

МОРФОЛОГИЯ

Г. А. АРЗУМАНЯН

**О ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ МОРФОЛОГИИ
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

В настоящее время из лабораторных методов диагностики новообразований мочевого пузыря наиболее достоверным является морфологический. К нему относятся: 1) гистологический метод исследования биоптического кусочка опухоли; 2) макро-микроскопический метод изучения нативных препаратов и 3) цитологический метод изучения окрашенных препаратов.

Гистологический метод основан на изучении структуры ткани и является наиболее точным методом морфологической диагностики новообразований. Однако гистологическое исследование биоптического материала для установления характера опухоли мочевого пузыря не получило широкого практического применения, так как, во-первых, не всегда удается получить кусочек опухоли для исследования (сильная гематурия, разлитой цистит, уменьшение емкости мочевого пузыря или сужение мочеиспускательного канала делают невозможной цистоскопию, в результате чего невозможной становится и эндовезикальная биопсия), во-вторых, отсутствие в исследуемом кусочке элементов злокачественного роста еще не исключает наличия такового и, в третьих, как указывают некоторые авторы (Б. Л. Полонский, Н. Б. Каргавенко [3] и др.), взятие кусочка опухоли для исследования может привести к нежелательным осложнениям: сильному кровотечению, инфицированию и др. Поэтому, естественно, заслуживает внимания более простой, не требующий сложной методики, другой вид морфологического исследования — исследование мочи с целью выявления в ней элементов новообразования.

Первое сообщение о выявлении раковых клеток при микроскопическом исследовании мочи было сделано в 1846 г. Л. С. Биллом. Указание на возможность обнаружения в моче кусочков опухоли мочевого пузыря мы находим у А. Л. Эбермана в 1886 г. В 1890 г. Биццоццо и Фирке в руководстве по клинической микроскопии также указывают на возможность выявления элементов новообразования при микроскопическом исследовании мочи. В последующие годы многими авторами были сделаны сообщения о выявлении в моче частичек опухоли мочевого пузыря. При этом большинством из них выявленные частицы новообразования исследованы гистологически. Известия XI, № 11—6

этому ценными являлись лишь более крупные частицы опухоли, из которых возможно было приготовить гистологические препараты.

В 1892 г. Ф. С. Фергюсон опубликовал работу, в которой сообщил о том, что опухолевые клетки в моче имеют отличный от мочи удельный вес—1035—1045, то есть они тяжелее мочи и поэтому могут быть отделены от нее центрифугированием. Это явилось определенным техническим прогрессом, так как увеличение концентрации клеток, достигаемое центрифугированием, облегчило выявление опухолевых клеток.

Микроскопическое исследование мочи с целью выявления в ней элементов новообразования мочевых органов получило более широкое практическое применение после того как харьковским патологоанатомом С. Л. Эрлихом и в дальнейшем его последователем А. Я. Альтгаузенем [1] был разработан метод макроскопического изучения материала в целом с последующим микроскопическим исследованием нативных препаратов, приготовленных как из отцентрифугированного осадка мочи, так и мелких тканевых клочков, обнаруженных при тщательном послойном просмотре мочи. В 1954 г. А. И. Морозов [4] и в 1956 г. Н. Б. Картавенко [3], производя исследование мочи по методу С. Л. Эрлиха—А. Я. Альтгаузена [1] пришли к заключению, что метод макро-микроскопического изучения нативных препаратов представляет большую практическую ценность для диагностики опухолей мочевого пузыря, а также способствует установлению различных патологических состояний мочевых органов.

В 1945 г. Г. Н. Папаниколу и П. Ф. Маршал [7], а в 1848 г. Г. Г. Шмидлан и В. М. Маршал [8] опубликовали работы, в которых сообщили о результатах исследований окрашенных по методу Г. Н. Папаниколау мазков, полученных из осадков отцентрифугированной мочи. Основываясь на данных своих исследований, они приходят к заключению, что изучение окрашенных препаратов отцентрифугированного осадка мочи имеет большое практическое значение в диагностике новообразований мочевых органов, так как нередко более точно, чем цистоскопия или биопсия, определяют злокачественный характер новообразования. Однако авторы указывают, что иногда при воспалительных процессах мочевых органов могут быть выявлены атипические клетки, ничем не отличающиеся от опухолевых, и что это может послужить причиной ошибочного заключения о наличии опухоли.

Исследуя мочу больных с опухолями мочевого пузыря методом С. Л. Эрлиха—А. Я. Альтгаузена с обязательным дополнительным изучением окрашенных по Романовскому-Гимза препаратов, мы пришли к выводу, что такая ошибка возможна лишь в том случае, если диагноз рака мочевого пузыря будет основываться на обнаружении отдельных так называемых атипических клеток. Если же заключение основывается на выявлении всего комплекса характерных для новообразования признаков макро-микроскопическим изучением нативных препаратов, с последующим изучением морфологии клеточных элемен-

тов в окрашенных препаратах, возможность такой ошибки почти исключается.

Л. Н. Погожева и И. С. Цыпкин [5], изучавшие главным образом нативные препараты свежевыделенной мочи, указывают, что при исследовании можно диагностировать только наличие опухоли, но не определить ее злокачественный или доброкачественный характер. Н. Б. Картавенко отмечает, что иногда при повторных исследованиях, особенно свежевыделенной мочи, удается обнаружить достаточное количество атипических клеточных элементов, что может явиться основанием для диагноза раковой опухоли. Следовательно, автор не отрицает, что при достаточном количестве характерных для злокачественной опухоли атипических клеток новообразование может быть признано злокачественным. В отношении же диагностики папиллом им указывается, что при микроскопическом исследовании мочи указанием на наличие папилломы служит обнаружение сплетения кровеносных капилляров в мельчайших частицах опухоли или ворсинки с наличием или отсутствием эпителиального покрова. Обнаружение же клеточных элементов опухоли без капилляров, ввиду их сходства с эпителием мочевого пузыря, не дает основания считать эти элементы исходящими из опухоли. Однако сам автор отмечает, что исследование мочи у больных, имеющих папилломы мочевого пузыря, производилось однократно после прекращения гематурии, тогда как ворсинки опухоли обычно обнаруживаются в моче при гематурии, возникающей в результате обрыва хрупких ворсинок от папиллярной опухоли. Повторные исследования не производились, так как больному сразу после поступления в клинику или амбулаторно производилась эндovesикальная электрокоагуляция опухоли. Поэтому только у двух больных (из 25) были обнаружены элементы папилломы.

Наш материал охватывает 240 исследований свежевыделенной мочи, отделяемого слизистой мочевого пузыря, полученного путем аспирации по методике, рекомендуемой Б. Л. Полонским, и промывных вод мочевого пузыря, получаемых и исследуемых согласно методике, принятой в нашей клинике [2], у 80 больных с новообразованиями мочевого пузыря.

Исследуя свежевыделенную мочу, мы имели наименьшее выявление элементов опухоли (43,7%). При исследовании отделяемого слизистой мочевого пузыря, полученного методом аспирации, сравнительно чаще мы выявляли элементы новообразования (57,5%). Лучшие результаты нами были получены при исследовании промывных вод мочевого пузыря (92,5% выявления).

Клинически из 80 больных у 17 была диагностирована типичная папиллярная фиброэпителиома мочевого пузыря, у 8—атипическая папиллярная фиброэпителиома и у 55—рак мочевого пузыря.

Производя параллельное исследование свежевыделенной мочи, отделяемого слизистой и промывных вод мочевого пузыря, а также прибегая к повторным исследованиям, мы в большинстве случаев имели достаточ-

но данных для того, чтобы определить наличие опухоли, а также судить о ее доброкачественном или злокачественном характере.

Исследуя нативные препараты и пополняя полученные данные изучением окрашенных препаратов, мы пришли к заключению, что при тщательном изучении выявленных патогномоничных для опухоли элементов можно судить о характере опухолевого роста.

В случае принадлежности опухоли к типическим папиллярным фиброэпителиомам, при исследовании нативных препаратов выявляются комплексы атипических клеток без выраженной атипии, однотипные как по своим размерам, так и по форме, которые в окрашенных препаратах красятся темнее, чем клетки нормального переходного эпителия. Неравномерное прокрашивание, свойственное бластоматозным клеткам, в клетках типических папиллярных фиброэпителиом нами не наблюдалось. Иногда атипия эпителиальных клеток папиллом выражается в изменении ядерно-протоплазматического соотношения в сторону увеличения ядра. Группы клеток папилломы никогда не бывают компактными с хаотическим расположением в них клеток. Клетки в них располагаются в один слой.

При наличии указанных морфологических особенностей эпителиальных клеток, выявление в моче и в промывных водах частичек опухоли, являющихся кусочками отторгнувшихся ворсинок папиллом, значительно облегчает решение вопроса о наличии типической папиллярной фиброэпителиомы.

Изучая морфологию клеток типических папиллярных фиброэпителиом, мы ни в одном случае не наблюдали многоядерных клеток, свойственных верхнему—дифференцированному слою нормального переходного эпителия. Это может быть объяснено более низкой дифференциацией эпителия папиллом 1 группы по сравнению с нормальным переходным эпителием. Поэтому мы считаем, что отсутствие в клеточных комплексах многоядерных дифференцированных клеток должно говорить в пользу типической папиллярной фиброэпителиомы (микрофото 1).

При атипических папиллярных фиброэпителиомах, в одном и том же нативном препарате можно выявить как комплексы, состоящие из однотипных атипических клеток, свойственных типическим папиллярным фиброэпителиомам, так и комплексы клеток, в которых атипия более выражена, и отмечается их некоторый полиморфизм.

При исследовании частичек ткани атипических папиллярных фиброэпителиом в сохранившемся эпителиальном пласте выявляются вакуольно- и жирнопереорожденные клетки. В окрашенных препаратах отмечается более выраженная атипия и некоторый полиморфизм клеток по сравнению с клетками, исходящими из типических папиллярных фиброэпителиом. Характерным для атипических папиллярных фиброэпителиом является наличие в одном и том же препарате групп клеток с нерезко выраженной атипией и однотипной морфологией наряду с группами, в которых атипия, полиморфизм и различное вос-

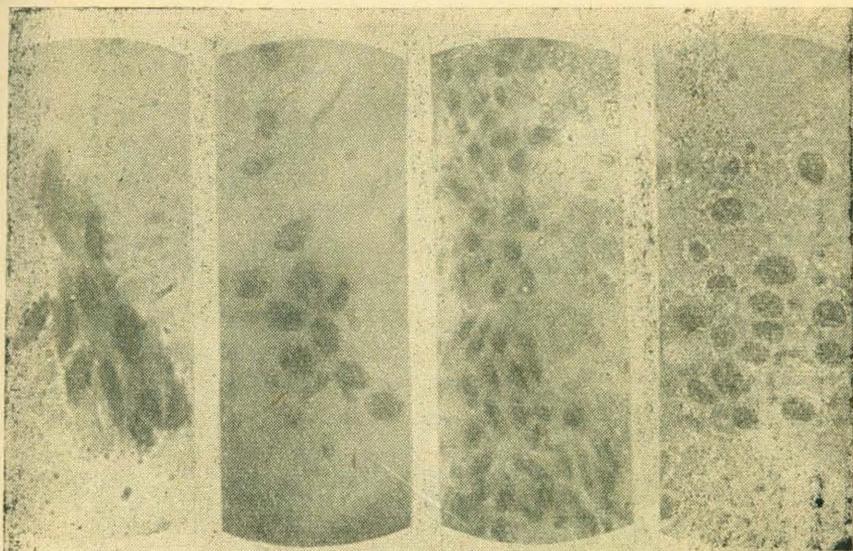


Рис. 1.

приятие краски выражены в большей или меньшей степени. Выявление в окрашенных препаратах атипических клеток с вакуолярно-перерожденной протоплазмой, наряду с однотипными эпителиальными атипическими клетками, мы считаем весьма характерным признаком для опухолей этой группы. Подтверждение этому мы находим у Н. Г. Хлопина, который, изучая морфологию эпителиальных опухолей мочевого пузыря, наблюдал в эпителиальном пласте этих опухолей так называемые „полости“, образующиеся, согласно автору, вследствие вакуолизации нескольких клеток. Однако этот признак должен расцениваться только в совокупности с другими указанными признаками.

При изучении материала, полученного от больных, имеющих атипическую папиллярную фиброэпителиому мочевого пузыря, мы довольно часто встречали двуядерные клетки, морфология протоплазмы и ядер которых резко отличалась от морфологии двуядерных клеток нормального переходного эпителия. Многоядерных клеток, присутствующих покровному слою нормального переходного эпителия, в препаратах больных этой группы мы не встречали. Это указывает на недостаточную до конца дифференциацию эпителиальной ткани, отмечающуюся уже в папилломах I группы.

В окрашенных препаратах (микрофото 2) приведены группы клеток, выявленных в одном и том же препарате, полученном от больного, имеющего атипическую папиллярную фиброэпителиому мочевого пузыря.

При наличии рака мочевого пузыря в нативных препаратах выявляются характерные комплексы резко атипических вакуолярно- и жирноперерожденных клеток, а также отдельные атипические клетки. При микроскопическом исследовании выделившихся с мочой или промывными водами кусочков распадающейся опухоли, выявляется волокнистая

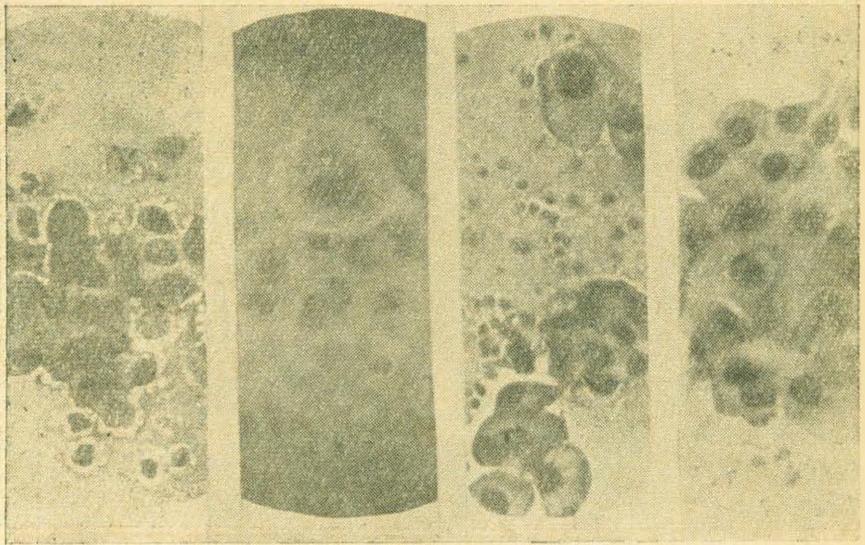


Рис. 2.

основа с гнойными элементами и с резко атипическими клетками. Атипия и полиморфизм раковых клеток особенно хорошо выявляются в окрашенных препаратах. Исследуя окрашенные препараты больных раком мочевого пузыря, мы довольно часто наблюдали многоядерные уродливые гигантские клетки, которые своей морфологией и строением ядер резко отличались от дифференцированных многоядерных клеток нормального переходного эпителия (микрофото 3).

При плоскоэпителиальном раке мочевого пузыря в моче, отделяемом слизистой, и промывных водах мочевого пузыря выявляются атипические ороговевающие или неороговевающие плоскоэпителиальные клетки. Элементы плоскоклеточного рака являются более стойкими, чем элементы других гистологических видов карциномы. Поэтому они выявляются даже при сильном гнойном цистите с резко щелочной мочой (микрофото 4, 5).

Гистологическое исследование опухоли нами было произведено у 39 больных: у 6—с типической папиллярной фиброэпителиомой мочевого пузыря (4 внутрипузырных биопсий, 2 операции), у 8—с атипической папиллярной фиброэпителиомой (5 внутрипузырных биопсий, 3 операции), у 25—с раком мочевого пузыря (9 эндовезикальных биопсий, 10 операций, 3 аутопсий и 3 исследования кусочков опухоли, выделившихся с промывной жидкостью при промывании мочевого пузыря).

Расхождение цитологического заключения с гистологическим мы имели в 4 случаях. В трех случаях у больных на основании данных микроскопического (цитологического) исследования была диагностирована атипическая папиллярная фиброэпителиома мочевого пузыря, а гистологическое исследование, полученного через цистоскоп кусочка

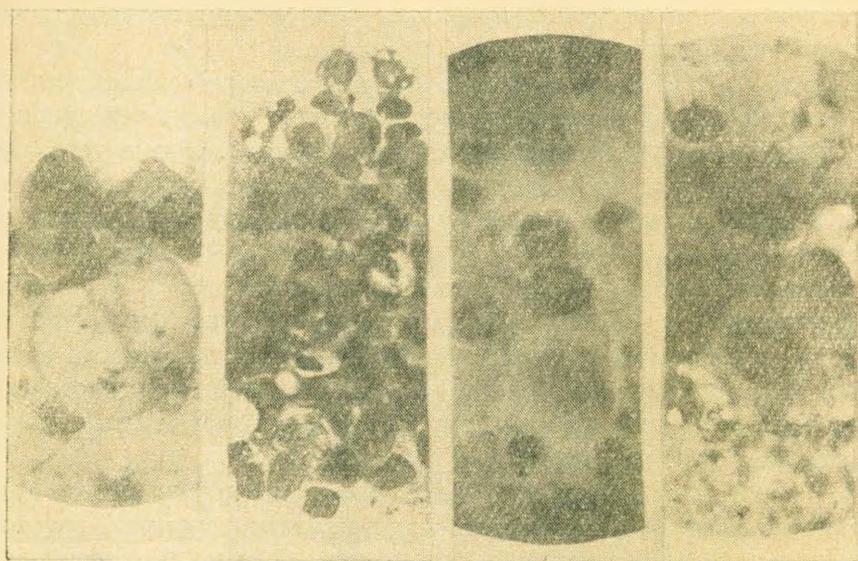


Рис. 3.

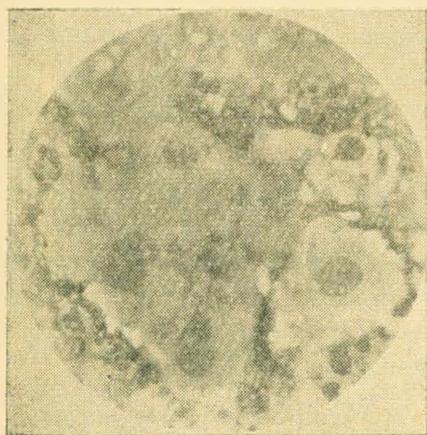


Рис. 4.



Рис. 5.

опухоли, установило наличие папилломы 1 группы. Однако гистологическое исследование удаленных опухолей диагностировало рак мочевого пузыря.

В четвертом случае при цитологическом исследовании были выявлены элементы, свойственные злокачественному новообразованию, а гистологическое исследование кусочка опухоли, полученного путем эндовезикальной биопсии, диагностировало папиллому с банальным воспалением. Повторное исследование биоптического кусочка опухоли, произведенное спустя 2 месяца (больная вновь обратилась в клинику по поводу гематурии и расстройства мочеиспускания), установило наличие рака мочевого пузыря. Следовательно, у больной при цитоло-

гическом исследовании был правильно определен злокачественный характер новообразования.

Подобные ошибочные заключения о характере новообразования при эндовезикальной биопсии объясняются тем, что в полученном кусочке признаки малигнизации могут отсутствовать. Кроме того, кусочек случайно может быть взят из перифокального участка воспаления, и в таком случае вовсе не будет диагностировано наличие опухоли.

Преимущество микроскопического (цитологического) исследования заключается в том, что в исследуемый материал (моча, промывные воды) попадают опухолевые элементы, отторгнувшиеся со всей поверхности опухоли. Поэтому микроскопическим—цитологическим исследованием часто можно более правильно определить характер опухоли, чем другими способами.

На основании выявления в исследуемом нами материале (моча, отделяемое слизистой, промывные воды мочевого пузыря) элементов опухоли нельзя определить ее локализацию. Однако мы считаем, что это несколько не снижает ценности микроскопической—цитологической диагностики, так как при комплексном клиническом обследовании больных можно всегда установить локализацию опухоли; в наших наблюдениях вопрос о локализации опухоли никогда не оставался неразрешенным.

В ы в о д ы

1. При микроскопической диагностике опухолей мочевого пузыря макро-микроскопический метод изучения нативных препаратов и метод изучения окрашенных препаратов должны дополнять друг друга. Поэтому исследование полученного материала следует начинать с метода макро-микроскопического изучения нативных препаратов, а затем переходить к исследованию окрашенных препаратов.

2. Выявление в исследуемом материале отдельных атипических клеток не дает права делать заключение о наличии опухоли, так как подобные атипические клетки могут быть выявлены и при воспалительных процессах.

3. Заключение о наличии опухоли должно основываться на выявлении достаточного количества патогномичных для опухоли элементов, клочков ткани, значительного количества атипических клеток и клеточных комплексов со всеми морфологическими особенностями опухолевых клеток.

4. Выявление в исследуемом материале достаточного количества элементов опухоли, а также тщательное изучение морфологии клеточных элементов позволяет не только определить наличие опухоли, но и решить вопрос о ее доброкачественном или злокачественном характере.

5. При типических папиллярных фиброэпителиомах выявляются

мелкие клочки ткани, которые микроскопически содержат сплетения капилляров, иногда с большим или меньшим количеством эпителиальных клеток без выраженной атипии. В окрашенных препаратах обнаруживаются группы однотипных часто атипических клеток (одного размера, одинаково красящихся), атипия которых иногда выражается в изменении формы (веретенообразные клетки), более темной окраски по сравнению с эпителиальными клетками нормального переходного эпителия и изменении ядерно-протоплазматического соотношения.

6. При атипических папиллярных фиброэпителиомах в нативных препаратах выявляются мелкие частички ткани, состоящие из сплетения капилляров и однотипных несколько атипических клеток, среди которых попадаются более атипические, жирно- и вакуольноперерожденные клетки. В окрашенных препаратах выявляются группы однотипных клеток без выраженной атипии, наряду с группами клеток жирно- и вакуольноперерожденных с более выраженной атипией и полиморфизмом.

7. При наличии рака мочевого пузыря в нативных препаратах выявляются характерные комплексы резко атипических вакуольно- и жирноперерожденных клеток, отдельные атипические клетки, а также мелкие кусочки распадающейся опухоли с волокнистой основой, гнойными элементами и резко атипическими клетками. В окрашенных препаратах атипия и полиморфизм раковых клеток более резко выражены.

8. Микроскопический—цитологический метод диагностики опухолей мочевого пузыря в некоторых случаях является единственным методом, позволяющим установить наличие и характер опухоли, так как цистоскопию и гистологическое исследование опухоли не всегда можно произвести.

9. Микроскопический—цитологический метод диагностики опухолей мочевого пузыря является простым, быстрым и точным методом, поэтому он должен обязательно применяться наряду с другими клиническими методами исследования больных с опухолью мочевого пузыря.

Пропедевтическая хирургическая клиника
медицинского института

Поступило 19 II 1958 г.

Գ. Ա. ԱՐՋՈՒՄԱՆՅԱՆ

ՄԻՋԱՓԱՄՓՈՒՇՏԻ ԷՊԻՏԵԼԻԱԼ ՆՈՐԱԳՈՅԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԲՋՋԱՅԻՆ ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱՆ

Ա մ փ ո փ ու մ

Միզափամփոշաբ նորագոյացութիւնների դիագնոզի լաբորատոր մեթոդներէց ներկայումս առավել ճշգրիտը մորֆոլոգիական մեթոդն է:

Ա. Յա. Ալլաուզենի, Գ. Ն. Պապանիկալուսի, Բ. Լ. Պոլենսկու և ուրիշների աշխատություններով արդեն ապացուցված է, որ միզապարկի նորագոյացությունների դիագնոստիկայի գործում մեզի միկրոսկոպիկ քննությունն ունի գործնական մեծ նշանակություն. սակայն որոշ հեղինակներ նշում են, որ մեզի քննությամբ հնարավոր է զիտագնոզել միմիայն նորագոյացություն անոկալությունը, բայց հնարավոր չէ որոշել նրա բարորակ կամ չարորակ լինելը:

Մեր սույն աշխատությունը պարունակում է 240 հետազոտությունների արդյունքը, որոնք կատարվել են միզապարկի նորագոյացություններով տառապող 80 հիվանդներից ստացված թարմ մեզի, միզապարկի լորձաթաղանթի արտադատուկի (որպիսին ստացվել է Բ. Լ. Պոլենսկու ասաջարկած ասպիրացիայի եզանակով) և, վերջապես, միզապարկի լվացման ջրերի (որպիսիներն ստացվել և քննության են ենթարկվել մեր կլինիկայի ընդունած և գործնականում կիրառվող մեթոդով) քննության արդյունքները:

Հետազոտելով վերևում նշված նյութերը Էդլիխ-Ալլաուզենի մշակած մակրո-միկրոսկոպիկ մեթոդով՝ ինչպես չներկված (նատիվ), այնպես էլ պարտադիր կերպով ներկված պրեպարատները, մեզ հաջողվեց (92,5⁰/₁₀₀-ում) հաշտնարիել նորագոյացությունների տարրեր:

Մեր ստացած տվյալների հիման վրա հնարավոր է եզրակացնել, որ հետազոտման ենթակա նյութերում նորագոյացությունների տարրերի բավականաչափ մեծ քանակի հաշտնարելումը, ինչպես նաև բջջային տարրերի մորֆոլոգիայի մանրակրկիտ ուսումնասիրությունը հնարավորություն են տալիս մեզ որոշելու ոչ միայն նորագոյացության անոկալությունը, այլև պարզելու նրա բնույթը՝ չարորակ կամ բարորակ լինելը:

ЛИТЕРАТУРА

1. Альтгаузен А. Я., Диагностика злокачественных новообразований при микроскопическом исследовании секретов и экскретов, УССР, Киев, 1943.
2. Арзуманян Г. А., О методах цитологической диагностики опухолей мочевого пузыря. Сборник трудов республиканской больницы им. В. И. Ленина Минздрава АрмССР, стр. 333—337, т. 1, 1957.
3. Картавенко Н. Б., Значение исследования мочи в диагностике опухолей мочевого пузыря. (Автореферат дисс. канд.), Харьков, 1956.
4. Морозов А. И., Диагностика и лечение эпителиальных опухолей мочевого пузыря. (Автореферат дисс. канд.), Харьков, 1955.
5. Погожева Л. Н. и Цыпкин И. С., Значение микроскопического исследования мочи в диагностике новообразований мочевого пузыря, Ж. Урология, 1, 1957.
6. Papanicolaou G. N., Cytology of urinary sediment in neoplasms of urinary tract, J. Urol., 57, 375—378, 1947.
7. Papanicolaou G. N., Marschal P. F., Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancer of the urinarily tract. Seince, 101, 519—520, 1945.
8. Schmidlapp G. G., Marshall V. M., The detection of cancer celes in the urine: a clinical appraisal of the Papanicolaou method. J. of Urol., 59, 599—603, 1948.