

УДК 576.08-616-006.61.616-006.66.616-006.62

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Вострикова Ж.И., Шевченко А.Н., Алавердян И.А., Козель Ю.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru

С целью повышения качества цитологической диагностики при новообразованиях мочевого пузыря проведены параллельные исследования мочи от 802 больных традиционным методом (ТЦ) и с помощью технологии жидкостной цитологии (ЖЦ). Для жидкостной цитологии применяли цитоцентрифугу и полуавтоматический цитопротектор. Выявлено 242 опухолевых процессов – 30% от общего количества. Из них 140 случаев рака. Результаты исследований приведены в графиках. Также проанализирована чувствительность, специфичность и информативность методов преаналитических и аналитических этапов цитологической диагностики. Исследование показало, что ЖЦ значительно расширяет возможности цитоморфологической диагностики патологии мочевого пузыря, что улучшает качество верификации процесса. Применение метода жидкостной цитологии повышает эффективность цитологических исследований в целом в 1,5-2 раза. Для ранней диагностики РМП необходимо организовать региональную или государственную программу скрининга с применением цитоморфологической диагностики анализа мочи методом ЖЦ.

**Ключевые слова:** жидкостная технология, цитологическое исследование, рак мочевого пузыря

## POTENTIALITIES OF LIQUID-BASED CYTOLOGY METHOD FOR DIAGNOSTICS OF BLADDER TUMORS

Vostrikova Z.I., Shevchenko A.N., Alaverdyan I.A., Kozel Y.Y.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru

Urine of 802 patients was analyzed both by the traditional method (TM) and using liquid-based cytology (LBC) techniques in order to improve the quality of cytological diagnostics in bladder tumors. A cytospin and semi-automatic cytology processor were used for LBC. 242 (30%) neoplastic processes were detected, including 140 cancer cases. The results of the study are presented in the diagrams. Sensitivity, specificity and informativity were estimated for methods of preanalytical and analytical stages of LBC. The study showed that LBC significantly extended the capabilities of cytomorphological diagnostics of bladder pathology which improved the quality of the process verification. LBC method increased efficiency of cytological studies by 1.5-2 times as a whole. Regional or national screening programs with cytomorphological urine diagnostics by LBC are necessary for early diagnosis of bladder cancer.

**Keywords:** liquid-based technology, cytological study, bladder cancer

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8 место среди всех злокачественных опухолей у мужчин и 18 место – у женщин, и по статистике является самым частым новообразованием мочевыводящих путей. Смертность от РМП в России превышает мировой показатель на 19.8% (8). Ежегодно в мире РМП заболевают 335.8 тыс. человек и умирает 132.4 тыс., т.е. умирает каждый третий [1, 2, 4, 6]. Показатель смертности РМП составляет 8.2% [7]. 22.4% всех больных с впервые выявленным РМП умирают в течение первого года с момента выявления рака.

Установлено увеличение риска появления РМП у лиц, длительно контактирующих с вторичными ароматическими аминами, полициклическими ароматическими углеводородами; что курильщики болеют РМП в 2-3 раза чаще, чем некурящие. Риск развития РМП увеличивается с возрастом. Известны другие причины повышения заболеваемости РМП [4]. Риск развития данного новообразования снижен у лиц, использующих при приготовлении пищи растительные масла и маргарин, содержа-

щие полиненасыщенные жирные кислоты, а также потребляющих большое количество (3-каротина, калия, витамина С.

В нашей стране выявление больных с поверхностной формой (1-я стадия) рака составляет лишь 20-30%. При клиническом исследовании мочи, даже при отсутствии активного кровотечения в ряде случаев можно обнаружить лишь свежие эритроциты.

Значение цитологической диагностики определяется сочетанием таких важных качеств, как неинвазивность, простота, дешевизна и достоверность результатов [8]. Эти качества объясняют широкое использование этого метода для скрининга РМП, диагностики карциномы *in situ*, мониторинга лечения поверхностных доброкачественных и злокачественных опухолей. Высокая диагностическая эффективность метода при интраэпителиальном раке связана с потерей межклеточных связей и обильным смыванием клеток опухоли в просвет мочевого пузыря. Однако, традиционное цитологическое исследование позволяет лишь в 40-53% случаев в осадке мочи выявить клетки

опухоли [3]. Выявление клеток с признаками злокачественности затруднено при наличии сопутствующих процессов мочевых путей. К сожалению, в нашей стране цитологическое исследование мочи с целью ранней диагностики применяют недостаточно часто.

### Цель исследования

Задача современной цитологической службы стоит в выборе метода, позволяющего качественно улучшить цитоморфологическую диагностику РМП. Необходимой предпосылкой для точной оценки клеток в препарате является также правильность приготовления и окрашивания биоматериала. В настоящее время появилась возможность использовать новую технологию приготовления цитологических препаратов из мочевого осадка – жидкостная цитология (ЖЦ). Важной технологической особенностью метода, улучшающего качество исследований, является то, что исследуемый материал сохраняет все свои свойства, клеточность, исключены ошибки преаналитической подготовки препарата. Процесс приготовления самого препарата автоматизирован. Мазок получается максимально тонким, однослойным, без примесей слизи, крови и большого числа элементов воспаления. Клеточные же структуры не меняют своей специфичности, дифференцировки, морфологии и тинкториальных особенностей. В традиционных (классических) мазках мочевого осадка клеточность достаточно низкая, отдельные клетки и единичные структуры расположены разрозненно по всему стеклу, что увеличивает время исследования и уменьшает качество диагностики, а в малоклеточном образце и вовсе есть опасность «пропустить» единичные клетки новообразования [5]. В препаратах, приготовленных методом ЖЦ, все клетки расположены сравнительно равномерно на небольшом участке стекла, что существенно облегчает микроскопию, повышает стандартизацию подсчета и оценки процесса.

### Материалы и методы исследования

Для диагностики опухолевых процессов мочевого пузыря применялась цитоцентрифага «Cytospin-4» и систему TriPathImaging – slideprocessorPrepStain BD.

За период 2012-2014 гг. проведено цитологическое исследование мочи 802 больных, параллельно традиционным методом и с помощью ЖЦ.

### Результаты исследования и их обсуждение

Выявлено: доброкачественных и злокачественных процессов – 242 (30% общего числа больных с предположительным диагнозом новообразований мочевого пузыря), рис. 1.

Из них 140 случаев рака – рис. 2 (102 больных – уротелиальный рак, 26 – плоскоклеточный рак, 12 – аденокарцинома). 102 случая доброкачественных опухолей: уротелиальная (переходноклеточная) и плоскоклеточная папилломы.

Большая часть препаратов жидкостной цитологии была приготовлена с помощью центрифуги Cytospin 4, ThermoScientificShandon. Часть – системой BectonDickinsonPrepStainSlideProcessor. Традиционные и жидкостные микропрепараты окрашивались по Паппенгейму и Папаниколау. Работа цитоцентрифуги основана на принципе мембранной фильтрации. На ней возможно приготовление свежих биологических проб мочи и без консервирующих растворов. В BectonDickinsonPrepStain™ SlideProcessor для приготовления препаратов использованы методы клеточного обогащения на градиенте плотности и центрифугирование. В системе для негинекологической цитологии BD CytoRich™ происходит фиксация препаратов, т.к. содержится достаточное количество этанола и поэтому возможна только окраска по Папаниколау. Использование BD CytoRich™ Red способствует денатурации белков и лизису эритроцитов. BD CytoRich™ Blue используют, когда эритроциты необходимо сохранить для диагностических целей в моче и смывах из мочевого пузыря. В препаратах ТЦ отмечается фрагментация структур на более мелкие, большая часть клеток расположена разрозненно, клетки слегка лизированы, разбросаны по всему стеклу. В ЖЦ-препаратах в большей части случаев, клетки более сохранены, чем в традиционных, материал концентрирован, практически отсутствуют фоновые элементы.

Морфологические особенности, например, BD-препаратов отличаются от таковых в других жидкостных препаратах и от традиционных мазков. Удалена большая часть фоновых элементов, клетки немного уменьшены в размере и отличаются по форме, появляются трехмерные структуры: клеточные элементы находятся в разных плоскостях, в отличие от традиционных мазков, Cytospin-препаратов; лучше представлены детали ядра и цитоплазмы, хорошо визуализируются ядрышки.

По обобщенным данным наших исследований (рис. 3) чувствительность метода жидкостной цитологии выше почти в 1,7 раза – 88,2%, в сравнении с традиционным (классическим) методом – 55%. Специфичность методов составила соответственно – 87% и 77%. Информативность препаратов при ЖЦ – 85%, традиционно приготовленных – 36%, то есть более чем в 2 раза.

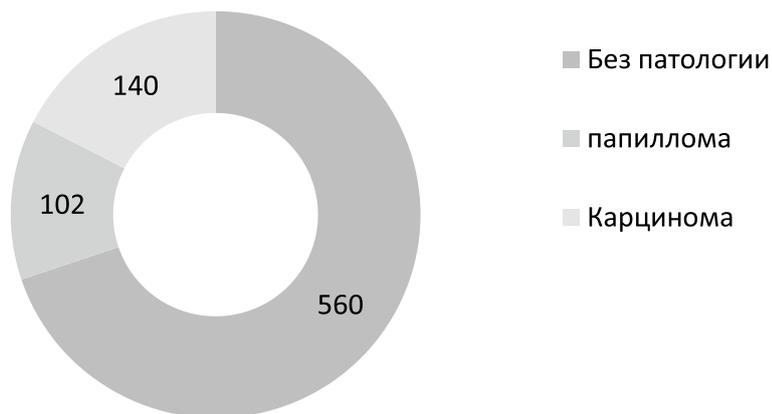


Рис. 1. Распределение результатов цитологического исследования



Рис. 2. Распределение злокачественных опухолей по гистогенезу

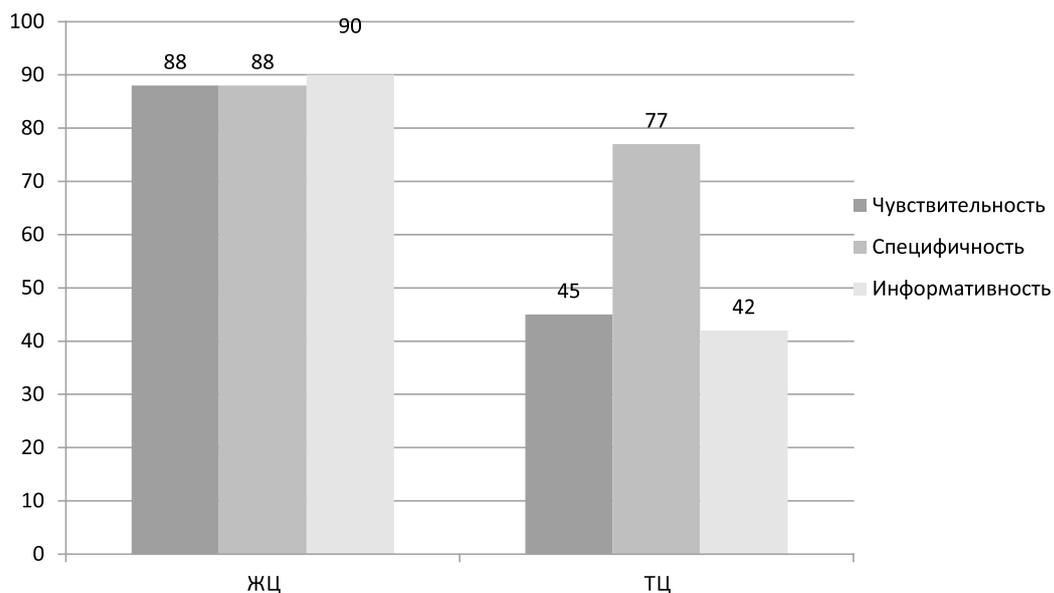


Рис. 3. Сравнительная характеристика методов жидкостной и традиционной цитологии

### Выводы

Жидкостные технологии в сочетании с традиционным методом можно использовать в диагностике опухолевых процессов мочевого пузыря.

При применении метода ЖЦ более стандартизированы преаналитический и аналитические этапы цитоморфологической диагностики. Сохранность структур, концентрация диагностически значимых клеток на небольшом участке препарата, и воспроизводимость – являются существенным преимуществом этого метода, по сравнению с традиционным, что повышает эффективность цитологических исследований в целом в 1,5-2 раза.

Успешное применение ЖЦ позволяет расширить и дальнейшие возможности использования цитоморфологической диагностики. Это, в свою очередь, позволяет клиническому специалисту выбрать правильную дальнейшую тактику ведения пациента.

### Заключение

С учётом простоты получения материала на исследование, неинвазивности и эко-

номического составляющего, для ранней диагностики РМП необходимо организовать региональную или государственную программу скрининга с применением цитоморфологической диагностики анализа мочи методом ЖЦ.

### Список литературы

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов. – СПб: Питер, 2000. – 320 с.
2. Воробьев А. В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практическая онкология. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ: С.-Пб. – 2003. – Т. 4. – № 4. – С. 196–203.
3. Долгов В.В., Шабалова И.П., Миронова И.И., Джангирова Т.В., Коротаев А.Л. «Выпотные жидкости. Лабораторное исследование». – М.-Тверь: ООО «Издательство Триада», 2006. – 161 с.
4. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. – М.: Вердана, 2001. – 243 с.
5. Миронова И.И., Романова Л.А. Атлас осадков мочи. – М.-Тверь. Изд. «Триада». 2006, – 225 с.
6. Переверзев, А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. – Харьков: Факт, 2002. – 303 с.
7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под редакцией М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. – М., 2014. – 226 с.
8. Kim Jong Yull, Назарова И.В. Сильные стороны и преимущества жидкостной цитологии в диагностике рака. Новости клин. цитол. России. – М., 2011. – 15(3-4) – С. 19–20.