

CITOPATOLOŠKA DIAGNOSTIKA URINA

Aleš Rode, dr. med., prof. dr. Veronika Kloboves-Prevodnik, dr. med.

Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za Citopatologijo

Izveček

Pariški sistem za poročanje izvidov citologije urinov (angl. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, TPS) je prvi standardiziran, z dokazi podprt, mednarodni sistem za poročanje o patoloških spremembah v urinu in izpirkih iz urinarnega trakta. Glavni namen sistema je zmanjšanje deleža atipičnih, nekonkluzivnih diagnoz in ohranjanje visoke zanesljivosti diagnosticiranja urotelijskega karcinoma visokega gradusa. Sistem je sestavljen iz šestih diagnostičnih kategorij: i) nediagnosticsko, ii) negativno za urotelijski karcinom visokega gradusa, iii) atipija urotelijskih celic, iv) suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa, v) urotelijski karcinom visokega gradusa, vi) neurotelijske maligne neoplazme. Za vsako diagnostično kategorijo so v sistemu navedeni diagnostični kriteriji, tveganje za malignost in napotki za nadaljno obravnavo pacientov.

Uvod

V preteklosti je bila zaradi nepoenotnih diagnostičnih kriterijev citologija urinov in njena klinična uporabnost v zatonu, glavni problem je bil visok delež atipičnih diagnoz. Kot odgovor na to problematiko je bil razvit Pariški sistem za poročanje izvidov citologije urinov (angl. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, TPS), ki je bil prvič objavljen leta 2016, trenutno je v rabi posodobljena, druga izdaja iz leta 2022. Pri citološkem pregledu urinskih vzorcev smo, tako kot pri citologiji nasploh, omejeni na interpretacijo morfologije posameznih celic saj njihovega medsebojnega odnosa oziroma urejanja (arhitekture) ni moč opazovati. TPS se zato osredotoča na detekcijo urotelijskega karcinoma visokega gradusa (tako papilarnega karcinoma kot in situ karcinoma), saj ta izkazuje jasne celične morfološke znake malignosti. Diagnoza ostalih papilarnih urotelijskih neoplazm (papilarni karcinom nizkega gradusa, papilarna urotelijska neoplazma nizkega malignega potenciala, papilom) ni možna, saj se te entitete na celični ravni ne razlikujejo od normalnega urotela, prepoznamo jih po njihovi arhitekturi.

Diagnostične kategorije

TPS definira šest diagnostičnih kategorij, njihove diagnostične kriterije ter tveganje za malignost visokega gradusa (angl. Risk of high grade malignancy, ROHM) in priporočila za nadaljno obravnavo pacientov (tabela1).

Tabela 1. Diagnostične kategorije in tveganje za malignost v TPS.

Diagnostična kategorija	Diagnostični kriteriji	Tveganje za malignost (ROHM)
Nediagnostično	Volumen urina > 30 ml, zadostna celularnost	0 – 16%
Negativno za urotelijski karcinom visokega gradusa	Benigne urotelijske, ploščate in žlezne celice, benigni tkivni fragmenti, vnetje, spremembe po terapiji, spremembe v sklopu poliomavirusa, urotelijske neoplazme nizkega gradusa	8 – 24 %
Atipija urotelijskih celic (AUC)	Urotelijske celice že izkazujejo nekatere nepravilnosti, vendar le te ne zadoščajo kriterijem za suspektno/maligno	24 – 53 %
Suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa (SHGUC)	Redke (< 5 – 10), vendar morfološko jasno maligne celice	59 – 94 %
Urotelijski karcinoma visokega gradusa (HGUC)	Številne (> 10) jasno maligne celice	76 – 100 %
Neurotelijske maligne neoplazme (NMM)	/	/

Legenda: AUC = atipija urotelijskih celic (angl. atypical urothelia cells); SHGUC = suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. suspicious for high grade urothelia carcinoma); HGUC = urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. high grade urothelial carcinoma); ROHM = tveganje za malignost (angl. risk of malignancy); NMM = neurotelijske maligne neoplazme

ROHM je izračunan kot odstotek histoloških biopsij, ki je bil ob dani citološki diagnozi pozitiven za urotelijski karcinom visokega gradusa. Zaradi nestandardiziranega določanja ROHM vrednost med študijami variira, kar pojasnjuje zgoraj navedene široke intervale.

Nediagnostično

V to diagnostično kategorijo spadajo vzorci urinov (spontan urin, izpirki iz mehurja/uretrov, urin odvzeti iz kateterske vrečke), ki ne vsebujejo dovolj celic ali pa so le te degenerirane, poškodovane ali prekrite s krvjo, vnetnicami ali bakterijami in zato niso ustrezni za oceno patoloških sprememb na urotelijskih celicah. Na ustreznost vzorcev urinov vplivajo: i) način odvzema vzorca, ii) celularnost, iii) volumen, iv) citomorfološke značilnosti celic. Med vsemi kriteriji je najpomembnejša citomorfologija, saj ne glede na ostale kriterije, prisotnost atipičnih/suspektnih/malignih celic definira vzorec kot ustrezen za citopatološko oceno. Za negativne vzorce pa so za oceno ustreznosti vzorca najpomembnejši tip vzorca, volumen in število urotelijskih celic. Vzorec spontanega urina je primeren za citopatološko oceno, če je volumen večji od 30 ml (25 ml za vzorce shranjene v mediju za odvzem in transport vzorca v mediju ThinPrep in 30 ml za vzorce shranjene v mediju SurePath). Po podatkih v literaturi je 0,3% vzorcev spontanih urinov nediagnostičnih. Instrumentalni vzorci urinov (izpirki) so primerni za citopatološko oceno, če vsebujejo več kot 20 urotelijskih celic/ polje 100 x povečave, ustrezni vendar manj primerni za oceno zaradi majhnega števila urotelijskih celic (10-20 urotelijskih celic na polje 100 x povečave) in neustrezni za citopatološko oceno (nediagnostični), če vsebujejo manj kot 10 urotelijskih celic na polje 100 x povečave.

Negativno za urotelijski karcinom visokega gradusa

V to diagnostično kategorijo ne spadajo zgolj normalni/negativni vzorci urina, ampak vse entitete, ki ne nosijo večjega tveganja za urotelijski karcinom visokega gradusa. Poleg običajnih normalnih celic v urinu (benigne urotelijske celice vrhnjih in nižjih slojev, benigni skupki urotelijskih celic, ploščate in žlezne celice, celice epitela ledvičnih tubulov, spermiji) med benigne spremembe sodijo tudi vnetne spremembe na urotelijskih celicah in vnetnice (bakterijsko vnetje, poliomavirus), rektivne spremembe (ledvični kamni), spremembe po zdravljenju (imunoterapija z Bacillus Calmette-Guerin (BCG), radioterapija, kemoterapija) ter celice Brickerjevega mehurja. V redkih primerih, ko so v urinu prisotne številne papilarne urotelijske skupine benignega videza z jasno vezivno žilno stromo, lahko postavimo sum na papilarno neoplazmo nizkega gradusa – tak izvid je v skladu s TPS zaključen kot negativen, ker je ROHM za te primere nizek.

Atipične urotelijske celice

Ena glavnih nalog TPS je bila poleg standardizacije poročanja izvidov tudi zmanjšanje pogostosti atipičnih diagnoz, in s tem izboljšati klinično uporabnost diagnostičnega testa.

Pri citološki analizi urinov se osrodotočamo na odklon morfolologije urotelijskih celic od normalnega. Diagnostična kategorija atipija urotelijskih celic (ang. atypical urothelial cells, AUC) pokriva območje diagnostičnega testa, kjer se morfološke značilnosti normalnih in malignih celic prekrivajo. Gre za primere, ki jih ne prepoznamo niti kot jasno negativne, niti kot jasno patološke. Diagnostični kriteriji za to so jedrno citoplazemsko razmerje večje od 0,5 in vsaj ena od naslednjih značilnosti: hiperkromazija, grudast kromatin in iregularna jedrna membrana.

Suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa

V diagnostično skupino suspektno za urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. suspicious for high grade urothelia carcinoma (SHGUC) sodijo primeri z morfološko jasno malignimi urotelijskimi celicami, ki ne dosegajo kvantitativnih kriterijev (< 10 malignih celic) za diagnozo urotelijskega karcinoma visokega gradusa.

Diagnostični kriteriji so jedrno citoplazemsko razmerje večje od 0,7 in vsaj dve od naslednjih značilnosti: hiperkromazija, grudast kromatin, iregularna jedrna membrana. Klinične študije so pokazale da je ROHM za to diagnostično kategorijo med AUC in HGUC, kar opravičuje obstoj tudi v drugi ediciji TPS.

Urotelijski karcinom visokega gradusa

V diagnostično skupino urotelijski karcinom visokega gradusa (angl. high grade urothelial carcinoma (HGUC) sodijo primeri z vsaj desetimi jasno malignimi celicami. Diagnostični kriteriji so jedrno citoplazemsko razmerje večje od 0,7 s pridruženo hiperkromazijo, grudastim kromatinom, iregularno jedrno membrano.

Poznamo številne podtipe urotelijskega karcinoma (HGUC s ploščatocelično diferenciacijo, HGUC s žezno diferenciacijo, »nested« varianta urotelijskega karcinoma, mikropapilarni urotelijski karcinom, plazmacitoidni urotelijski karcinom), nekateri izmed njih po svoji definiciji ne zadoščajo kriterijem TPS za malignost in so zato lahko spregledani. Tak primer je na primer »nested« varianta urotelijskega karcinoma, grajen iz morfološko nesuspektnih celic in značilnim histološkim vzorcem invazije.

Neurotelijske maligne neoplazme

Neurotelijske maligne neoplazme (NMM) so redke, predstavljajo manj kot 5% vseh tumorjev mehurja. Lahko gre za primarne ali sekundarne tumorje. Zaradi svoje redkosti in prekrivanja morfolologije z HGUC predstavljajo diagnostični izziv. Pri diagnostiki so v veliko pomoč klinični podatki in imunocitokemične preiskave.

Primarni NMM	Sekundarni NMM
Ploščatocelični karcinom	Ploščatocelični karcinom materničnega vratu
Adenokarcinom	Adenokarcinom prostate
Nevroendokrini tumorji (drobnocelični karcinom, paragangliom)	Kolorektalni adenokarcinom
Limfomi (DLBCL, MALT)	Melanom
Sarkom (leomiosarkom)	

Legenda: NMM = neurotelijske maligne neoplazme; DLBCL = difuzni velikocelični limfom B; MALT = Ektranodalni marginalno celični limfom B (angl. mucosa-associated lymphoid tissue B-cell lymphoma).

Sklepne misli

TPS je v svetu in tudi v Sloveniji izboljšal zanesljivost citopatoloških diagnoz HGUC in zmanjšal delež nekonkluzivnih atipičnih diagnoz. Omogoča primerjavo rezultatov med laboratriji in olajša komuniokacijo med kliniki in citopatologi, saj poleg diagnostičnih kategorij in morfoloških kriterijev za postavitev diagnoze HGUC navaja tudi tveganje za malignost in napotke za nadaljno obravnavo bolnikov.

Literatura

1. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF. In: The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 1st ed. Cham: Springer International Publishing Switzerland;2016. doi: 10.1007/978-3-319-22864-8.
2. Wojcik EM, Kurtycz DF, Rosenthal DL. In: The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2nd ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2022. doi:10.1007/978-3-030-88686-8.
3. Chen F, Xiaoqi L. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: An Updated Review. Journal of Clinical and Translational Pathology 2023 vol. 3(2) | 59–74. doi: 10.14218/JCTP.2022.00035
4. VandenBussche CJ, Rosenthal DL, Olson MT. Adequacy in voided urine cytology specimens: The role of volume and a repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma. Cancer Cytopathol 2016;124(3):174–180. doi:10.1002/cncy.21634, PMID:26524350.
5. Renshaw AA, Gould EW. Adequacy Criteria For Voided Urine Cytology Using Cytospin Preparations. Cancer Cytopathol 2019;127:116-119. doi: 10.1002/cncy.22090.