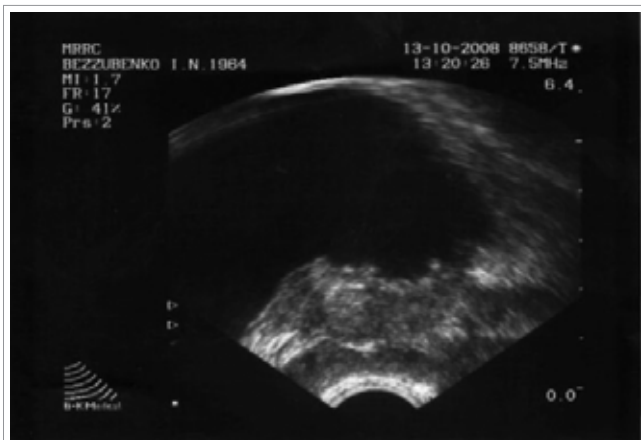


Рис. 1. УЗИ больного Б.И.Н., 44 лет. Инфильтративное образование размерами 65х19 мм с инвазией всей толщи задней стенки МП с распространением на левый семенной пузырек

При поступлении: живот при пальпации чувствительный над лоном, наружные половые органы без видимой патологии, симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон, моча цвета «мясных помоев».

При ультразвуковом исследовании — УЗИ (рис. 1) определяется инфильтративное образование по левозадней стенке МП размерами 65х19 мм с инвазией всей толщи стенки с распространением на левый семенной пузырек, забрюшинные лимфатические узлы (ЛУ) без изменений. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ): предстательная железа (ПЖ) размерами 4,9х3х4,5 см, объем 35 см³. Признаки хронического простатита.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (рис. 2): МР-картина инфильтративного РМП с инвазией семенных пузырьков и перивезикальной клетчатки. В области obturatorных сосудов с обеих сторон наблюдаются увеличенные до 3,3 см ЛУ.

Экскреторная урография — функция почек сохранена, застоя в верхних мочевых путях нет.

При выполнении рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не обнаружено.

В связи с продолжающимся кровотечением из МП 16.10.2008 г. установлен уретральный катетер, выполнена ирригация, проведена гемостатическая противовоспалительная терапия. Макрогематурия купирована. 21.10.2008 г. больному проведена диагностическая цистоскопия, выполнена ТУР-биопсия опухоли МП. Гистологическое заключение №41166-70: непапиллярный уротелиальный рак, гнездный вариант, с широким инвазивным ростом в мышечный слой. На основании проведенного обследования выставлен клинический диагноз: РМП T4N2M0.

С учетом распространенности процесса и данных гистологического заключения принято решение о проведении 4 циклов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме гемзар + цисплатин. Проведенное в последующем обследование показало наличие остаточной опухоли МП (по данным УЗИ), умеренную положительную динамику (уменьшение в размерах < 30%) со стороны пораженных obturatorных ЛУ (по данным МРТ). 10.02.2009 г. больному выполнено оперативное вмешательство в объеме цистопростатэктомии с отведением мочи по Брикеру.

Послеоперационное гистологическое исследование №5516-55: на фоне карциномы *in situ* покровного уротелия — инвазивный рост гнездного варианта уротелиального рака с изъязвлением, прорастанием на всю толщину стенки МП с инвазией в левые семенные пузырьки и левую долю ПЖ. В крае резекции уретры опухолевого роста не обнаружено. В 2 из 12 ЛУ отмечены метастазы рака с вытеснением лимфоидной ткани. При иммуногистохимическом исследовании реакция с антителами к Ki-67 положительная в ядрах до 25% опухолевых клеток и отрицательная — к хромогранину А.

С учетом полученных данных пациенту проведено 4 цикла адъювантной ПХТ по схеме таксол + гемзар + цисплатин. Больной перенес лечение относительно удовлетворительно.

По окончании проведения курса ПХТ в июне 2009 г. пациенту выполнено контрольное обследование.

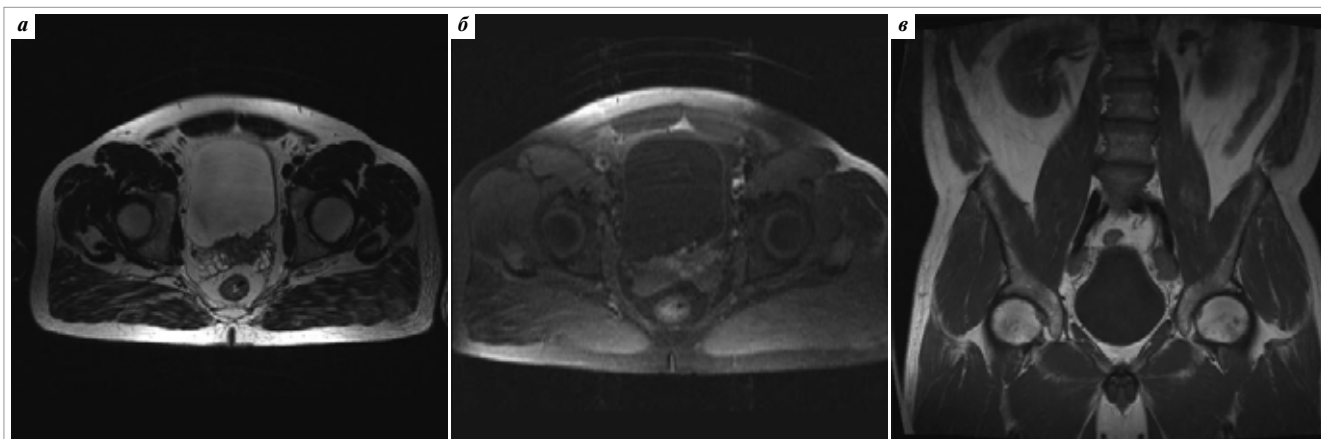


Рис. 2. МРТ того же больного. Инфильтративное образование по задней стенке МП с вовлечением семенных пузырьков на взвешенных изображениях (а) и T1 с контрастом (б). Увеличенные ЛУ по ходу наружных подвздошных сосудов с обеих сторон (в)

По данным УЗИ: печень, почки не изменены, чашечно-лоханочная система почек не расширена. При осуществлении МРТ органов малого таза (рис. 3) данных о наличии рецидива не получено.

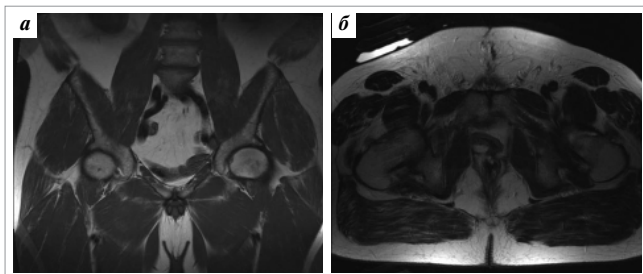


Рис. 3. Контрольная МРТ того же больного. Визуализация области удаленных увеличенных подвздошных ЛУ (а) и ложа МП (б)

Данные контрольного осмотра в конце сентября 2009 г.: рентгенография органов грудной клетки без патологии; УЗ-признаков наличия патологических образований в малом тазе не выявлено, печень, почки не изменены. В рамках контрольного обследования 09.12.2009 г. выполнена МРТ органов малого таза: на полученных изображениях в ложе удаленных МП и ПЖ без дополнительных образований, увеличенных ЛУ на исследуемом уровне не определяется, в левой седалищной кости визуализируется округлый участок диаметром 13 мм патологического МР-сигнала. Проведенная 03.02.2010 г. остеосцинтиграфия не показала наличия очагов патологического накопления радиофармпрепарата. Продолжено наблюдение.

Обсуждение

На момент диагностики в большинстве описанных случаев, так же как и в нашем, уже имеется инвазия в мышечный слой или далеко зашедшая стадия заболевания (Т3–4) и плохой прогноз [8–11]. Мышечную инвазию в материале ТУР МП и экстравезикальное распространение (Т3) при цистэктомии обнаруживают в 82 и 83% случаев соответственно, ангиолимфатическую инвазию — в 73%, а метастазы в ЛУ или отдаленные метастазы — в 72% [8].

Эта опухоль вводит в заблуждение своей доброкачественной морфологической картиной, характеризующейся сливающимися мелкими гнездами или abortивными тубулами из уротелиальных клеток, инфильтрирующих подслизистый и/или мышечный слой. Они состоят из уротелиальных клеток со слабо выраженным полиморфизмом, слегка увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением и редко встречающимися ядрышками. Однако опухоль всегда содержит фокусы из анапластических клеток с увеличенными ядрышками и грубым хроматином [1, 9]. Могут наблюдаться мелкие тубулярные структуры и микрокисты. Митотические фигуры не определяются. Поверхностный уротелий может быть без из-

менений. В нашем случае опухоль представлена небольшими сливающимися гнездами, состоящими из клеток со слабо выраженным полиморфизмом, имеются поля, содержащие клетки с выраженной атипией и/или заметными ядрышками (рис. 4).

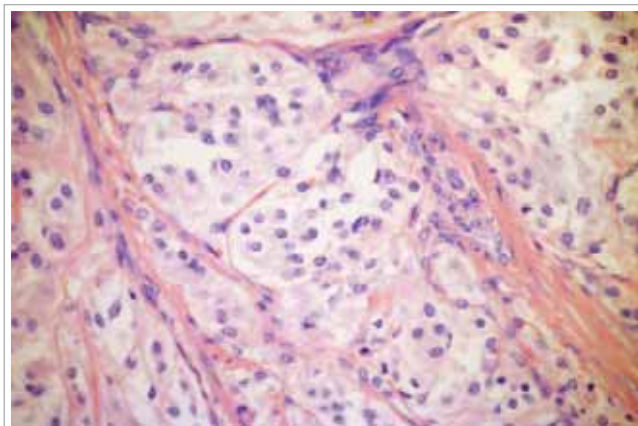


Рис. 4. Гнездный вариант уротелиального рака. Окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 400$

По данным некоторых авторов [1, 9], отмечается возрастание уровня полиморфизма с увеличением глубины инвазии опухоли. Изменения поверхностного уротелия соответствовали карциноме *in situ*, однако без связи с инвазивным компонентом. В большинстве работ поверхностный уротелий был без изменений [8, 10], хотя могла развиваться обычная уротелиальная карцинома *in situ* без прямого перехода в инвазивный гнездный вариант рака [9].

Гнездный вариант может являться компонентом уротелиального рака при смешанном строении — сочетание гнездного варианта с обычным уротелиальным раком — либо быть представлен только этим компонентом [8, 9]. В случаях смешанного рака гнездный компонент составляет от 30 до 90% объема опухоли, а обычный компонент имеет дивергентную дифференцировку. Как при чистом гнездном варианте, так и в случаях смешанного строения прогноз у пациентов был плохим, а иммуногистохимический профиль — таким же, как и у обычного уротелиального рака [8].

При гнездном варианте уротелиального рака характерна минимальная атипия опухолевых клеток, поэтому цитологическая атипия не может служить параметром оценки процесса и только инвазия в собственную пластинку и мышечный слой является достоверным признаком злокачественности. В качестве диагностического критерия может быть использован пролиферативный индекс, полученный при разграничении гнездного варианта и доброкачественных процессов (дифференцировка от гнезд Брунна, зернистого и пролиферативного цистита, инвертированной папилломы), при которых уровень Ki-67 $\leq 10\%$ [10].

Кроме того, дифференциальный диагноз должен проводиться между этими опухолями, аденокарциномой и параганглиомой. В дифференциальной диагностике большую роль играет проведение иммуногистохимического исследования с антителами к простатспецифическому антигену, нейроспецифической енолазе и хромогранину А.

Оптимальный метод лечения заболевания пока не определен из-за малого числа рандомизированных исследований и редкой встречаемости самой патологии. Большинство случаев с длительной выживаемостью было диагностировано на ранних стадиях, без метастазов, и лечение ограничилось ТУР МП. Пациенты, у которых была проведена тотальная цистэктомия и выявлены перитонеальные или другие метастазы, погибли [6, 10–12].

М. Wasco и соавт. [8] провели неoadъювантную химиотерапию (ХТ) 48% пациентам, и только у 2 из них был получен ответ. Цистэктомия выполнена 24 пациентам, 1 — с нефроуретерэктомией, ТУР МП — 3 и ЛТ — 5. Адъювантную ХТ получили 7 пациентов. От прогрессирования заболевания умерли 18% пациентов, 36% живы на момент последнего срока (период наблюдения — от 1 до 31 мес, в среднем 12 мес), но с признаками наличия заболевания.

В исследовании О. Lin и соавт. [9] в 6 из 12 случаев гнездного варианта переходно-клеточного рака пациентам выполнена цистэктомия, в 4 — цистэктомия с ХТ, в 1 — ТУР и в 1 — проведена только ЛТ. Наблюдение

за больными продолжалось от 3 до 30 мес. На момент последнего обследования у 9 пациентов не отмечено очевидных признаков болезни, 2 имели отдаленные метастазы и 1 умер от прогрессирования заболевания.

Заключение

Большинство случаев РМП не представляет больших диагностических сложностей для патологоанатома. В то же время гнездный вариант является собой диагностическую проблему, особенно в биопсийном материале, с учетом доброкачественного вида и агрессивного течения заболевания. Наличие такого компонента должно быть отражено в диагнозе по материалу биопсии МП. Необходимо, по возможности, более раннее распознавание этого варианта, так как он имеет агрессивное течение и плохой прогноз.

На основании данных зарубежной литературы можно предположить, что с учетом агрессивного характера развития гнездного варианта уротелиального рака самым оптимальным методом лечения для стадии pT1 и pT2 является цистэктомия, выполненная в наиболее ранние сроки [7]. Проведение адъювантной ХТ и ЛТ в большинстве представленных исследований не дало значимого эффекта. Тактика лечения более поздних стадий не входит в рамки общепринятых схем, стандартов лечения данной патологии в настоящее время не существует, а решение в каждом случае приходится искать индивидуально с учетом течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein J.I., Algaba F., Allsbrook J. et al. Acinar adenocarcinoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. et al., eds. Lyon, France: IARC Press, 2004. p. 179–84.
2. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. Urologic Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1986.
3. Puztaszeri M., Hauser J., Iselin C. et al. Urothelial carcinoma «nested variant» of renal pelvis and ureter. Urology 2007;69:15–7.
4. Stern J.B. Unusual benign bladder tumor of Brunn nest origin. Urology 1979;14:288–9.
5. Talbert M.L., Young R.H. Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. Am J Surg Pathol 1989;13:374–81.
6. Murphy W.M., Deana D.G. The nested variant of transitional cell carcinoma: a neoplasm resembling proliferation of Brunn's nests. Mod Pathol 1992;5:240–3.
7. Drew P.A., Furman J., Civantos F. et al. The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. Mod Pathol 1996;9:989–94.
8. Wasco M., Bradley D., Shah R., Arbor A. Nested urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 33 cases. Hum Pathol 2010;41(2):163–71.
9. Lin O., Cardillo M., Dalbagni G. et al. Nested variant of urothelial carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. Mod Pathol 2003;16:1289–98.
10. Tatsura H., Ogawa K., Sakata T., Okamura T. A nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. Jpn J Clin Oncol 2001;31:287–9.
11. Ozdemir B.H., Ozdemir O.G., Sertcelic A. The nested variant of the transitional cell carcinoma: A case report and review of the literature. Turk J Cancer 2001;31(2):87–9.
12. Dundar E., Acikalin M.F., Can C. The nested variant of urothelial carcinoma: an aggressive tumor closely simulating benign lesions. Pathol Oncol Res 2006;12(2):105–7.