

М.В. Савостикова¹, А.Г. Кудайбергенова^{1,2}, А.С. Артемьева², Е.С. Федосеева¹

Парижская система интерпретации уринарной цитопатологии

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В работе представлена Парижская система оценки уринарной цитопатологии, разработанная совместными усилиями цитологов, патологов и урологов в апреле 2016 года. Представлены семь принятых категорий цитологических заключений и критерии их оценки, риск озлокачествления при различной уринарной патологии и рекомендуемая тактика ведения пациентов.

Ключевые слова: онкоурология, цитология, моча, уротелиальный рак

В России в 2012 г. зарегистрировано 14212 вновь выявленных больных раком мочевого пузыря. С 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 6,8% у мужчин и 18,2% — у женщин [1]. Американским раковым обществом в 2015 году предсказывалось приблизительно 74 000 новых случаев заболевания и около 1600 смертей от уротелиального рака. Из всех диагностируемых случаев этого заболевания лишь около половины обнаруживаются при цитологическом исследовании.

Консолидация усилий морфологов и клинических специалистов определила неосценимую роль цитологического исследования уринарного тракта в выявлении high-grade карцином, как возникающих *de novo*, так и находящихся под наблюдением. Одним из главных достоинств цитологического метода является неинвазивность процедуры получения материала, при этом в отношении high-grade уротелиальных карцином чувствительность цитологической диагностики варьирует от 80 до 90%, специфичность — от 90 до 99% [2].

В настоящее время специалисты цитоморфологи признают нецелесообразность определения всех гистологических типов уротелиальных опухолей. Поэтому для выработки нового подхода в интерпретации цитологических образцов мочи потребовался междисциплинарный подход. В мае 2013 года на 18 международном цитологическом конгрессе в Париже совместными усилиями цитологов и клинических урологов были обсуждены возможности уринарной цитологии в скрининге и диагностике рака мочевого пузыря [2]. Так в 2016 была утверждена Парижская система интерпретации уринарного тракта, аналогичная системе Бетесда, которая принята для оценки цервикальной патологии или патологии щитовидной железы. Было представлено 7 категорий заключений (табл. 1).

Таблица 1. Категории цитологических заключений при уринарной патологии

Категория	Парижская система оценки цитологии уринарного тракта
I.	Неудовлетворительный/ недиагностический материал
II.	Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC)
III.	Атипичные уротелиальные клетки (AUC)
IV.	Подозрение на HGUC
V.	Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности LGUC
VI.	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности HGUC
VII.	Другие опухоли, первичные и вторичные

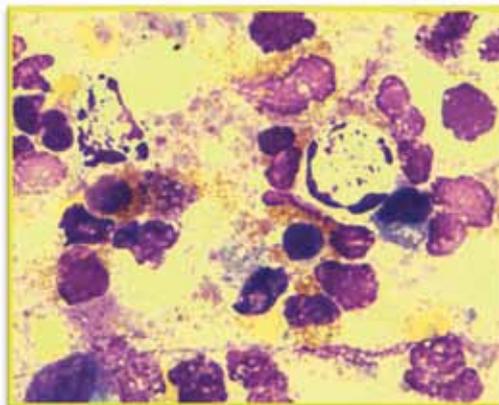
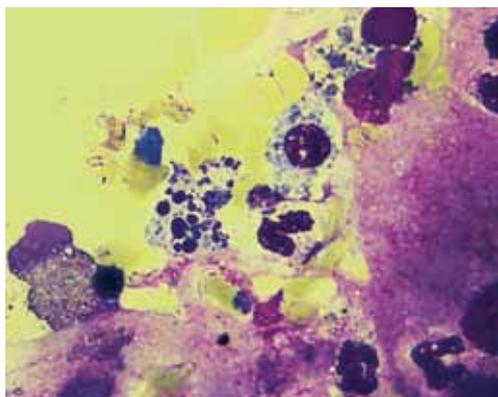


Рис. 1. Неадекватный материал: полуразрушенные, лизированные лейкоциты (X1000)

**Категория «Недиагностический/
неадекватный материал»**

Эта категория выделена для препаратов полностью бесклеточных, либо для случаев, когда уротелиальные клетки затенены эритроцитами, нейтрофилами или любрикантом, либо если материал хранился более 4 часов и клетки лизировались (рис. 1).

Категория «Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (негативная по HGUC)»

Означает, что препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток и полностью отсутствуют подозрения, что эти клетки могут отдаленно напоминать HGUC. Эта категория не исключает наличие уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности (LGUC) (рис. 2), так как цитоморфология этого состояния сходна с морфологией нормальных уротелиальных клеток. Клинические подходы к наблюдению и ведению пациентов с таким диагнозом являются предметом дальнейших исследований.

Парадокс уринарной цитологии состоит в том, что плеоморфные клетки с увеличенными гиперхромными ядрами, выраженными ядрышками могут быть доброкачественными, в то время как практически нормально выглядящие мономорфные клетки с обычными ядрами могут быть злокачественными.

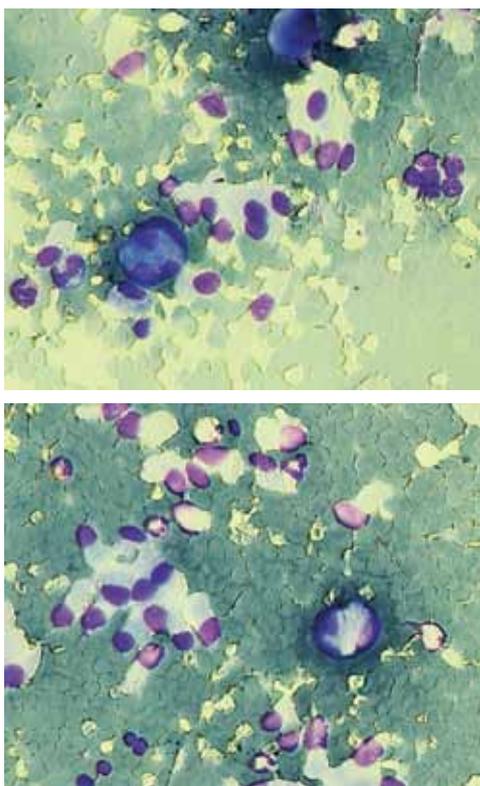


Рис. 2. Смыв с мочевого пузыря: клетки уротелия и единичные небольшие скопления клеток рака low grade (X200)

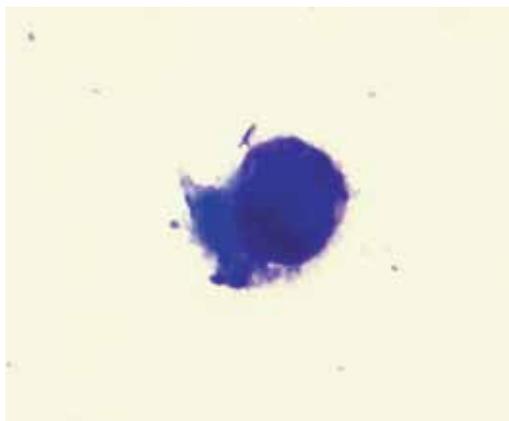
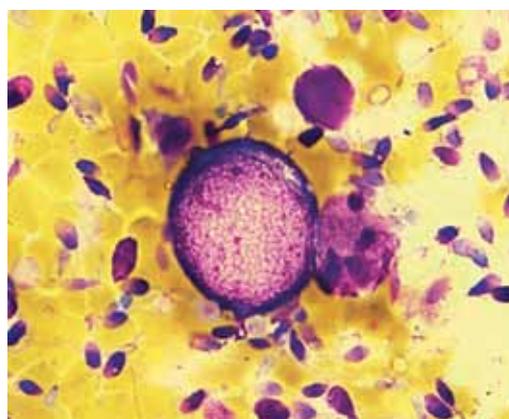


Рис. 3. Свободно полученная моча: «decoy cells» являются признаком манифестации полиомавируса (X1000; X400)

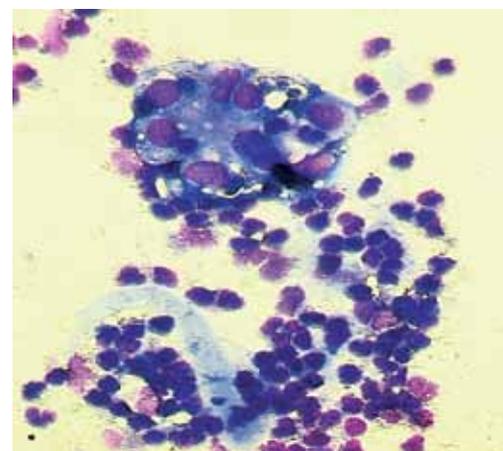
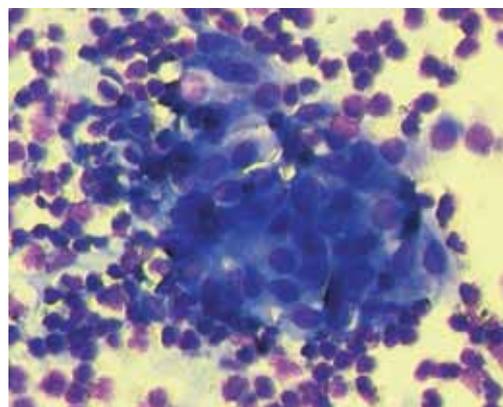


Рис. 4. Свободно полученная моча: доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (X100; X400)

Морфологические критерии цитопрепаратов, «негативных по НГУС»:

- доброкачественные уротелиальные и другие эпителиальные клетки;
- реактивные уротелиальные клетки (низкое ядерно/цитоплазматическое соотношение, нежный хроматин, равномерная гладкая ядерная мембрана, выраженные мелкие ядрышки, небольшие бесструктурные скопления клеток);
- полиомавирусные цитопатические эффекты (хроматин в виде матовых стекол, очень темный, ядра округлые и гладкие) (рис. 3);
- доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (мономорфные клетки, нежный хроматин, ядра с округлыми гладкими контурами, мелкие ядрышки) (рис. 4);
- посттерапевтические эффекты (изменения на фоне иммунотерапии, ЛТ, ХТ, элементы гранулемы, многоядерные гигантские клетки) (рис. 5);
- изменения, связанные с литиазом.

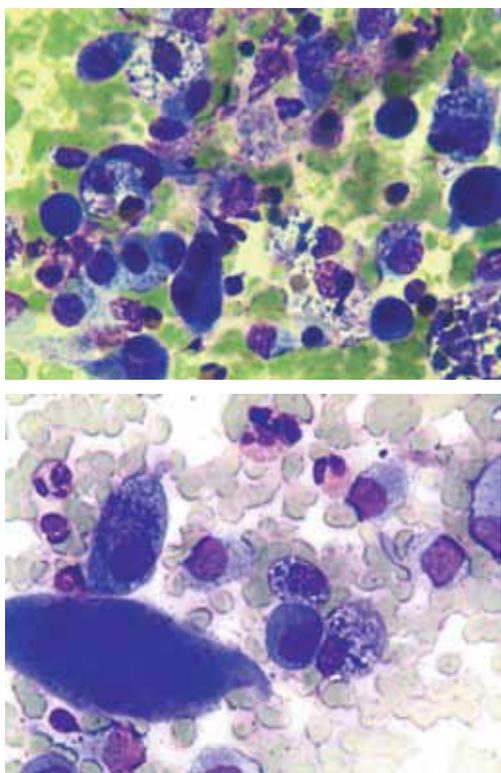


Рис. 5. Свободно полученная моча: гистиоидные элементы, многоядерные гигантские клетки (X100; X200)

Категория «атипичные уротелиальные клетки (AUC)»

Эта категория наиболее противоречивая для клиницистов и морфологов. В литературе нет четкого определения атипичности. Renshaw попытался категоризировать препараты с атипичными уротелиальными клетками на основании цитоморфологических признаков и ри-

ска, связанного с различными группами [3], однако до сих пор это трудно определяемая категория с высокой частотой разногласий в диапазоне 2%–30%. Целью выделения этой группы является идентификация пациентов с высоким риском развития НГ уротелиальной карциномы. В эту категорию не входят атипичные изменения при реактивных или дегенеративных изменениях, а также при уролитиазе. Доброкачественные находки, которые часто принимаются за атипичию: зонтичные клетки, клетки семенных пузырьков, клетки с посттерапевтическими эффектами, изменения при уролитиазе.

Критерии AUC определяются как:

- непериферические сохранные уротелиальные клетки с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением (более 0,5) — это требуемый диагностический признак (рис. 6)!
- В дополнение необходим один из следующих признаков:
- гиперхромия;
- неравномерный, грубый хроматин;
- неравномерный контур ядра.

Если ядерно-цитоплазматическое соотношение более 0,7 (рис. 7) и два дополнительных признака присутствуют, то вместо заключения «присутствуют атипичные уротелиальные клет-

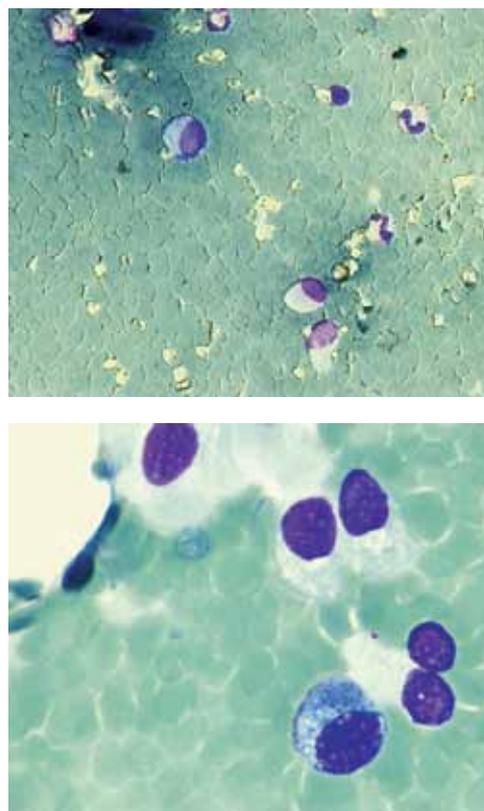


Рис. 6. Свободно полученная моча: среди обилия эритроцитов единичные атипичные уротелиальные клетки (AUC) (X200; X1000)

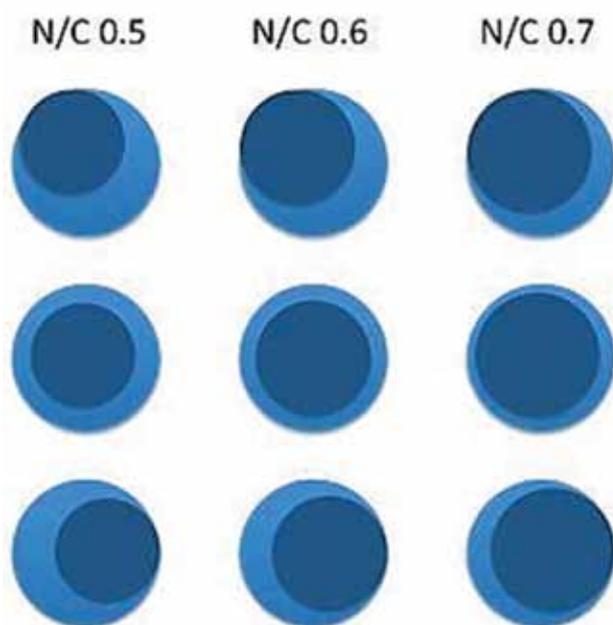


Рис. 7. Оценка ядерно-цитоплазматического соотношения в категории AUC

ки» следует отметить «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности»!

Важно понимать, что использование этой категории морфологом означает трудности в интерпретации препарата, что требует более тщательного клинического наблюдения. Кроме того, у пациентов с уротелиальной карциномой высокой степени злокачественности в анамнезе и отсутствием клинических признаков опухоли возможно наличие недиагностированной опухоли в верхних отделах уринарного тракта. Для таких больных обнаружение в цитопрепаратах клеток HGUC означает высокую вероятность клинического выявления опухоли. Цитологический диагноз AUC зачастую игнорируется урологами. Наличие в анамнезе уротелиальной карциномы требует пристального клинического наблюдения и проведения дополнительных тестов.

Категория «Атипичные уротелиальные клетки, нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (AUC-H)»

Данная категория означает, что цитопатолог видит единичные клетки с характерными для HG уротелиальной карциномы признаками, но их количество, либо дегенеративные и дистрофические изменения не позволяют утвердительно высказаться о HGUC (рис. 8).

Диагноз «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности» определяется в сохранных клетках уротелия (кроме зонтичных), которые имеют следующие признаки:

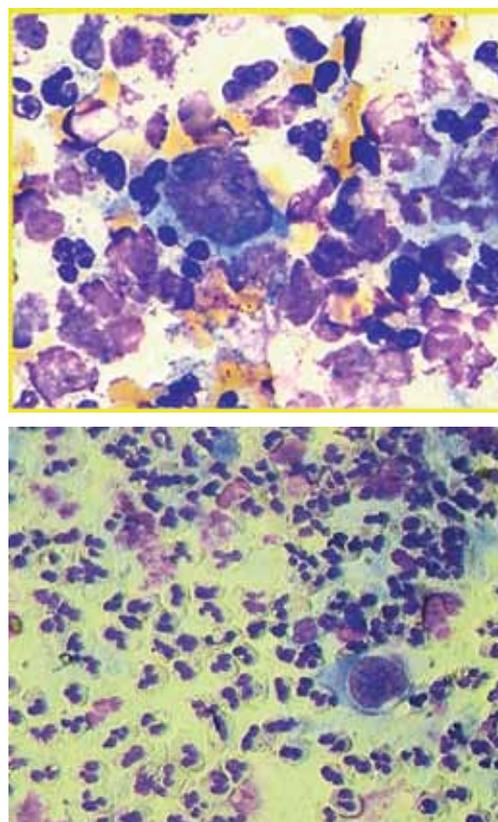


Рис. 8. Свободно полученная моча: среди лейкоцитов единичные атипичные уротелиальные клетки, нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (AUC-H) (X1000; X200)

Обязательные диагностические критерии

– увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение более 0,7;

– гиперхромия .

Дополнительные диагностические критерии

– (по меньшей мере один или два)

– неравномерно распределенный, грубый хроматин;

– неровный контур ядерной мембраны.

Цитологическое заключение AUC-H требует тщательного клинического наблюдения с цистоскопией и биопсией.

Категория «Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC)»

Атипия в клетках уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности практически отсутствует, что делает эту категорию трудной для цитологической диагностики. Этот диагноз может быть уверенно поставлен только при гистологическом исследовании, когда в биоптате обнаруживается хорошо определяемый фибро-вазкулярный сосочек с четкими капиллярами внутри. В цитопрепаратах мочи и смывов с мочевого пузыря эта находка определяется крайне редко — менее чем в 1% наблюдений.

Многими авторами предпринимались попытки определить цитологические критерии LGUC (табл. 2) [3-7].

Какие критерии для LGUC уже были выделены?

Таблица 2

Источник	Предложенные критерии LGUC	Чувствительность цитологического метода
Murphy W. M. et al., 1984	<ul style="list-style-type: none"> увеличенные и эксцентрично расположенные ядра, увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, слабо базофильная цитоплазма, выемки в ядрах (в виде зарубок или углублений), хроматин более гранулярный, чем в норме, тем не менее, нежный и распределён равномерно. 	76%
Raab S. S. et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, неправильная форма ядерного контура, гомогенная цитоплазма. 	45%
Hughs J. H. et al., 2000	<ul style="list-style-type: none"> увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, неправильная форма ядерного контура, гомогенная цитоплазма. 	85%
Xin W. et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> увеличенное ядерно-цитоплазматическое отношение, неправильная форма ядерного контура, гомогенная цитоплазма 	59% (система ThinPrep)
Mai K. T. et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> объёмные 3D-группы рассеянных клеток с повреждёнными ядрами 	70%

По данным одного из авторов Парижской системы интерпретации уринарной цитопатологии Е.М. Войцес [2], чувствительность цитологической диагностики в отношении LGUC составила 21-53%. Исследования было проведены на 40 образцах мочи (19 с LGUC по биопсии и 21 с отрицательным диагнозом по биопсии) и независимо интерпретированы 6 цитопатологами из 3 разных учреждений.

Возможна ли однозначная трактовка уротелиальной карциномы LG в цитопрепаратах мочи, полученной инструментальным путём? Цитоморфологические особенности LGUC и реактивного уротелия обнаруживают явное сходство, делая точную диагностику практически невозможной.

Иногда препарат может быть клеточным и состоять из мономорфных, преимущественно разрозненных клеток, без выраженных признаков атипии (рис.9). В таких случаях можно высказать подозрение о наличии LGUC. При цистоскопии эти опухоли хорошо визуализируются. В целом, результаты цитологии мочи рекомендуется сравнивать с результатами цистоскопии мочевого пузыря, в особенности при диагнозе «уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности».

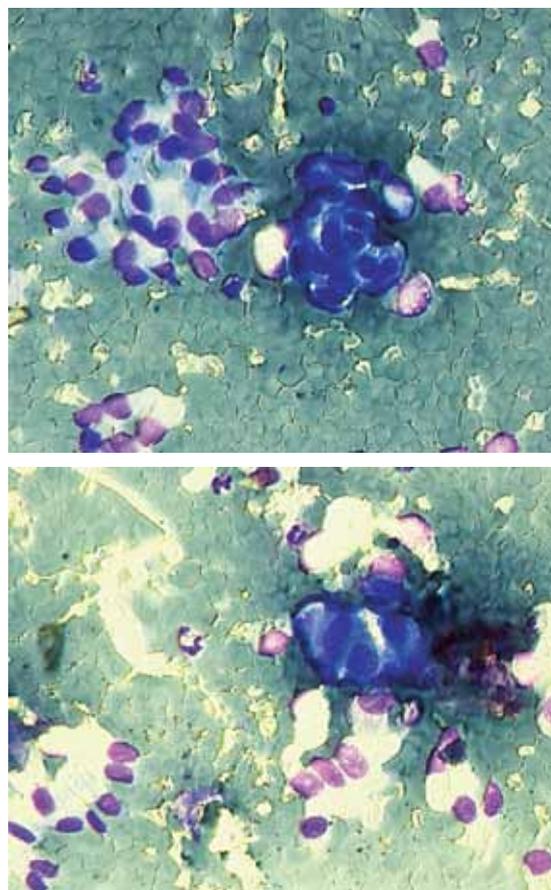


Рис. 9. Смыв с мочевого пузыря: обильные эритроциты, клетки уротелия и единичные небольшие скопления клеток рака low grade (X200)

Категория «Уротелиальная опухоль высокой степени злокачественности (HGUC)»

Данная категория означает, что в препарате представлены опухолевые клетки, полностью удовлетворяющие критериям, характерным для HGUC. Подобное цитологическое заключение требует взятия биопсии для определения глубины инвазии и стадирования опухоли. Цитологически HGUC — самая узнаваемая патология уринарного тракта.

Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (HGUC) (рис. 10):

- высокая клеточность препарата;
- наличие скоплений атипичных клеток;
- умеренный или выраженный полиморфизм клеток;
- высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- неравномерный контур мембран ядер;
- эксцентрическая локализация ядра;
- крупные, полиморфные ядра;
- выраженные ядрышки;
- также могут быть представлены признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки.

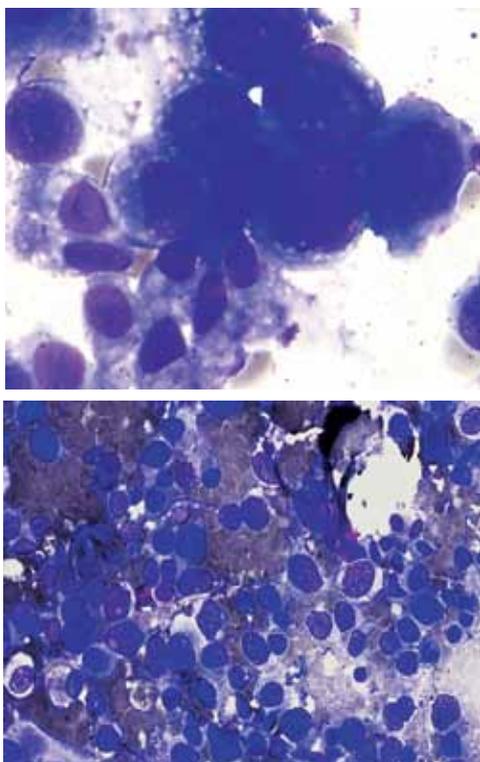


Рис. 10. Свободно полученная моча: уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) (X1000; X200)

Категория «Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные»

Первичные злокачественные опухоли: плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, мелкоклеточный рак (рис. 11).

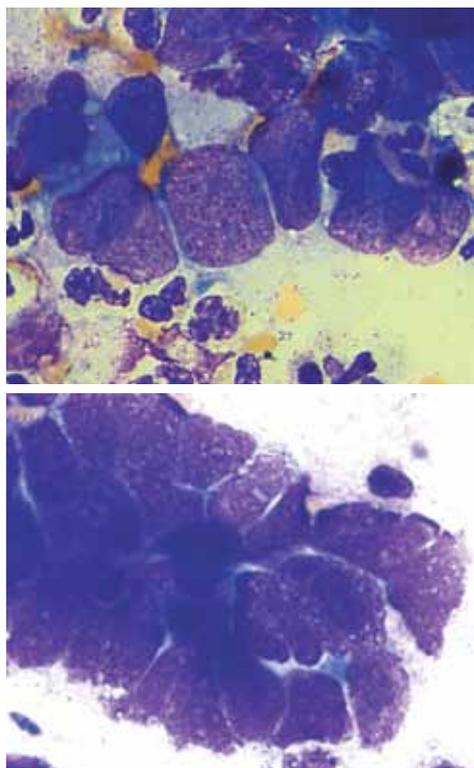


Рис. 11. Свободно полученная моча: мелкоклеточный рак мочевого пузыря (X1000)

Вторичные злокачественные опухоли: менее 10% опухолей мочевого пузыря, большая часть из которых это прямая инвазия из простаты, шейки матки, тела матки или кишечного тракта. Наиболее частыми метастазами являются метастазы меланомы, рака желудка, молочной железы, почки и легкого (рис. 12, 13).

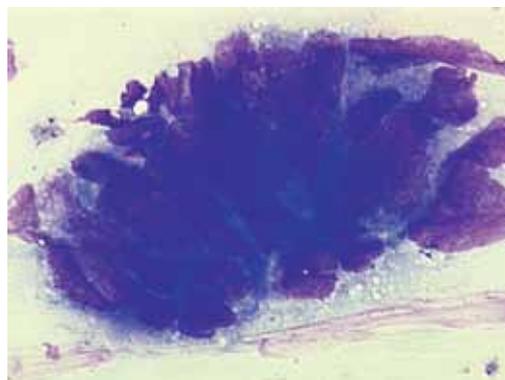


Рис. 12. Свободно полученная моча: инвазия колоректального рака в мочевой пузырь (X1000)

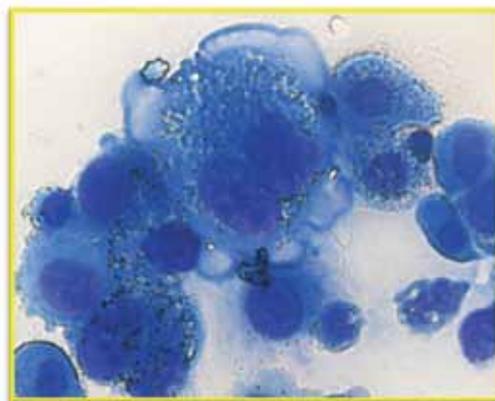


Рис. 13. Свободно полученная моча: метастаз меланомы в мочевой пузырь (X1000)

Таблица 3. Категории цитологических заключений, риск озлокачествления опухоли, рекомендуемая тактика ведения пациентов

Категория	Риск озлокачествления	Ведение
Неудовлетворительный/недиагностический материал	0–10 %	Повторная цитология, цистоскопия через 3 месяца при нарастании клинической симптоматики
Цитограмма, негативная по HGUC	0–10 %	Клиническое наблюдение по необходимости
Атипичная уротелиальная клетка	8–35 %	Клиническое наблюдение по необходимости, применение дополнительных тестов
Подозрение на HGUC	50–90 %	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия
HGUC	Более 90 %	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли
LGUC	Около 10 %	Биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования опухоли
Другие опухоли, первичные и вторичные	Более 90%	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли

Вывод

Цитологическое исследование при уринарной патологии остается значимым методом диагностики, позволяя выработать оптимальную тактику ведения больных с уротелиальным раком. Неинвазивность процедуры получения материала, а также возможность мониторинга пациентов с онкологическим анамнезом дает цитологическому методу неоспоримые преимущества в сравнении с гистологическим. Даже при относительно невысокой диагностической чувствительности практически стопроцентная специфичность цитологического исследования исключает наличие HGUC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / под редакцией М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. — М., Издательская группа РОНЦ, 2014.
2. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtz D.F. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. — Springer, 2016.
3. Renshaw A.A. Subclassifying atypical urinary cytology specimens // *Cancer*. — 2000. — Vol. 90. — P. 222–229.
4. Murphy W.M., Soloway M.S., Jukkola A.F., Crabtree W.N., Ford K.S. // *Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms* // *Cancer*. — 1984. — Vol. 53. — P. 1555–1565.
5. Raab S.S., Lenel J.C., Cohen M.B. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis // *Cancer*. — 1994. — Vol. 74(5). — P. 1621–1626.
6. Hughes J.H., Raab S.S., Cohen M.B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2000. — Vol. 114. Suppl. — S59–67.
7. Xin W., Raab S.S., Michael C.W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep // *Diagn. Cytopathol.* — 2003. — Vol. 29(3). — P. 125–129.
8. Mai K.T., Ball C.G., Kos Z., Belanger E.C. et al. Three-dimensional cell groups with disordered nuclei and cellular discohesion (3DDD) are associated with high sensitivity and specificity for cystoscopic urine cytopathological diagnosis of low-grade urothelial neoplasia // *Diagn. Cytopathol.* — 2014. — Vol. 42(7). — P. 555–563.

Поступила в редакцию 30.01.2017 г.

*M.V. Savostikova¹, A.G. Kudaibergenova^{1,2},
A.S. Artemieva², E.S. Fedoseeva¹*

The Paris System for Reporting Urinary Cytopathology

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg

The Paris System for Reporting Urinary Cytology developed by the joint efforts of cytologists, pathologists and urologists in April 2016 is presented in this paper. Seven accepted categories of cytological diagnoses, the risk of malignancy and recommended clinical management of patients with urinary pathology are described.

Key words: oncurology, cytology, urine, urothelial carcinoma