

Επικαιροποιημένα Θέματα Παθολογικής Ανατομικής

*Περιοδική ηλεκτρονική έκδοση Α' Εργαστηρίου
Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ –
Γ.Ν.Α «Λαϊκό»*



Αθήνα, Ιούνιος 2021



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΜΕ ΑΝΕΣΤΡΑΜΜΕΝΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Δημήτρης Γούτας, Νικόλαος Κατσούλας, Ανδρέας Χ. Λάζαρης

Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ – «Λαϊκό» ΓΝΑ

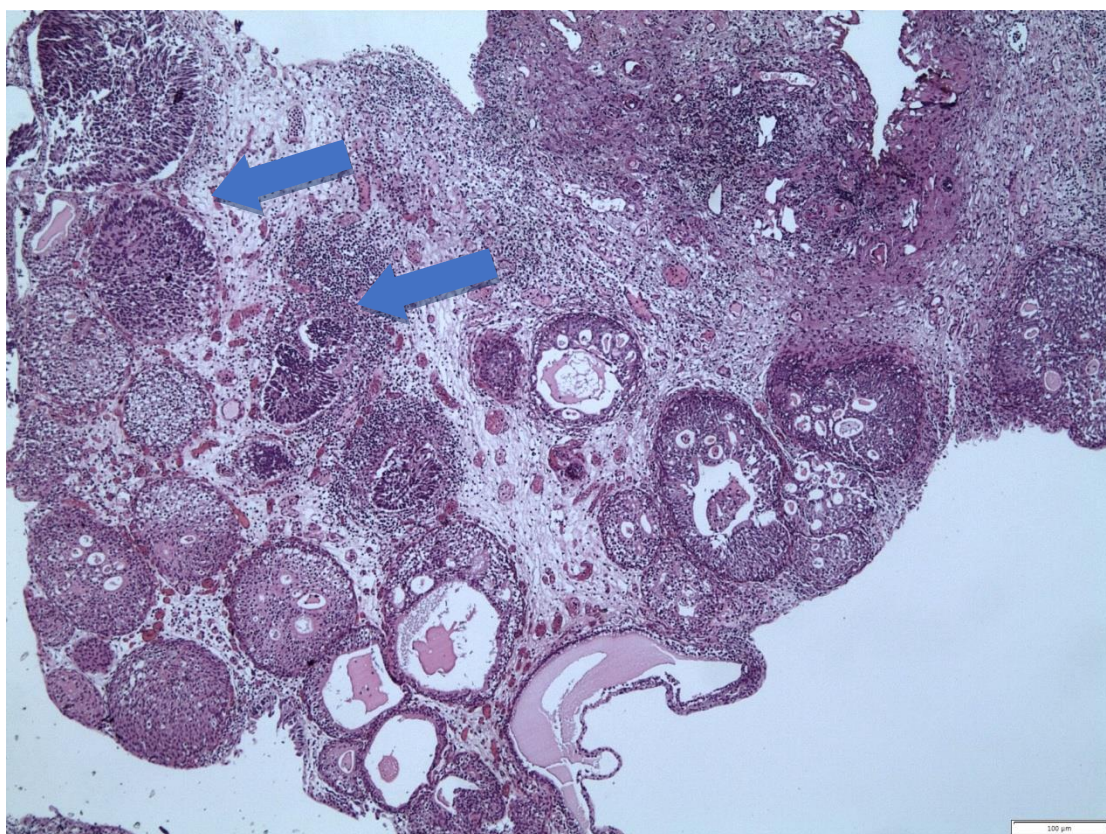
Οι ουροθηλιακές αλλοιώσεις με ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης, συχνά παρουσιάζουν δυσκολίες στην τυποποίησή τους λόγω αλληλοεπικαλυπτόμενων μορφολογικών χαρακτηριστικών. Βασικά διακρίνονται σε καλοήθειες/αντιδραστικές και κακοήθειες. Οι πρώτες συμπεριλαμβάνουν τις φωλιές von Brunn, ενίοτε με ανθηρά υπερπλασία, το ανεστραμμένο ουροθηλιακό θήλωμα, την κυστική και αδενική κυστίτιδα καθώς και την ψευδοκαρκινωματώδη υπερπλασία στο πλαίσιο προηγηθείσας ακτινο- ή χημειο-θεραπείας. Στον αντίποδα, οι κακοήθειες αλλοιώσεις αφορούν το θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακότητους δυναμικού με κυρίαρχο ανεστραμμένο πρότυπο, το ανεστραμμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα, διηθητικό ή μη, κυρίως τη (μικρο)-εμφωλεασμένη και τη μεγαλο-εμφωλεασμένη ποικιλία του, και το ακροχορδωνώδες ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα.

Καλοήθειες / αντιδραστικές / μη διηθητικές αλλοιώσεις

Φωλιές von Brunn, ενίοτε με ανθηρά υπερπλασία: πρόκειται για συχνή αλλοίωση αντιδραστικού χαρακτήρα, που αντιστοιχεί σε συμπαγείς φωλιές ουροθηλιακών κυττάρων, εντός του χορίου. Κάποιες εξ αυτών διατηρούν τη σύνδεσή τους με το υπερκείμενο ουροθήλιο, ενώ άλλες εμφανίζονται ελεύθερες μέσα στο επιτολή χόριο. Η πλέον σημαντική διαφοροδιάγνωση γίνεται από τη (μικρο)εμφωλεασμένη ποικιλία του ουροθηλιακού καρκινώματος: οι φωλιές von Brunn είναι συνήθως ευμεγέθεις, επιφανειακής εντόπισης, ομοιόμορφου βάθους ανάπτυξης, γενικά ομαλού περιγράμματος και διάταξης παράλληλης προς την επιφάνεια, χωρίς κυτταρική ατυπία και, φυσικά, διαφύλαξη του εξωστήρα μυός. Η ανωμαλία στο μέγεθος και στο σχήμα των φωλεών, ο συνωστισμός τους, η εντόπισή τους στις βαθύτερες μοίρες του χορίου και η κυτταρική ατυπία στη βαθύτερη μοίρα της αλλοίωσης εγείρουν υπόνοιες ανάπτυξης της (πάντοτε διηθητικής) (μικρο)-εμφωλεασμένης ποικιλίας του ουροθηλιακού καρκινώματος.

Αντιδραστικές ουροθηλιακές μεταβολές: Οι φωλιές von Brunn, η κυστική κυστίτιδα και η αδενική κυστίτιδα συχνά συμπαράτηρούνται στο ίδιο ιστικό δείγμα, συνήθως στο πλαίσιο χρόνιας φλεγμονής ή βλεννογονικού ερεθισμού. Οι φωλιές von Brunn αποτελούν προεκβολές του υπερκείμενου ουροθηλίου εντός του χορίου: όταν αυτές διαταθούν μικροκυστικώς, ομιλούμε περί κυστικής κυστίτιδας, ενώ όταν οι κεντρικοί αυλοί των φωλεών επενδύονται από αδενικό επιθήλιο, ομιλούμε περί αδενικής κυστίτιδας (Εικ. 1). Στην κυστική και αδενική κυστίτιδα, οι πλείστες κύστες είναι μικροσκοπικές, οι δε αυλοί τους πληρούνται συχνά από ηωσινόφιλες εκκρίσεις, πιθανώς με λίγα φλεγμονώδη κύτταρα (Εικ. 1). Ενίοτε, ανθηρές μορφές των ως άνω μεταβολών σχηματίζουν οζώδεις, εξωφυτικές πολυποειδείς μάζες, που

μπορούν να προκαλέσουν αιματουρία και, κυστεοσκοπικώς, να μιμηθούν ουροθηλιακά νεοπλάσματα. Οι φωλιές von Brunn, η κυστική κυστίτιδα και η αδενική κυστίτιδα εντάσσονται σε ένα φάσμα συχνά αλληλεπικαλυπτόμενων αντιδραστικών μεταβολών, χωρίς κακώθες δυναμικό, τυχαία ανιχνευόμενων κυστεοσκοπικώς, που δεν χρειάζονται θεραπεία. Στη συχνότερη μορφή αδενικής κυστίτιδας, οι αδένες επενδύονται από κυβοειδές ή κυλινδρικό επιθήλιο, περιβαλλόμενο από λίγες στοιβάδες ουροθηλιακών κυττάρων. Στο παρεμβαλλόμενο χόριο παρατηρούνται χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα (Εικ. 1). Οι ανθηρές μορφές κυστικής και αδενικής κυστίτιδας χρήζουν διαφοροδιάγνωσης από το ανεστραμμένο θήλωμα και από καρκινώματα (ανεστραμμένα ουροθηλιακά ή αδενοκαρκινώματα).

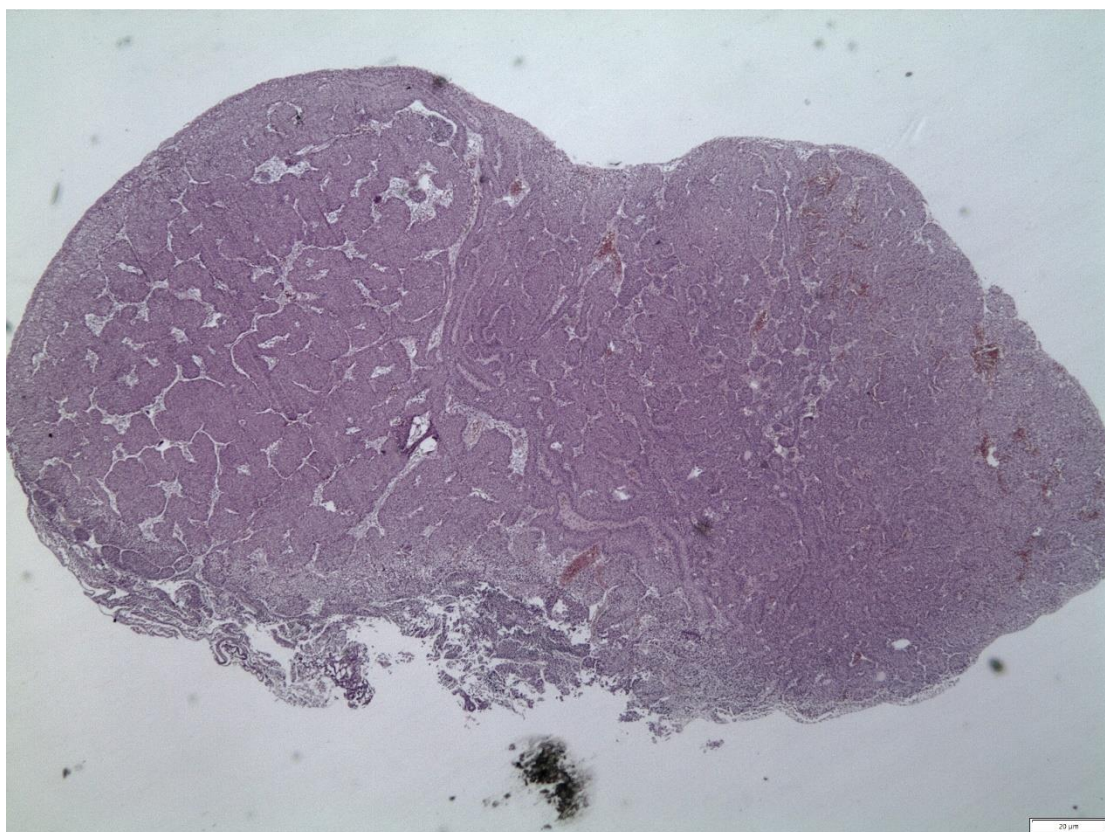


Εικόνα 1: Ενδοφυτικές ουροθηλιακές αθροίσεις αντιδραστικού χαρακτήρα (ως επί το πλείστον με μορφολογία αδενικής κυστίτιδας) με συνυπάρχουσες εστίες ουροθηλιακού καρκινώματος, πιθανότατα εξ επινεμήσεως (βέλη) (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x40)

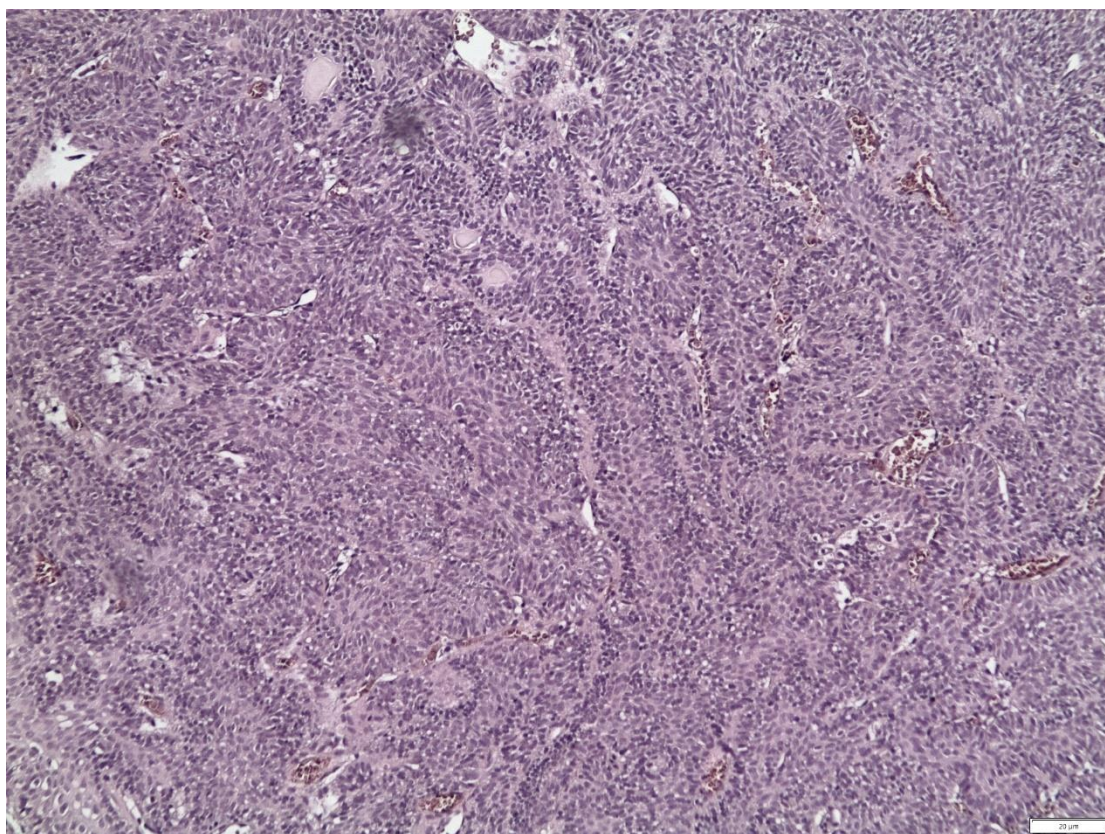
Επινέμηση παρακείμενου ουροθηλιακού καρκινώματος σε φωλιές von Brunn ή εστίες κυστικής-αδενικής κυστίτιδας: Τα κύτταρα ενός in situ ουροθηλιακού καρκινώματος εξορισμού εμφανίζουν πυρηνική διόγκωση και υπερχρωμία, έντονο πλειομορφισμό, απόπτωση και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Η εντόπιση των εν λόγω καρκινικών κυτταρικών αθροίσεων εντός του χορίου δεν πρέπει να εκληφθεί ως διήθηση. Η εμπλοκή των φωλεών von Brunn από το ουροθηλιακό in situ καρκίνωμα αναγνωρίζεται από το ομαλό περίγραμμά τους και την απουσία πέριξ στρωματικής αντίδρασης. Πέραν του in situ, και άλλα ουροθηλιακά καρκινώματα

στην ανεστραμμένη τους συνιστώσα μπορούν να εμπλέκουν ουροθηλιακές δομές εντός του χορίου με συνυπάρχουσα κυστική ή αδενική κυστίτιδα (Εικ. 1).

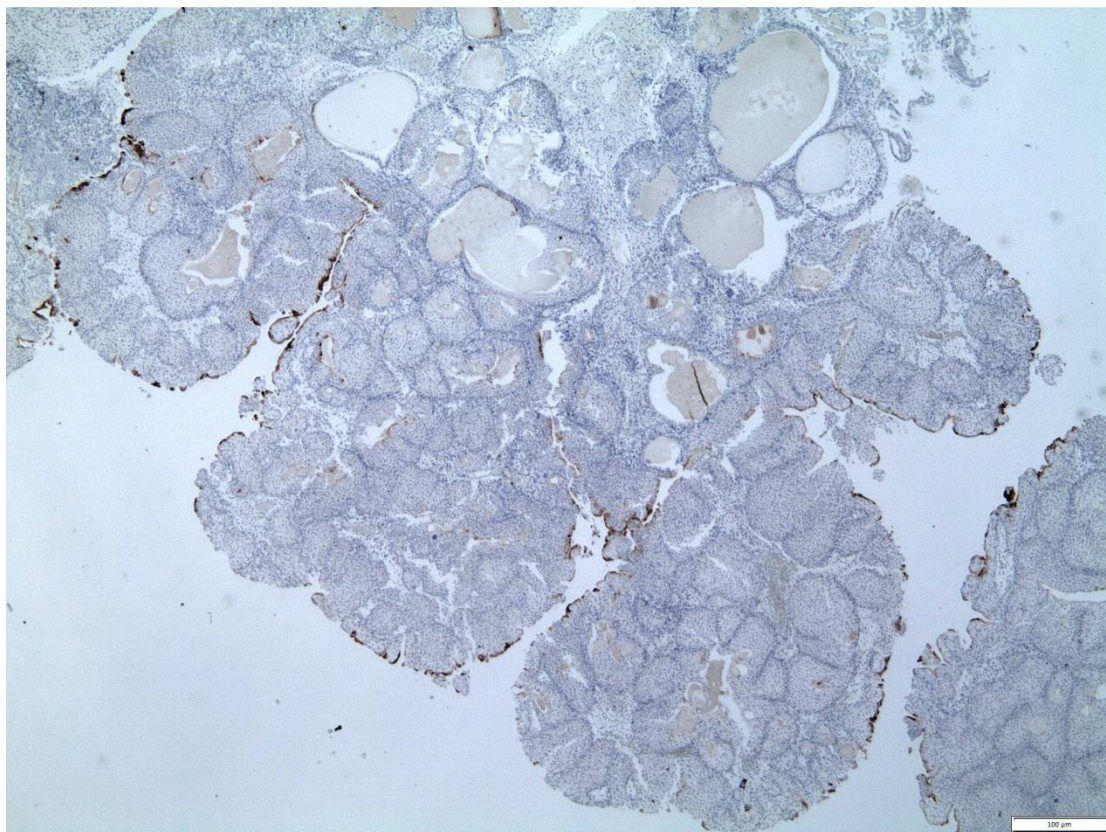
Ανεστραμμένο θηλώμα: Συνιστά < 1% επί του συνόλου των ουροθηλιακών νεοπλασμάτων και συναντάται κατά πολύ συχνότερα σε άρρενες. Κυστεοσκοπικώς, εμφανίζεται συνήθως ως μονήρης, συμπαγής ή πολυποειδής αλλοίωση στο τρίγωνο ή στον αυχένα της ουροδόχου, με λεία, μη θηλώδη επιφάνεια. Κύριες υποποικιλίες αποτελούν η δοκιδώδης (κλασική) και η αδενική. Η δοκιδώδης αποτελείται από ακανόνιστα διακλαδιζόμενες/αναστομούμενες, εντός του χορίου, χορδές και στρώσεις ουροθηλίου, διατασσόμενες υπό ποικίλες γωνίες ως προς την ανέπαφη βλεννογονική επιφάνεια, από την οποία και απευθείας εκφύονται (Εικ. 2). Ο προσανατολισμός των νεοπλασματικών κυττάρων είναι ομαλός. Οι δοκίδες είναι συχνά λεπτές, τακτικές, με σχετικά ομοιόμορφο εύρος. Οι χορδές χαρακτηρίζονται συχνά από περιφερική πασαλοειδή διάταξη βασικόμορφων κυττάρων και ομαλή ροή των πυρήνων. Εντός των φωλεών και των χορδών, συνήθως, τα ουροθηλιακά κύτταρα φαίνονται ατρακτόμορφα (Εικ. 3). Κατά κανόνα, τα ανεστραμμένα θηλώματα αντιστοιχούν σε ουροθηλιακές καταδύσεις κάτωθεν του καλυπτηρίου ουροθηλίου, προεκβάλλουσες εντός του χαλαρού υποστρώματος (χορίου). Εξ ορισμού, εξωφυτικό θηλώδες συστατικό είτε απουσιάζει πλήρως είτε είναι ελάχιστο. Ουσιώδης κυτταρική ατυπία και μιτωτική δραστηριότητα επίσης απουσιάζουν (Εικ. 3). Σε ορισμένα ανεστραμμένα θηλώματα προβάλλουν κυστικοί χώροι με αποπλατυσμένη ουροθηλιακή επένδυση με ηωσινόφιλο περιεχόμενο, θυμίζοντας κυστική-αδενική κυστίδα. Πάντως, η τελευταία οντότητα θεωρείται πρόδρομη της αδενικής υποποικιλίας ανεστραμμένου θηλώματος η οποία πρακτικώς ταυτίζεται με μια «ανθηρά» αδενική κυστίτιδα (Εικ. 4). Στην ασυνήθη και κλινικώς ακαθόριστης σημασίας, ποικιλία του ανεστραμμένου θηλώματος με ατυπία, ανευρίσκεται εστιακή ήπια κυτταρική ατυπία με ορατά πυρήνια, πιθανώς άτυπα ακανθώδη χαρακτηριστικά και εκφυλιστικής μορφολογίας πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα. Επίσης, σε ορισμένα ανεστραμμένα θηλώματα παρατηρείται κενотоπιώδες ή αφρώδες κυτταρόπλασμα. Σε άλλα, είναι δυνατή η νευροενδοκρινική διαφοροποίηση (σπανιότατο εύρημα). Συμπληρωματικά της ως άνω μορφολογίας, η χαμηλή ανοσοϊστοχημική έκφραση του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki67 <1%) και η αρνητική χρώση έναντι της κυτταροκερατίνης 20 στις καταδυόμενες ουροθηλιακές αθροίσεις ενισχύουν τη διάγνωση του ανεστραμμένου θηλώματος (Εικ. 4).



Εικόνα 2: Ανεστραμμένο θήλωμα. Καταδυόμενες, σχετικά λεπτού πάχους, αναστομούμενες νεοπλασματικές νησίδες-χορδές· απουσία εξωφυτικού θηλώδους συστατικού (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x20)



Εικόνα 3: Ανεστραμμένο θήλωμα. Απουσία ουσιώδους πυρηνικής ατυπίας, υποσημεινόμενη πασσαλοειδής διάταξη στην περιφέρεια των αναστομούμενων δοκίδων (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x100)



Εικόνα 4: Περιορισμός της ανοσοϊστοθετικότητας έναντι της κερατίνης 20 στα ομπρελοειδή κύτταρα του επίπεδου καλυπτηρίου ουροθηλίου. Οι ανεστραμμένες, εν πολλοίς κυστικές, ουροθηλιακές δομές παραμένουν αρνητικές γεγονός που συνηγορεί υπέρ της καλοήθους ή αντιδραστικής φύσης τους (ανεστραμμένο θήλωμα αδενικής υποποικιλίας ή «ανθηρά» αδενική κυστίτιδα). Η κυστική διαμόρφωση δεν είναι συμβατή με ανεστραμμένη ανάπτυξη ουροθηλιακού νεοπλάσματος χαμηλού κακοήθους δυναμικού. (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ανοσοϊστοχημική χρώση x20)

Κακοήθεις αλλοιώσεις (Εικ. 5-8)

Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού (ΘΟΝΧΚΔ)
 με κυρίαρχη ανεστραμμένη συνιστώσα: Το ανεστραμμένο ΘΟΝΧΚΔ, αποτελείται από υπερπλαστικό ουροθήλιο είτε με τη μορφή αυξημένου αριθμού κυττάρων ανά μονάδα εμβαδού είτε με αυξημένο πάχος, αλλά αναπτυσσόμενο πρωτίστως ενδοφυτικά. Εξ ορισμού το ΘΟΝΧΚΔ, είτε αμιγώς εξωφυτικό είτε με κυρίαρχη ανεστραμμένη συνιστώσα, δεν εμφανίζει παρά μόνο ήπια ατυπία και σπάνιες μιτώσεις εντός του ουροθηλίου το οποίο πάντοτε διατηρεί την πολικότητά του.

Ανεστραμμένο ουροθηλιακό καρκίνωμα:

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα χαμηλόβαθμης κακοήθειας με αποκλειστικό ή κυρίαρχο (δηλ. με υπολειπόμενη θηλώδη συνιστώσα) ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης εμφανίζει αυξημένο βαθμό κυτταροβρίθειας σε ευρείες καταδύομενες νεοπλασματικές αθροίσεις και εστιακή συσσώρευση πυρήνων με απώλεια της

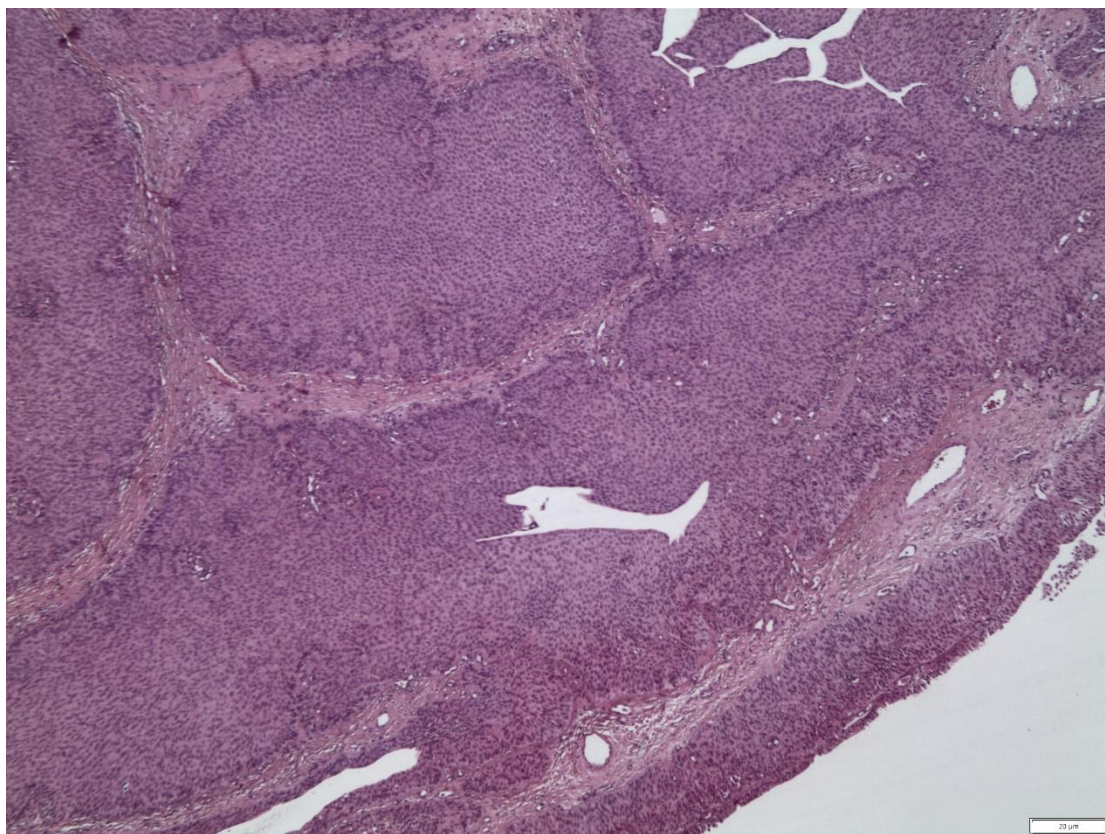
πολικότητας και του προσανατολισμού τους, ενώ διακρίνεται ελαφρά έως μέτρια κυτταρική ατυπία (Εικ. 6). Κατά κανόνα, διακρίνεται και εξωφυτική, θηλώδης συνιστώσα. Σε περίπτωση επεκτάσεως εντός του εξωστήρα μυός (Εικ. 7) επιβάλλεται ο αποκλεισμός εκκολπώματος έτσι ώστε να γίνει ορθή σταδιοποίηση.

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα υψηλόβαθμης κακοήθειας με αποκλειστικό ή κυρίαρχο ανεστραμμένο πρότυπο ανάπτυξης εμφανίζει ακόμα μεγαλύτερη αταξία στο επιθήλιο του με *σαφώς ανώμαλες δοκίδες κυμαινόμενου μεγέθους*, κυτταροβρίθεια, προβάλλουσα απώλεια πολικότητας και έντονη κυτταρική ατυπία, διακριτή και υπό χαμηλή μεγέθυνση. Συνυπάρχει συχνά φλεγμονώδης ή δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος. Κατά κανόνα, τα διηθητικά ουροθηλιακά καρκινώματα, ανεξαρτήτως βάθους διήθησης, κατατάσσονται στην υψηλόβαθμη κακοήθεια βάσει του διβαθμίου συστήματος.

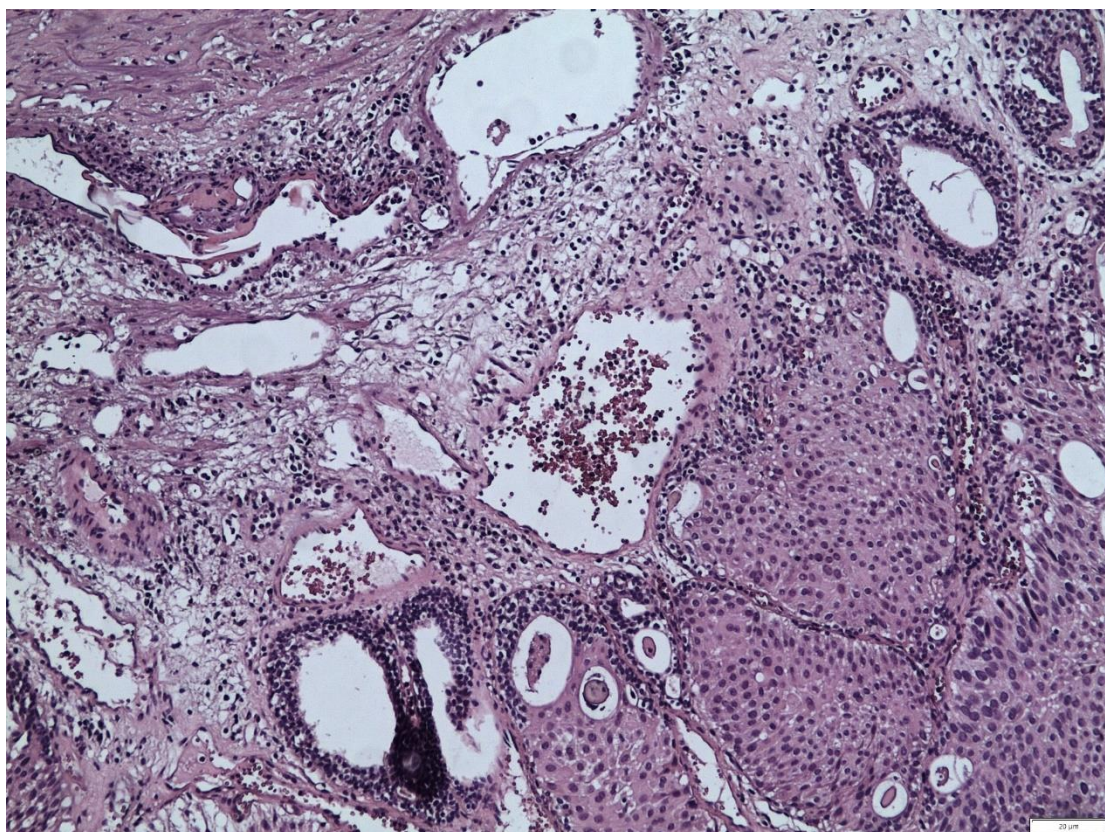
(Μικρο)-εμφωλεασμένη ποικιλία ουροθηλιακού καρκινώματος: Χαρακτηρίζεται από ήπια μορφολογία μιμούμενη εκείνη των φωλεών von Brunn, αλλά με μικρότερο μέγεθος των εμφωλεασμένων συστάδων, άτακτες μεταξύ τους αποστάσεις και συνωστισμό με συνένωσή τους, καθώς και από βαθύτερη, εμφανώς διηθητική ανάπτυξη, συνήθως εντός του μυϊκού χιτώνα, η οποία όμως δύσκολα εκτιμάται σε επιφανειακές βιοψίες. Στη βαθύτερη μοίρα του όγκου συχνά ανευρίσκονται σωληνώδεις αυλοί και, εστιακώς, αναπλαστικοί πυρήνες (αυξημένου μεγέθους) με παχυσμένη χρωματίνη. Γενικότερα, ασχέτως ποικιλίας, το εν λόγω πρότυπο μικροεμφωλεασμένων συστάδων, όταν απαντάται στο χόριο, είναι ενδεικτικό πρώιμης διήθησης αυτού. Στη διαφοροδιάγνωση της (μικρο)-εμφωλεασμένης ποικιλίας συμπεριλαμβάνεται και η νεφρογενής μεταπλασία-αδένωμα με μικτά μορφολογικά συστατικά καθώς και το παραγαγγλίωμα με το εμφανές στηρικτικό του δίκτυο.

Μεγαλο-εμφωλεασμένη ποικιλία ουροθηλιακού καρκινώματος: Πρόκειται πάντοτε για επιθετικό νεόπλασμα με διήθηση βαθειά στον εξωστήρα μυ του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης ή και πέραν αυτού (Εικ. 8), αλλά με ηπιότερη κυτταρική μορφολογία σε σχέση με την μικρο-εμφωλεασμένη ποικιλία και άρα και με τα άλλα μυοδιηθητικά ουροθηλιακά καρκινώματα. Η *τυχαία και άτακτη κατανομή* των φωλεών στο τοίχωμα της ουροδόχου και ιδιαίτερα *εντός του εξωστήρα μυ* είναι το εύρημα που προσανατολίζει προς τη διάγνωση αυτής της σπάνιας υποποικιλίας, καθώς τα υπολείμματα εμβρυϊκών πόρων ή τα στόμια διπλών ή κατ' εφάπτομένη κομμένων ουρητήρων δεν αναμένεται να προσλαμβάνουν τέτοια εμφάνιση, ενώ, ένα μη διηθητικό, ενδοφυτικό αναπτυσσόμενο, ανεστραμμένου προτύπου, συμβατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα χαμηλόβαθμης κακοήθειας διαθέτει μεν ευρεία απωστική παρυφή, αλλά δεν επεκτείνεται στις παχιές δεσμίδες του εξωστήρα μυός.

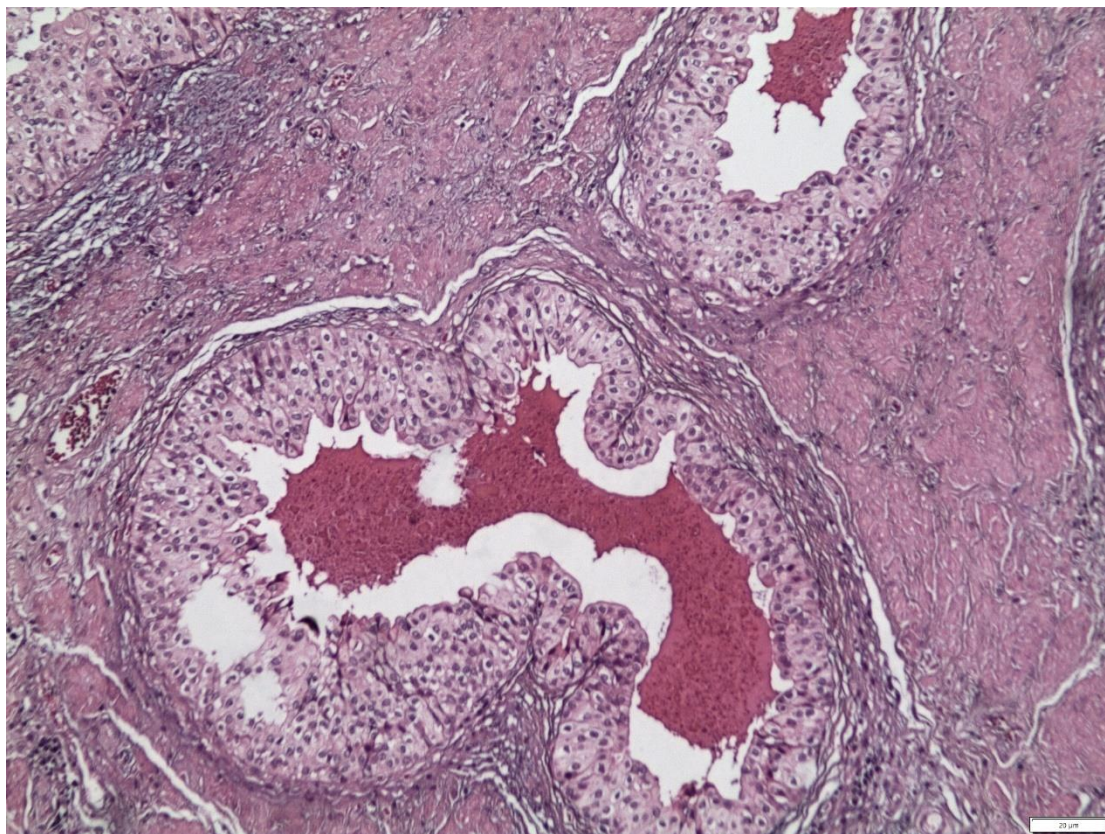
Ακροχορδονώδεις (verrucous) ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα: Μακροσκοπικά, εμφανίζει πιθανώς εξωφυτικό, θηλώδες ή κονδυλωματώδες πρότυπο. Μικροσκοπικώς παρατηρούνται καλά διαφοροποιημένα, κερατινοποιούμενα ακανθώδη επιθηλιακά κύτταρα με ανεστραμμένη συνιστώσα ευρείας βάσεως και απωστικό εν τω βάθει όριο. Αντίθετα από τις κονδυλωματώδεις εξεργασίες, όλες οι περιπτώσεις ακροχορδονώδους καρκινώματος στερούνται HPV DNA.



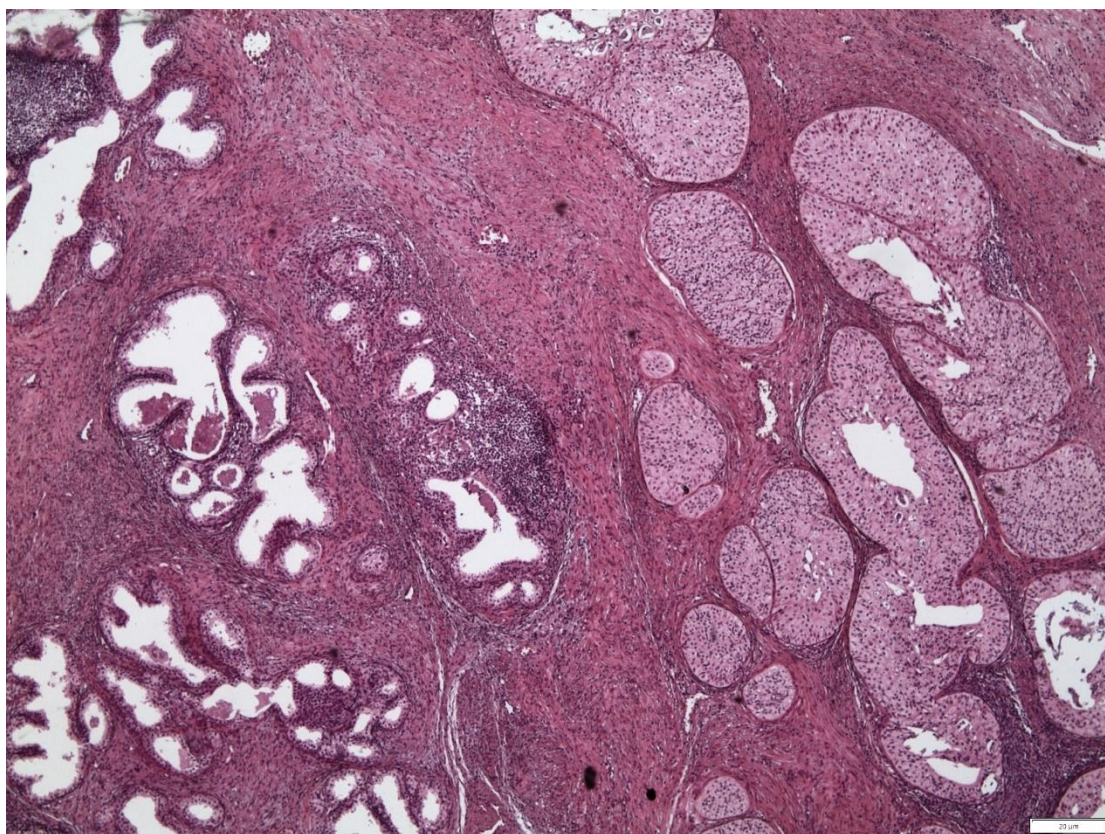
Εικόνα 5: Αποκλειστικά ανεστραμμένη ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκινώματος βαθμού κακοήθειας 1 σε τριβάθμιο σύστημα, με τη μορφή *ευρέων* νεοπλασματικών δομών, προβαλλουσών εντός του χορίου της ουροδόχου κύστεως (στάδιο pTa) (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x40)



Εικόνα 6: Ανεστραμμένα αναπτυσσόμενο ουροθηλιακό καρκίνωμα βαθμού κακοήθειας 2 (σε τριβάθμιο σύστημα), με εστιακή επινέμησή του σε εστίες αδενικής κυστίτιδας εντός του χορίου. (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x100)



Εικόνα 7: Διήθηση εξωστήρα μύος από ασυνήθως σαφώς αφοριζόμενες καρκινικές αθροίσεις, χαμηλόβαθμης κακοήθειας - στάδιο pT2 (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x100)



Εικόνα 8: Σπάνια περίπτωση κατά συνέχεια ιστού διήθησης παρεγχύματος προστάτη αδένων από μεγάλες καρκινικές φωλιές ομαλού περιγράμματος, μορφολογικά χαμηλόβαθμης κακοήθειας. Η διηθητική φύση των τελευταίων επιβεβαιώθηκε με την ανοσοϊστοχημική απουσία βασικού κυτταρικού στοίχου [CK5/6 (-)]· η δε ουροθηλιακή τους φύση με την ανοσοϊστοθετικότητά τους στον δείκτη GATA3 (Αρχείο Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Α-Η x40)

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lazaris A. C. Chapter 2. In: Clinical Genitourinary Pathology : a Case-based Learning Approach. Springer, 2018.
2. Sweeney MK, Rais-Bahrami S, Gordetsky J. Inverted urothelial papilloma: A review of diagnostic pitfalls and clinical management. Can Urol Assoc J. 2017 Jan-Feb;11(1-2):66-69.
3. Santi R, Galli IC, Canzonieri V, Lopez JI, Nesi G. Inverted urothelial papilloma of the upper urinary tract: description of two cases with systematic literature review. Diagn Pathol. 2020 Apr 22;15(1):40.