



I Ежегодный Конгресс Ассоциации
Онкопатологов, 22-23 апреля 2016 г. Москва

Парижская система интерпретации уринарной цитопатологии

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина

М.В.Савостикова, А.Г. Кудайбергенова

Статистика России

(М.И.Давыдов, Е.М. Аксель, 2014):

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.



В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак мочевого пузыря занимал 5-е ранговое место в возрастной группе 85 лет и старше (6,2%).



Американским раковым обществом в 2015 году предсказывается приблизительно 74 000 вновь диагностированных случаев и приблизительно 1600 смертей от этого заболевания. Из вновь диагностированных случаев только приблизительно половина была определена при цитологическом исследовании.



✓ С помощью наших коллег урологов в настоящее время стало понятно, что целью исследования цитологического материала уринарного тракта является идентификация пациентов с наличием признаков злокачественной трансформации уротелия высокой степени злокачественности (high grade), как возникших de novo, так и находящихся под наблюдением. Наиболее важным стало понимание того факта, что такой не инвазивный диагностический подход, как исследование мочи, обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

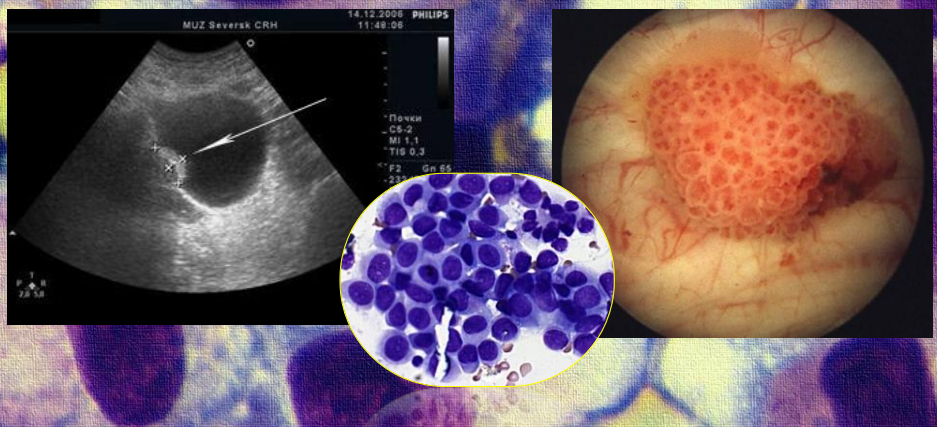


✓ Начиная со второй половины 20 века, цитопатологи безуспешно пытались определить все гистологические типы уротелиальных опухолей. В настоящее время урологи и цитологи признают невыполнимость этой задачи и предлагают иной подход или иную точку зрения для интерпретации цитологических образцов мочи. На международном конгрессе цитологов в Париже в 2013 году было проведено две встречи экспертов, по результатам панельного голосования в которых была предложена **Парижская система интерпретации уринарной цитопатологии.**



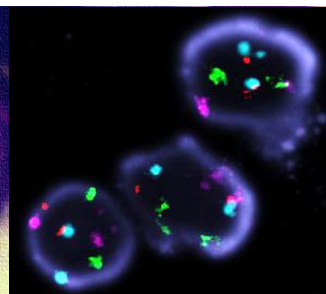
категория	Интерпретация
I.	Недиагностический или неадекватный
II.	Без опухолевых клеток
III.	Атипические уротелиальные клетки неясного значения
IV.	Атипические уротелиальные клетки, подозрительные на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности
V.	Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности
VI.	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности
VII.	Другие злокачественные опухоли, метастазы
VIII.	Дополнительные исследования
IX.	Пробоподготовка

Большинство карцином (75%) мочевого пузыря являются поверхностными во время первичной презентации, приблизительно 50-70% из поверхностных опухолей рецидивируют и 10-20% прогрессируют до инвазии, по крайней мере в *muscularis propria*. Таким образом, естественная история этого заболевания характеризуется очень длительными показателями общей выживаемости.

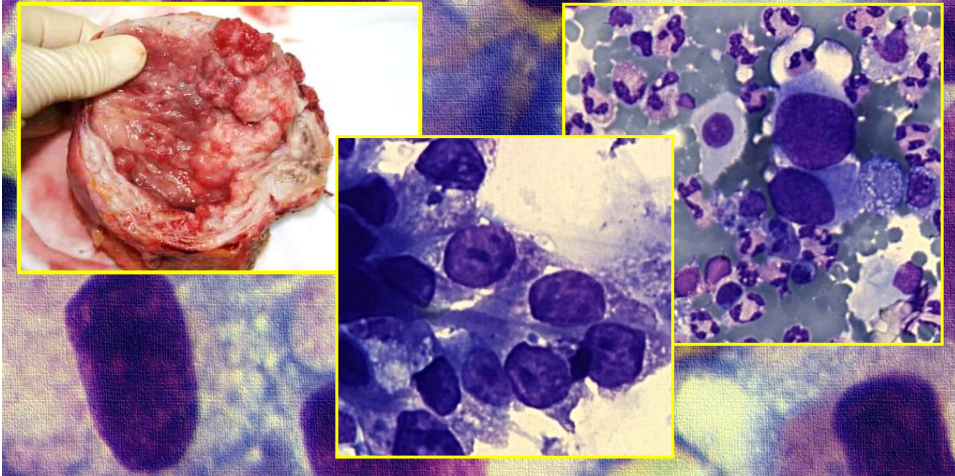


Генетически стабильные процессы

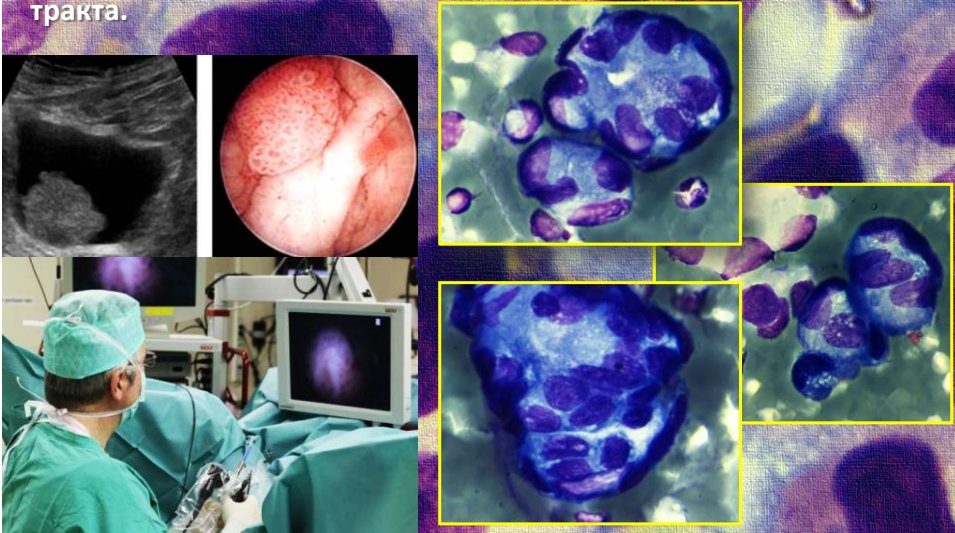
- ✓ уротелиальная гиперплазия
- ✓ реактивная атипия,
- ✓ атипия неизвестного значения,
- ✓ уротелиальная дисплазия,
- ✓ уротелиальная папиллома,
- ✓ инвертированная папиллома,
- ✓ папиллярная уротелиальная опухоль низкого злокачественного потенциала
- ✓ папиллярный уротелиальный рак низкой степени злокачественности.



Основной целью уринарной цитологии является определение заболеваний, трудно диагностируемых при цистоскопическом исследовании и определение уротелиальных опухолей высокой степени злокачественности, так как они представляют собой риск развития уротелиальной карциномы.

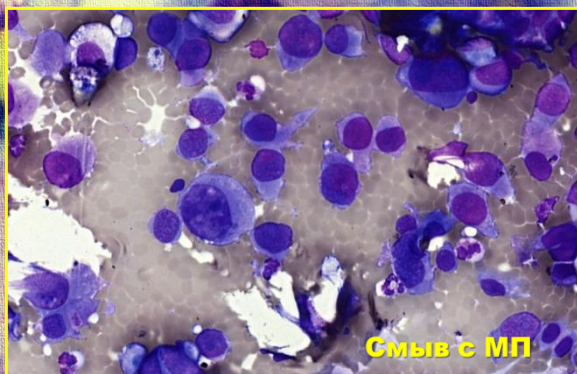


Папиллярные уротелиальные опухоли низкой степени злокачественности легко диагностируются цистоскопически и поэтому урологи их редко пропускают, за исключением случаев, когда опухоль исходит из верхнего отдела уринарного тракта.

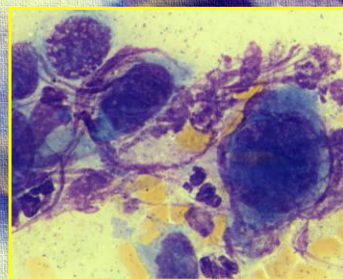


Тогда как, с практической точки зрения, уротелиальные опухоли высокой степени злокачественности хорошо диагностируются при цитологическом исследовании.

High grade опухоли насчитывают почти все канцерспецифические смерти при уротелиальном раке. **Чувствительность цитологической диагностики варьирует от 80 до 90%, специфичность от 90 до 99% для high grade уротелиальных карцином.**



Смыв с МП



До сих пор отсутствуют стандартные/комплексные системы оценки и ответа по уринарной цитологии, которые базируются на современном понимании патогенеза уротелиальной карциномы и клиническом значении. Хотя примерно десять лет назад была предпринята попытка создания подобного руководства, но отсутствовало широкое понимание цитологического сообщества, что скорее всего и является объяснением отсутствия применения этой системы в практике.





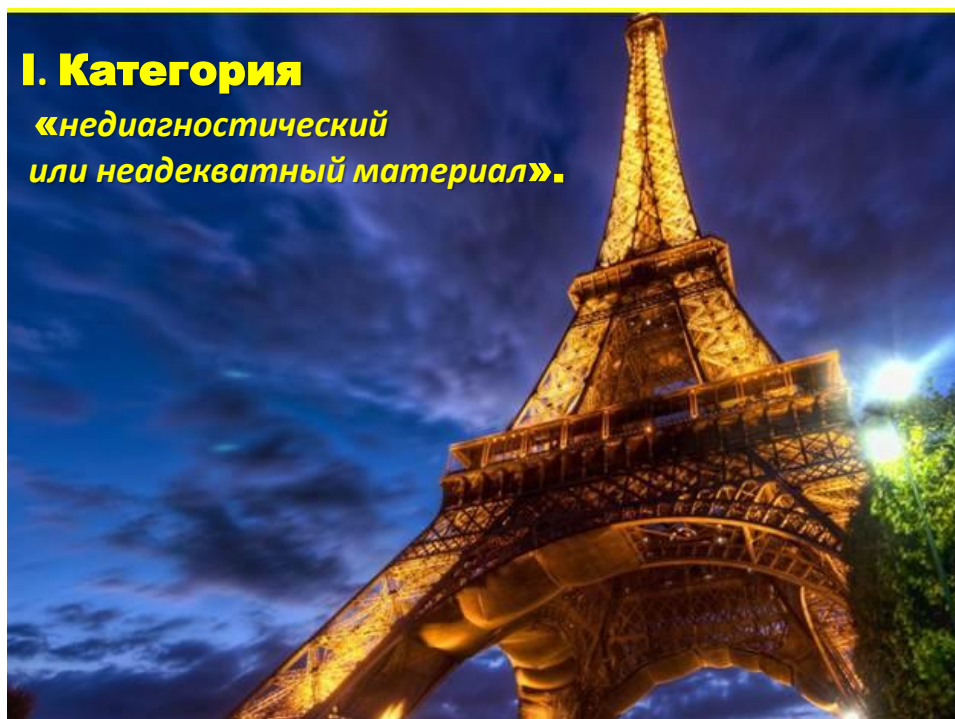
Понимая эту ситуацию, международная сообщество цитологов с субспециализацией в цитологии уринарного тракта и урологи собрались в мае 2013 года на 18 международном цитологическом конгрессе в Париже для обсуждения путей улучшения отчета и представления уринарной цитологии и для оценки значения дополнительных тестов в скрининге и диагностике рака мочевого пузыря.

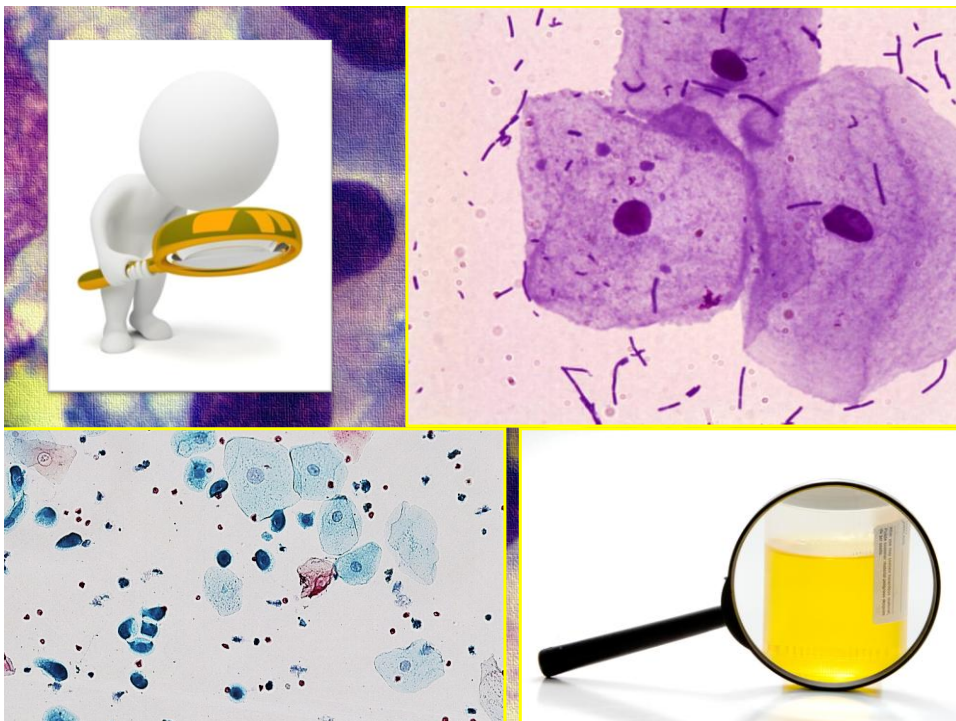


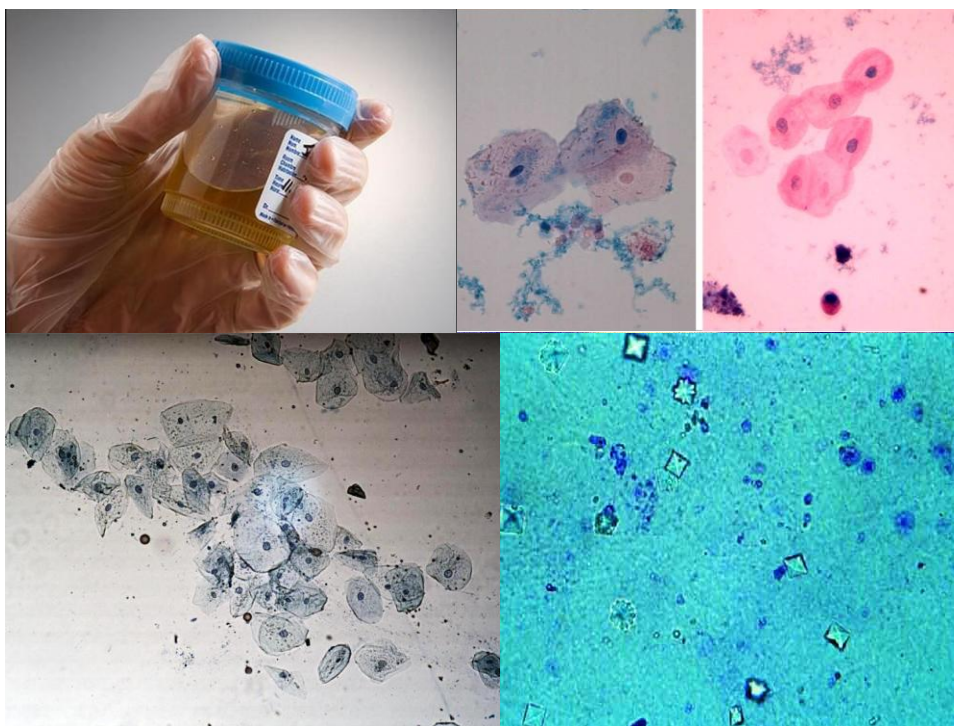
Повторяя мантру **«цель цитологии уринарного тракта в диагностике потенциально жизнеугрожающих опухолей высокой степени злокачественности»**, группа начала разрабатывать парижскую систему оценки уринарной цитологии. С практической точки зрения, эта система очень похожа на систему **Бетесда** для оценки цервикальной патологии или патологии щитовидной железы.



категория	Парижская система оценки цитологии уринарного тракта.
I.	Неудовлетворительный/ недиагностический
II.	Негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (HGUC)
III.	Атипическая уротелиальная клетка
IV.	Подозрение на HGUC
V.	Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности
VI.	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности HGUC
VII.	другие опухоли, первичные и вторичные

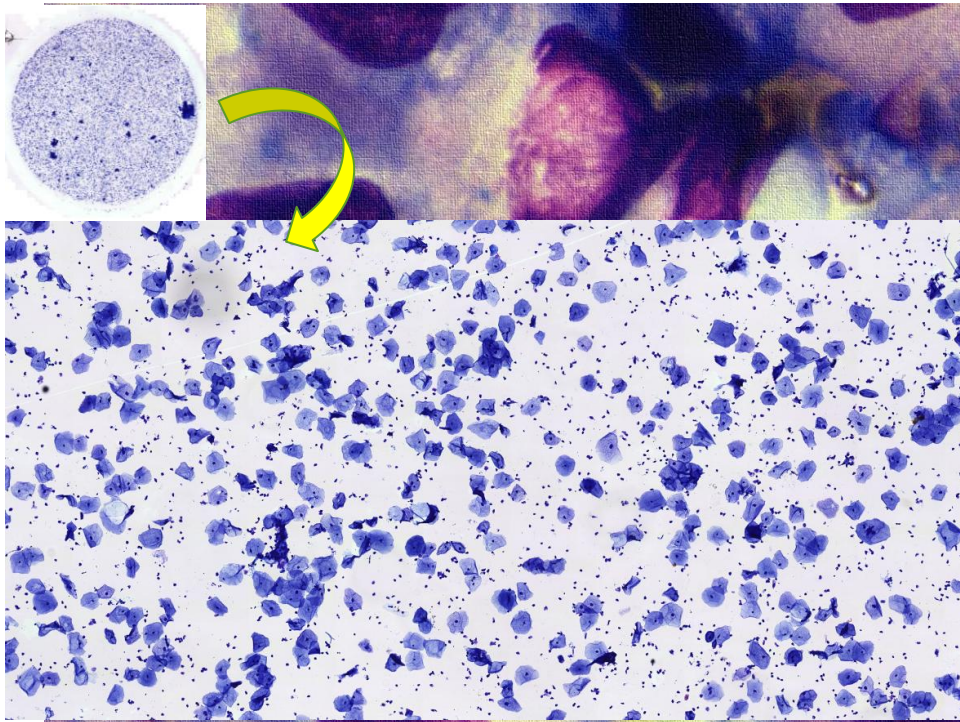






Какая технология приготовления препарата мочи является предпочтительной в вашей лаборатории?

варианты ответов	ответ	%
Концентрация с помощью обычного центрифугирования, осаждения и сливания надосадочной жидкости, затем перенос клеток на стекло	10	6
Цитоцентрифугирование	27	16
Мембранный фильтр	0	0
Жидкостные технологии (осаждение, [BD SurePath], фильтрация вверх дном [Hologic ThinPrep])	115	70
Клеточные парафиновые блоки	0	0
Другое	13	8
Всего	165	



Cytospin! BD PrepStain!

- ✓ Морфология клеток в препаратах **Cytospin** аналогична по морфологии клеткам традиционных мазков. Технология позволяет готовить любое количество стандартных препаратов, проводить любые дополнительные методы исследования.
- ✓ В препаратах **PrepStain BD** клетки слегка обезвожены и уменьшены в размерах, хорошо видны нуклеолы ядер, структуры скоплений сохранены, но усилены и отмечается их трехмерность. Просмотр таких препаратов требует дополнительного обучения и навыка.

 A collage of images related to the Cytospin and PrepStain BD products. It includes a hand holding a slide, a barcode with the number 05-0021638-0, and several microscopic views of stained cells, including a large cell with a prominent nucleus and a cluster of cells.

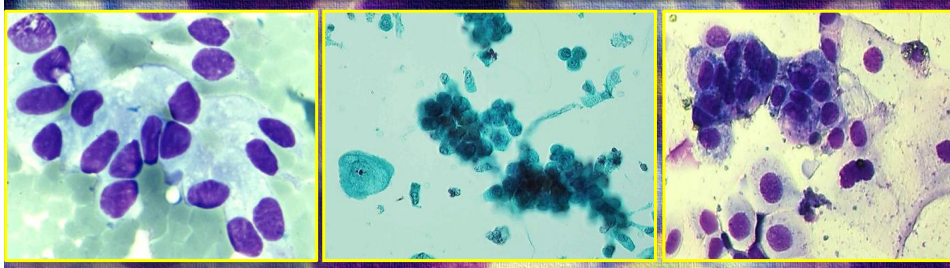


II. Категория

*«Негативная по уротелиальной
карциноме высокой степени
злокачественности
(негативная к HGUC)»*



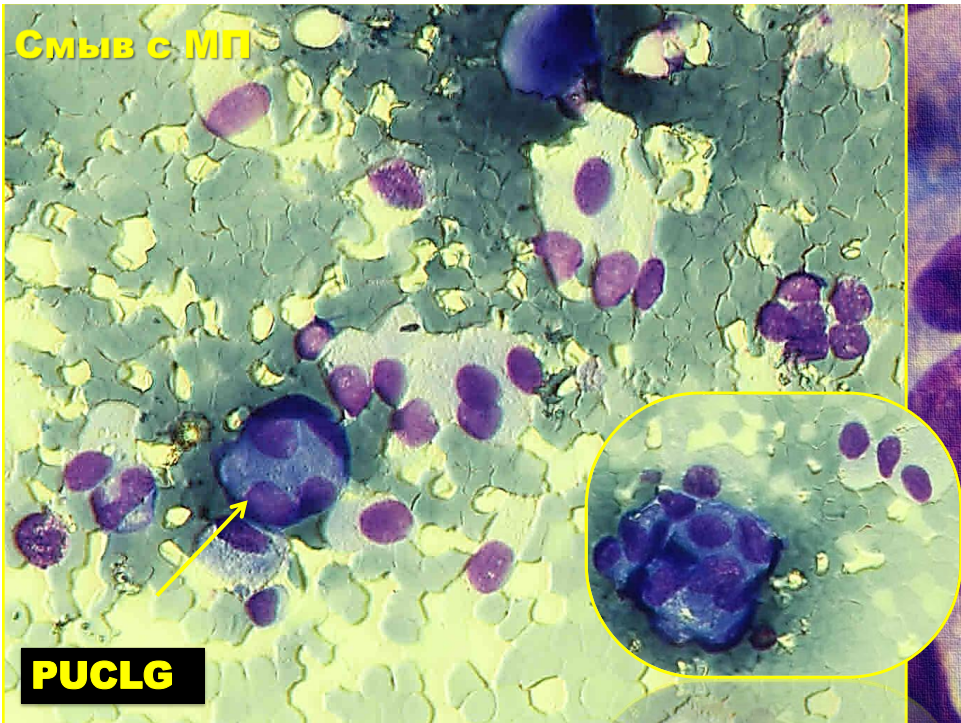
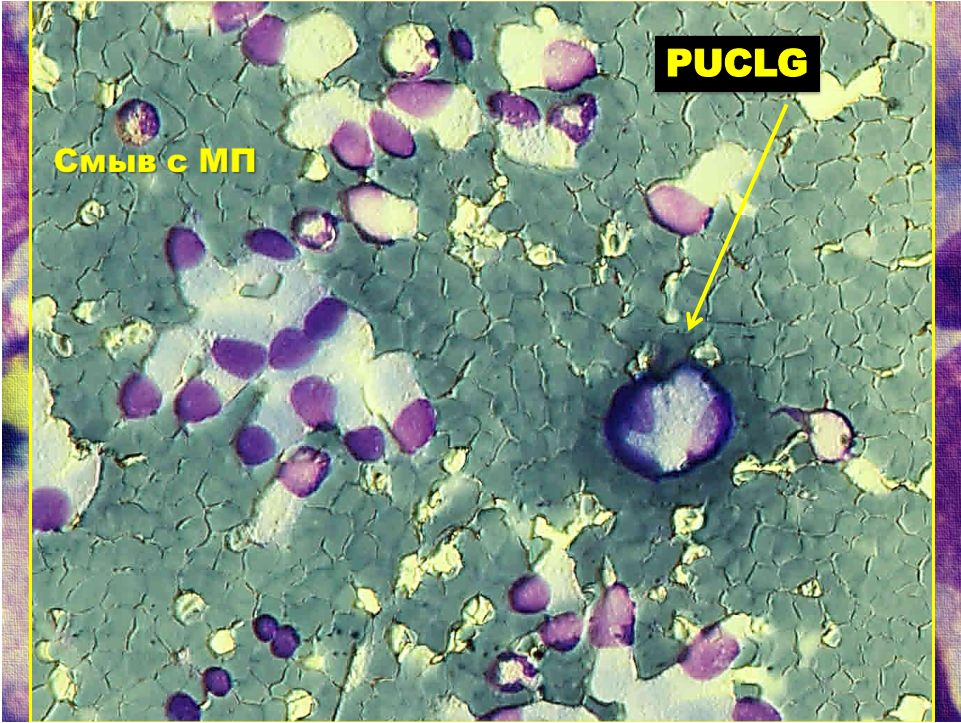
Означает, что препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток, и что полностью отсутствию подозрения, что эти клетки могут отдаленно напоминать HGUC. Как будет видно в дискуссии ниже о уротелиальной опухоли низкой степени злокачественности (NHGUC), эта категория не исключает и не может исключить возможность наличия уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности, так как цитоморфология этого состояния сходна с морфологией нормальных уротелиальных клеток. Клинические подходы к наблюдению и ведению пациентов с таким диагнозом является предметом дальнейших исследований.



Парадокс уринальной цитологии состоит в том, что плеоморфные клетки с увеличенными гиперхромными ядрами, выраженными ядрышками могут быть **доброкачественными**,

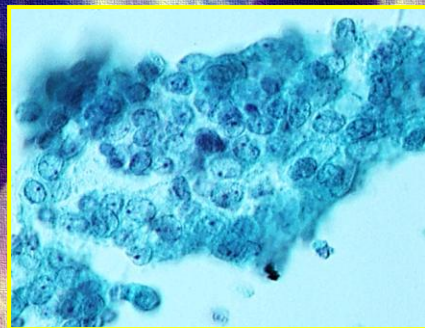
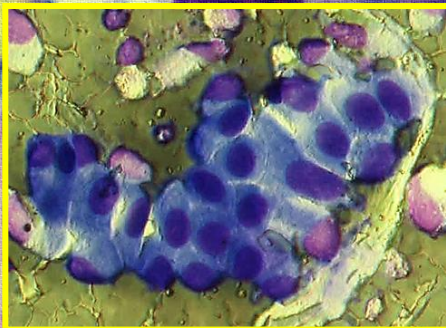
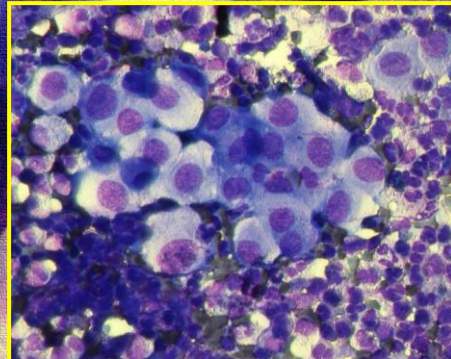
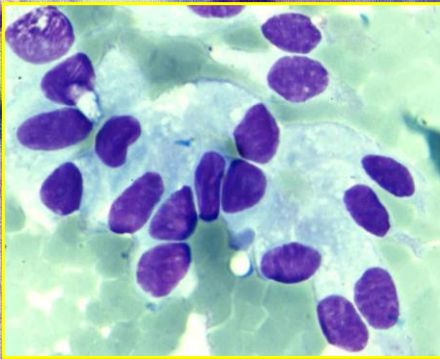


в то время как практически нормально выглядящие монормфные клетки с обычными ядрами могут быть **злокачественными**.



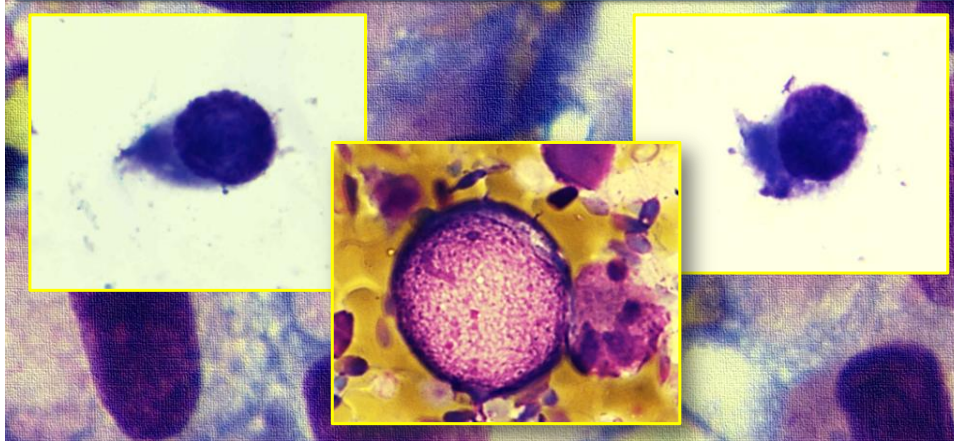
Морфологические критерии «негативные по НГUC»

Доброкачественные уротелиальные и другие эпителиальные клетки.
Реактивные уротелиальные клетки (низкое я/ц соотношение, нежный хроматин, равномерная гладкая ядерная мембрана, выраженные мелкие ядрышки, небольшие бесструктурные скопления клеток)



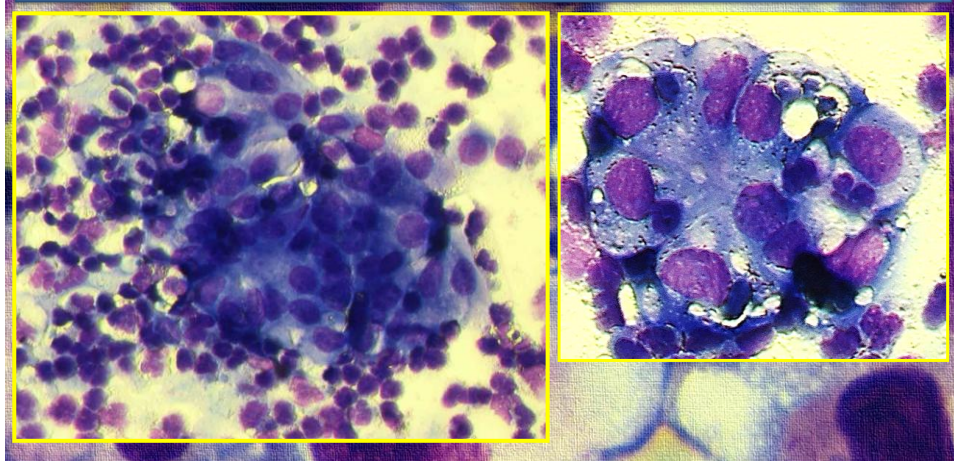
Морфологические критерии «негативные по НГУС»

Полиомавирусные цитопатические эффекты (хроматин в виде матовых стекол, очень темный, ядра округлые и гладкие).



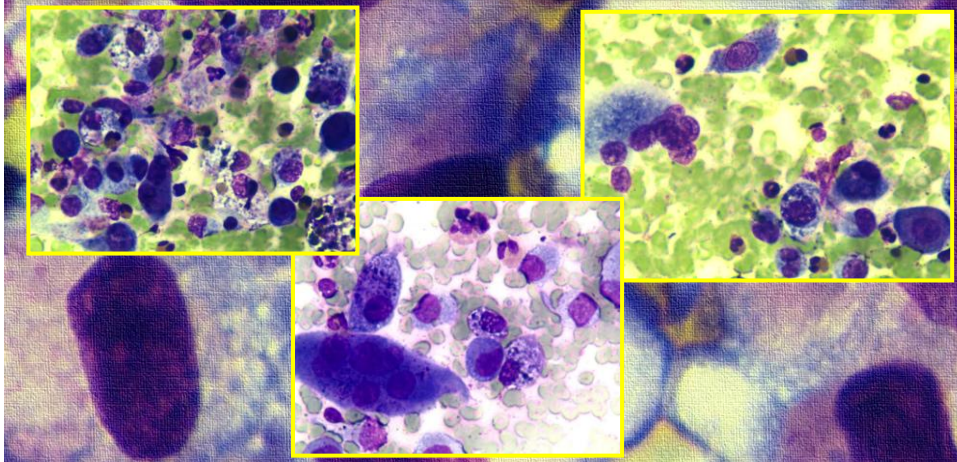
Морфологические критерии «негативные по НГУС»

Доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (мономорфный размер, тонкий нежный хроматин, округлые гладкие ядра, мелкие ядрышки).



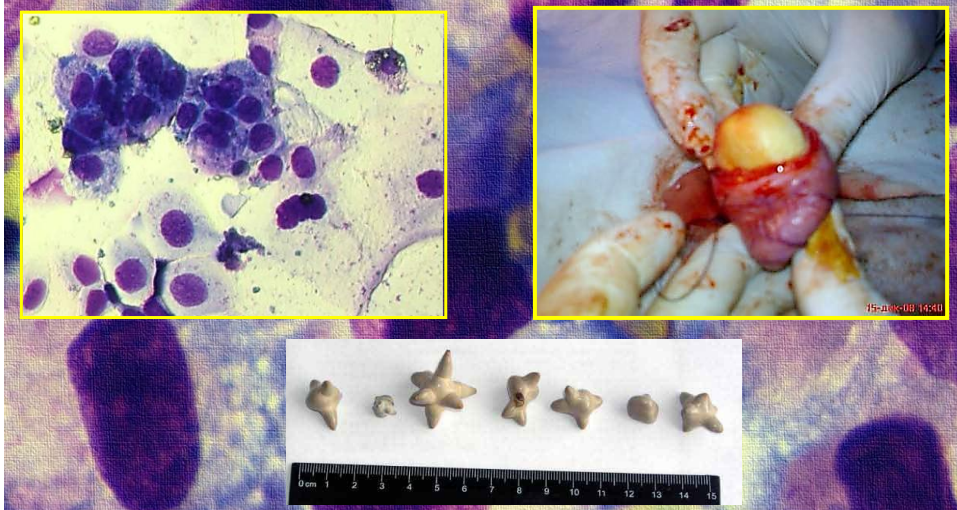
Морфологические критерии «негативные по HGUC»

Посттерапевтические эффекты (иммунотерапия – гранулема, многоядерные гигантские клетки, ХТ, ЛТ).



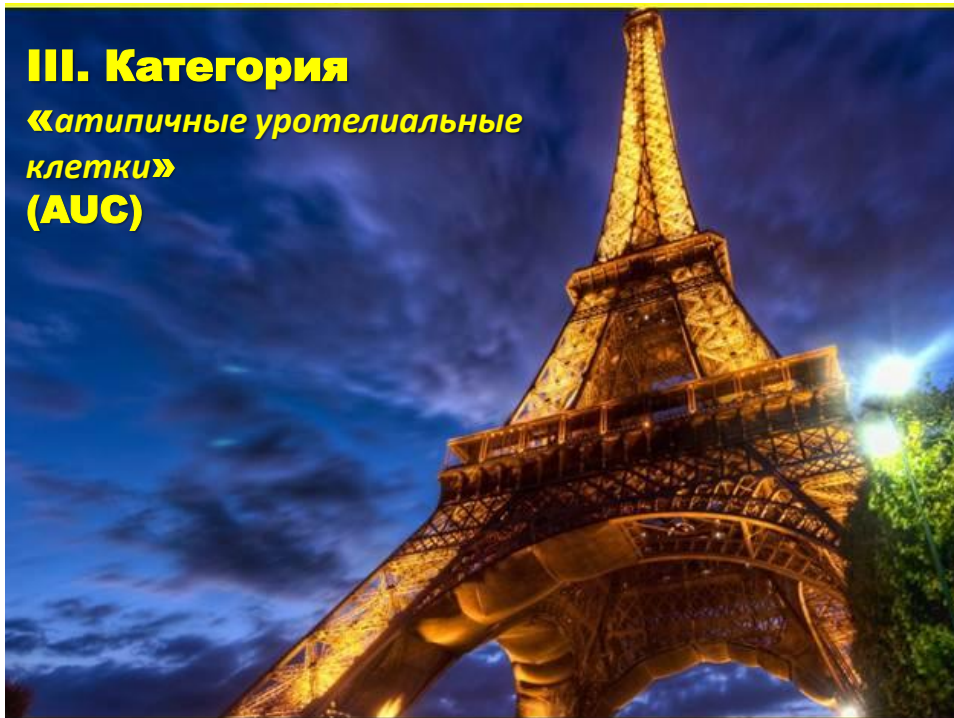
Морфологические критерии «негативные по HGUC»

Изменения связанные с литиазом.

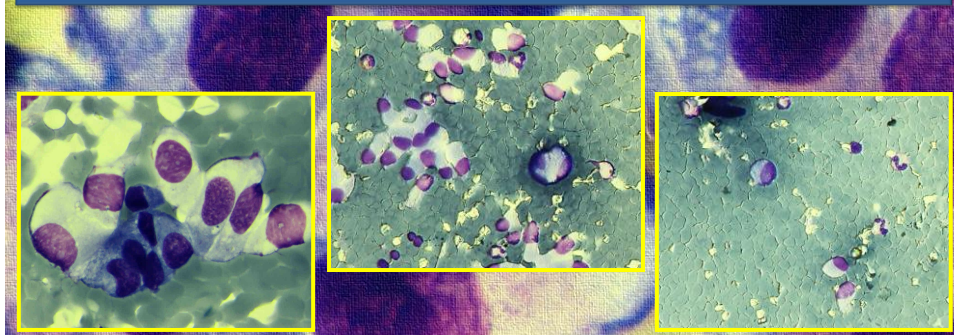


III. Категория

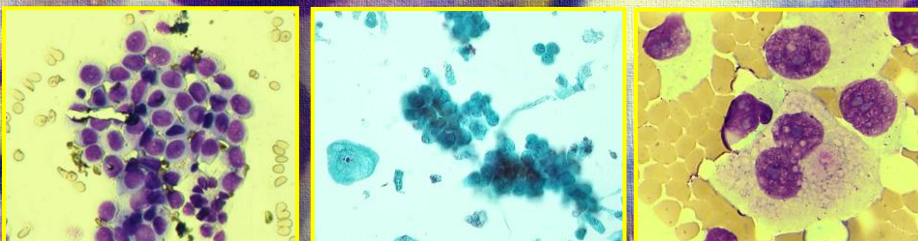
«атипичные уротелиальные
клетки»
(AUC)



Эта категория наиболее противоречивая для клиницистов и морфологов. Нет четкого определения атипии в литературе. Renshaw попытался категоризировать атипичные уротелиальные препараты на основании цитоморфологических признаков и риску, связанному с различными группами, однако до сих пор это трудно определяемая категория, которая связана с высокой частотой разногласий во мнениях. Поэтому существует высокий разброс процента атипичных диагнозов в диапазоне 2%-30%.



Целью выделения этой группы является идентификация пациентов с высоким риском развития **HG уротелиальной карциномы**. В эту категорию не входят атипические изменения при реактивных или дегенеративных изменениях, а также при уролителиазе.



Доброкачественные находки которые часто принимаются за атипию: зонтичные клетки, клетки семенных пузырьков, клетки с посттерапевтическими эффектами, изменения при уролителиазе.

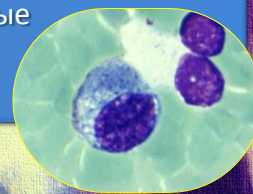
Критерии AUC определяются как:

Не поверхностные и не дегенеративные уротелиальные клетки с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением (более 0,5) – требуемый диагностический признак!

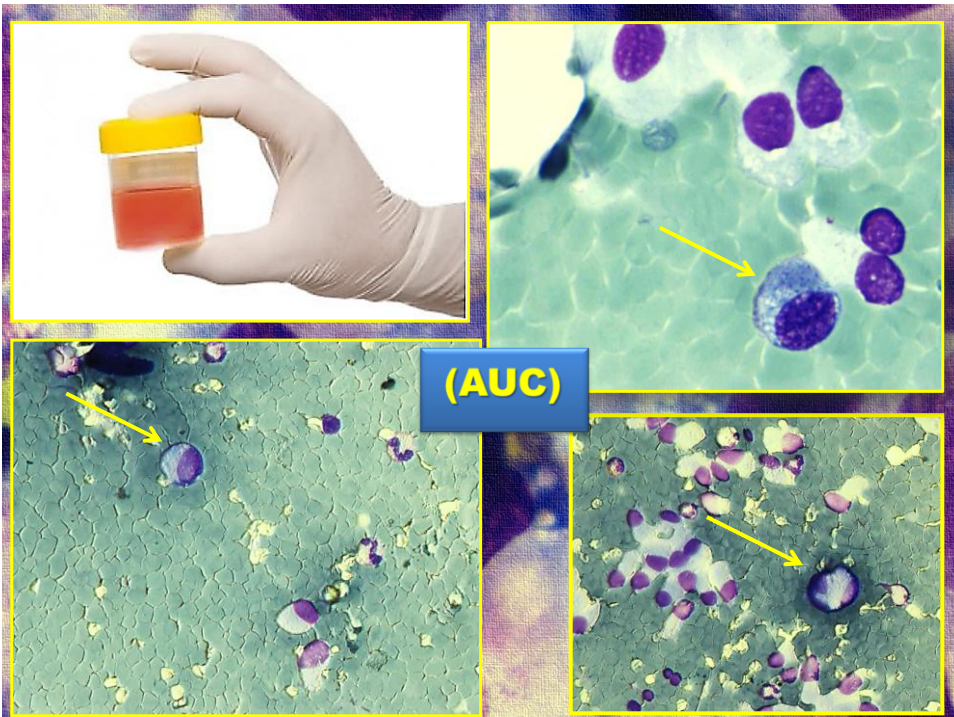
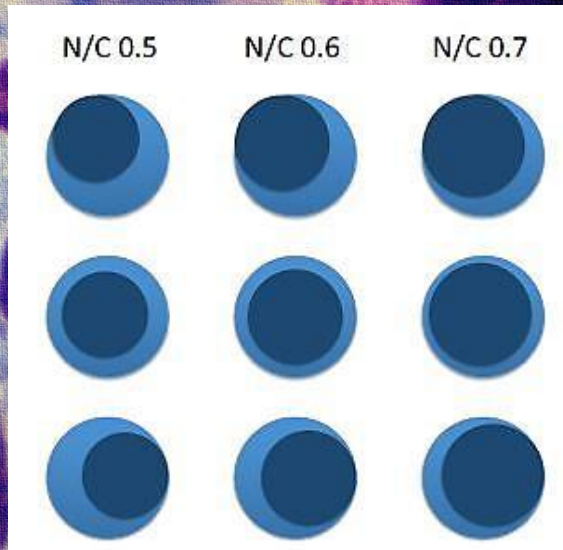
В дополнение необходим один из следующих признаков:

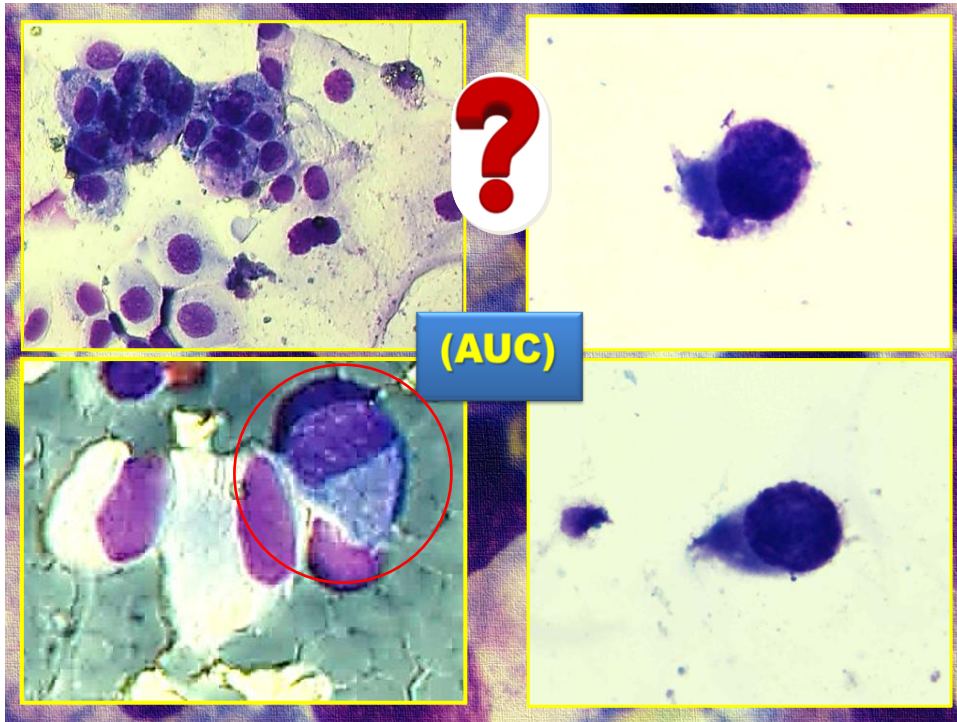
- гиперхромазия
- неравномерный, грубый хроматин
- неравномерный контур ядра

Если ядерно-цитоплазматическое соотношение более 0,7 и два дополнительных признака присутствуют, диагноз должен звучать «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности», а не «присутствуют атипичные уротелиальные клетки»

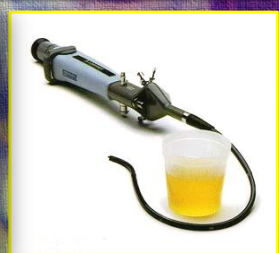
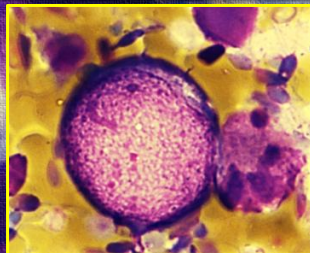


Оценка Я/Ц соотношения в категории AUC

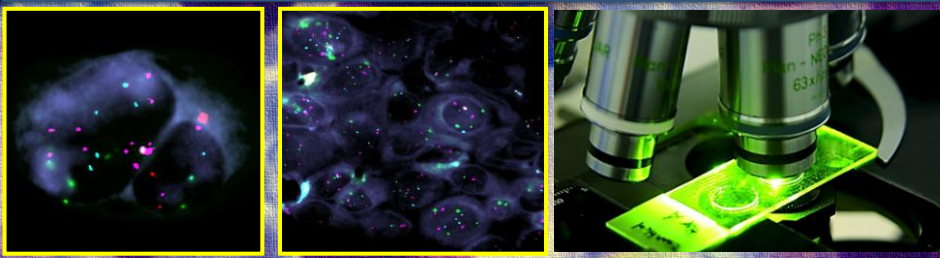




Важно понимать, что использование этой категории морфологом означает наличие трудностей в интерпретации препарата, что, возможно, требует более тщательного клинического наблюдения. В дополнение, категории пациентов с уротелиальной карциномой высокой степени злокачественности в анамнезе и негативным клиническим наблюдением, могут иметь опухоль в верхних отделах уринарного тракта, которая не была биопсирована. Как предсказано, у таких пациентов с диагнозом уротелиальной карциномы в анамнезе существует высокая вероятность обнаружения злокачественной опухоли после атипичного препарата.

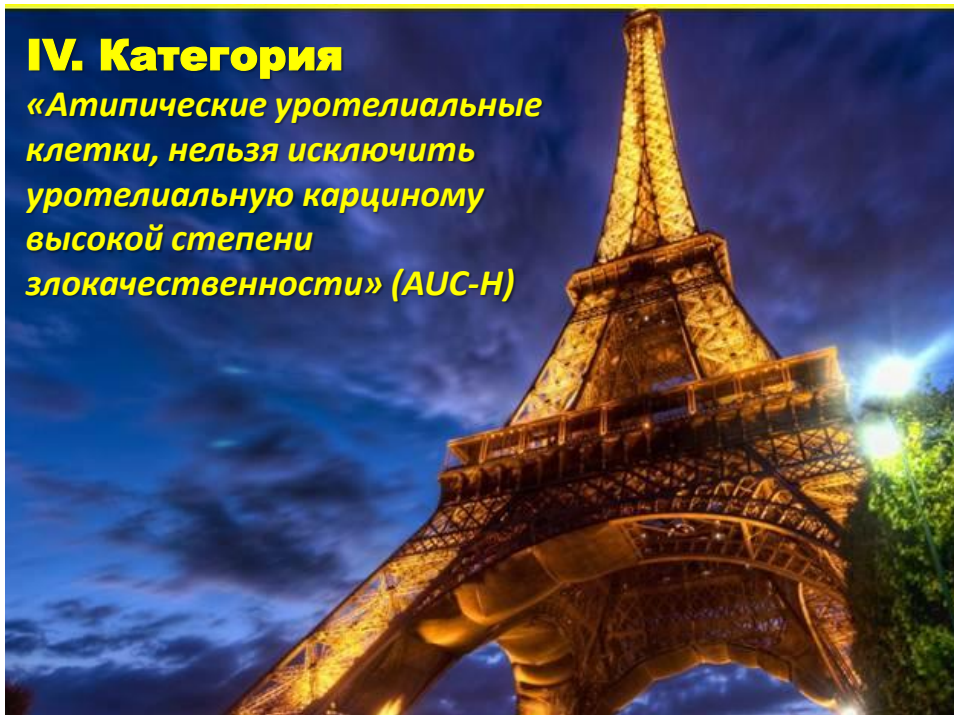


В настоящее время общая численность атипичических диагнозов столь низка, что большинство урологов не обращают внимания на него и ведут таких пациентов как пациентов с негативным диагнозом. Однако в случаях, когда у пациента в анамнезе была документированная уротелиальная карцинома, возрастает клиническое подозрение на наличие злокачественной опухоли, поэтому пациент должен иметь более тщательное клиническое наблюдение, также необходимо использовать дополнительные тесты, как флуоресцентную гибридизацию *in situ*, анализ микросателлитной нестабильности или другие маркеры, определяющие уротелиальную карциному.

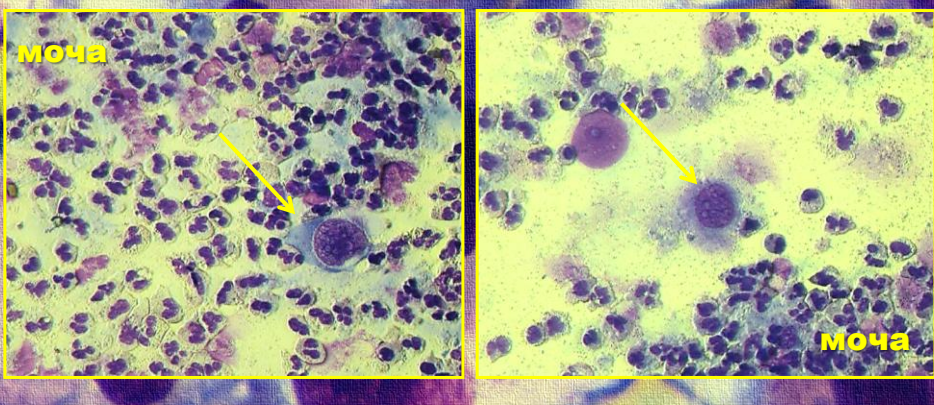


IV. Категория

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



Данная категория означает, что морфолог видит очень редкие клетки с характерными для уротелиальной карциномы чертами, либо обнаруживаются лишь некоторые детали, характерные для уротелиальной карциномы, и либо количество, либо характеристика клеток не полностью удовлетворяют критериям, предъявляемым точному диагнозу уротелиальной карциномы.



Диагноз «подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности» определяется в не поверхностных и не дегенеративных клетках, которые имеют

следующие признаки:

1. **Увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение** более 0,7 – обязательный диагностический критерий.

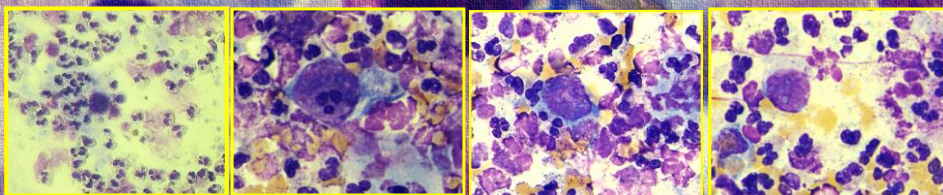
2. **Гиперхромазия** – обязательный диагностический критерий.

В дополнение необходимо наличие по меньшей мере одного или двух следующих признаков:

Неравномерный, грубый хроматин

Неровный контур мембран

В целом, при таком диагнозе необходимо тщательное клиническое наблюдение с цисто/уретероскопией и биопсией.

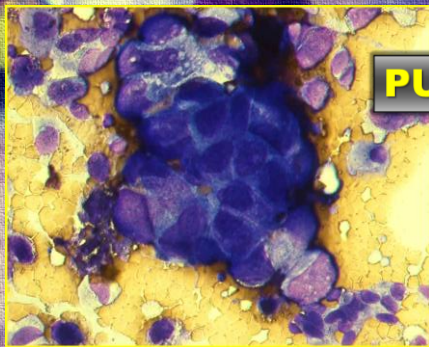


V. Категория

Уротелиальная опухоль высокой степени злокачественности (HGUC)



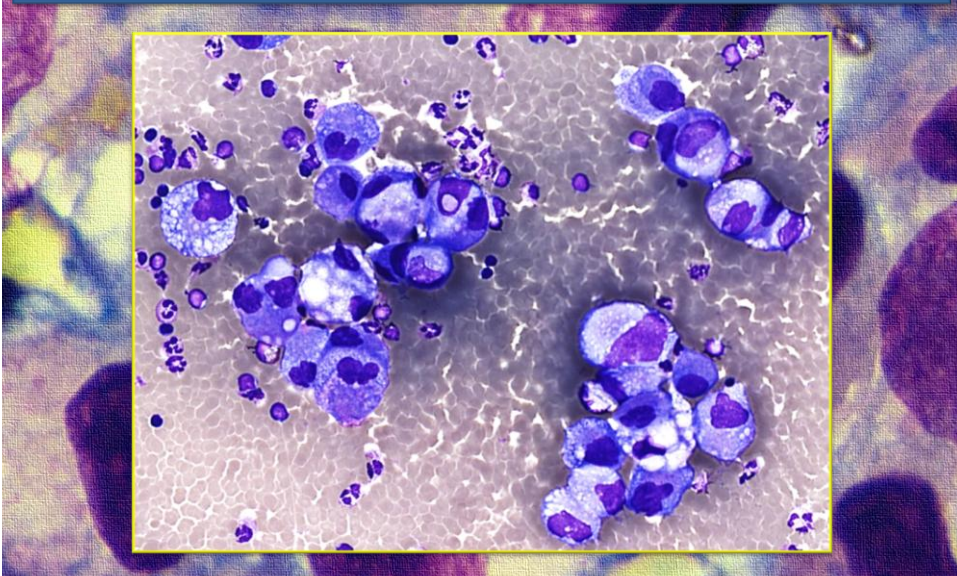
Это означает, что в препарате представлены опухолевые клетки полностью удовлетворяющие критериям, характерным для уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности, описанные ниже. С этой точки необходима хирургическая биопсия для определения наличия глубины инвазии, а также для стадирования опухоли.



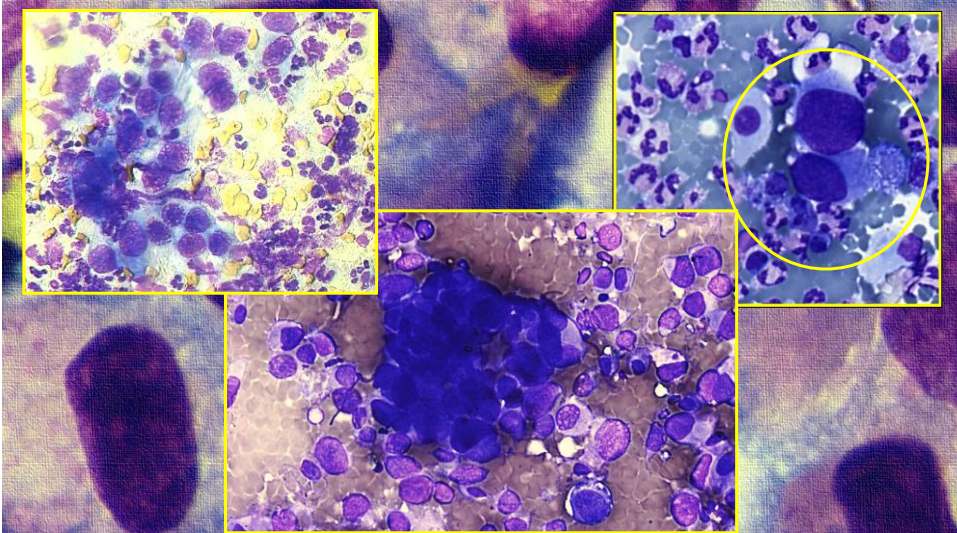
PUCMG



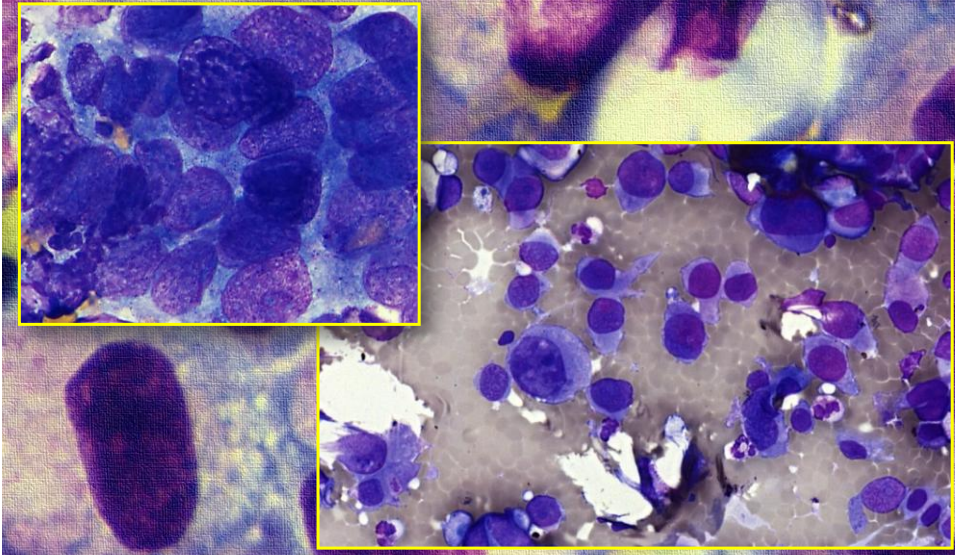
Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: высокая клеточность,



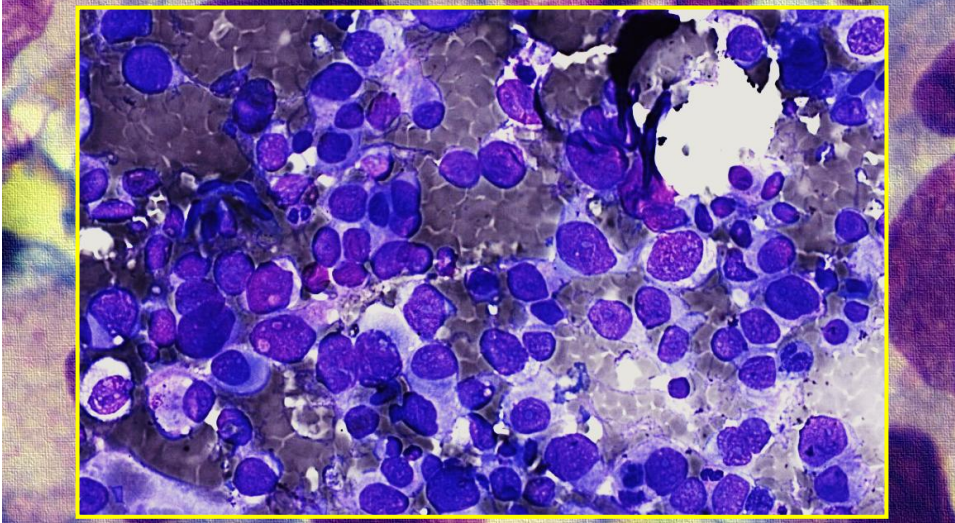
Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: наличие кластеров и единичных клеток,



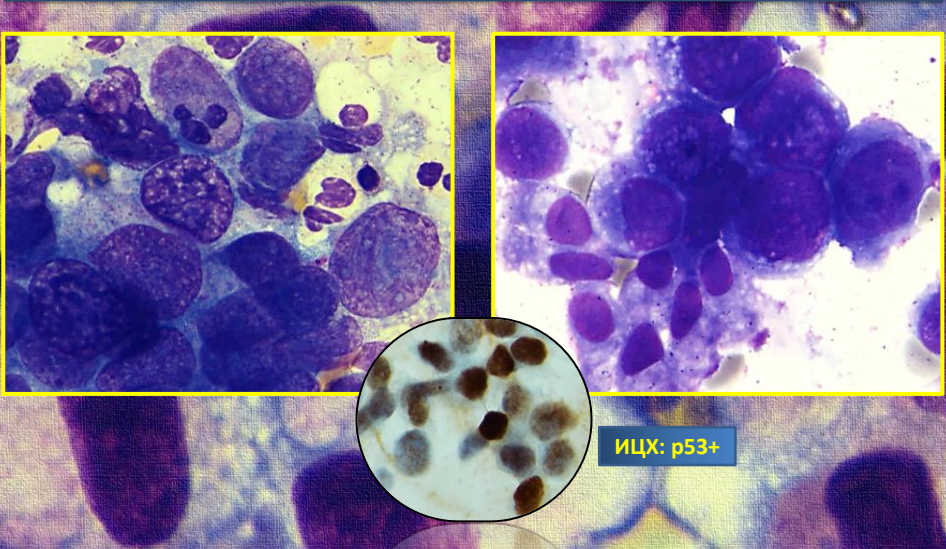
Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: умеренный или выраженный полиморфизм,



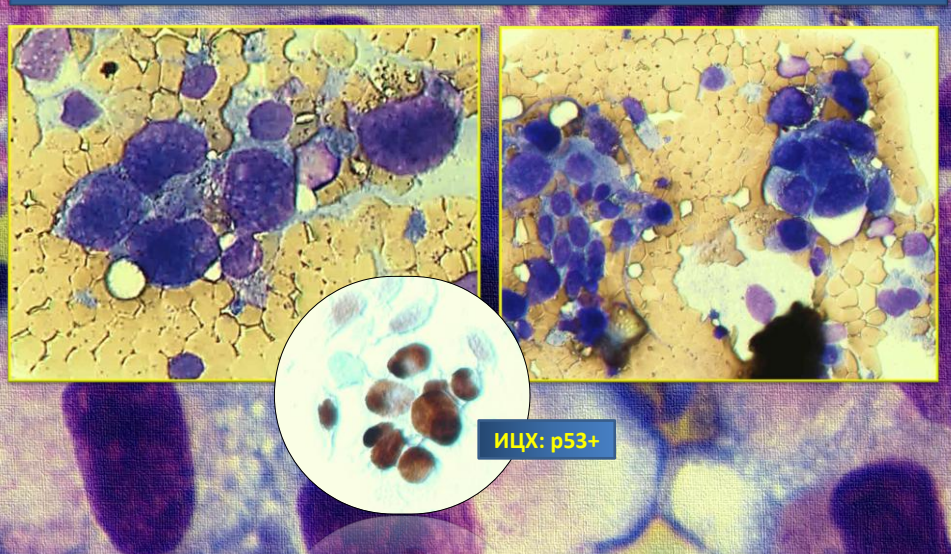
Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение,



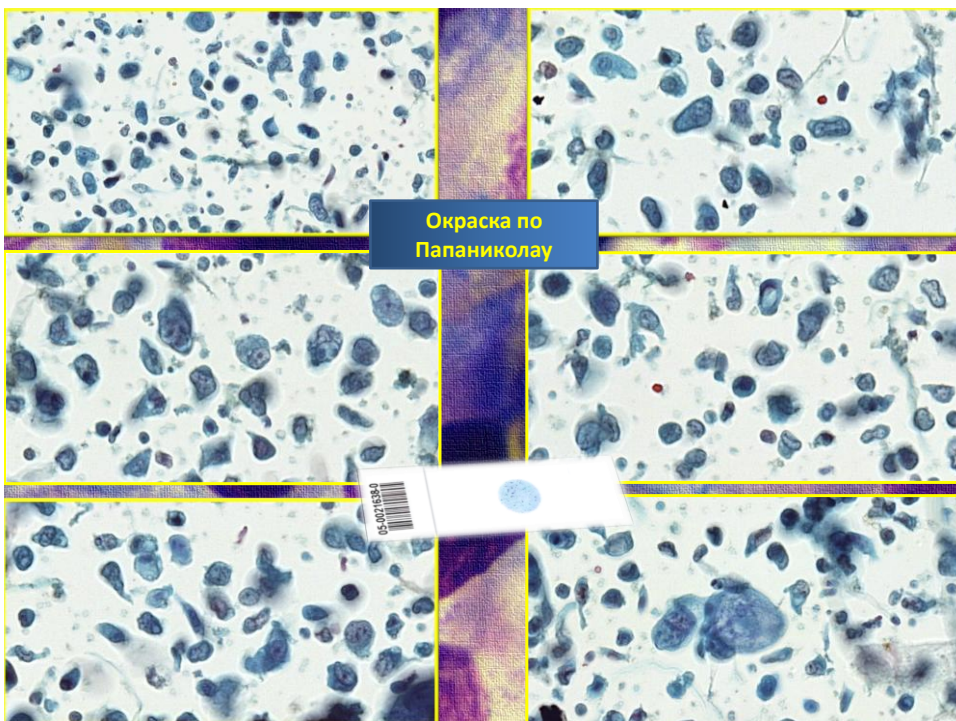
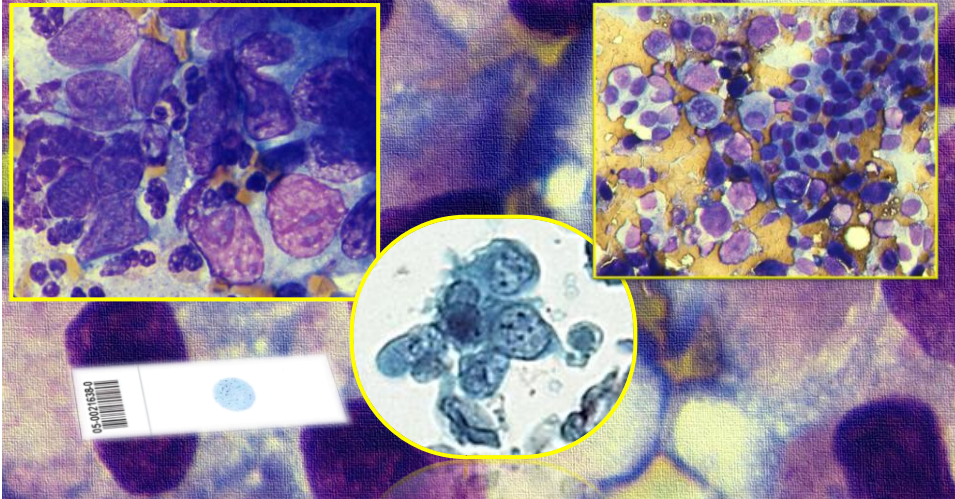
Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: неравномерный контур мембран ядер,



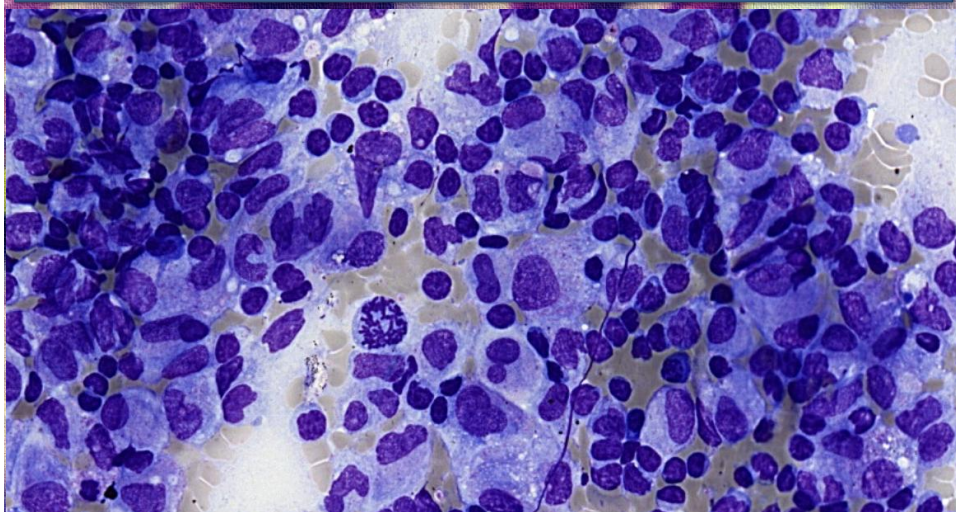
Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: эксцентрическая локализация ядра, крупные, полиморфные ядра.



Цитологические критерии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности: выраженные ядрышки, а также могут быть представлены признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки.

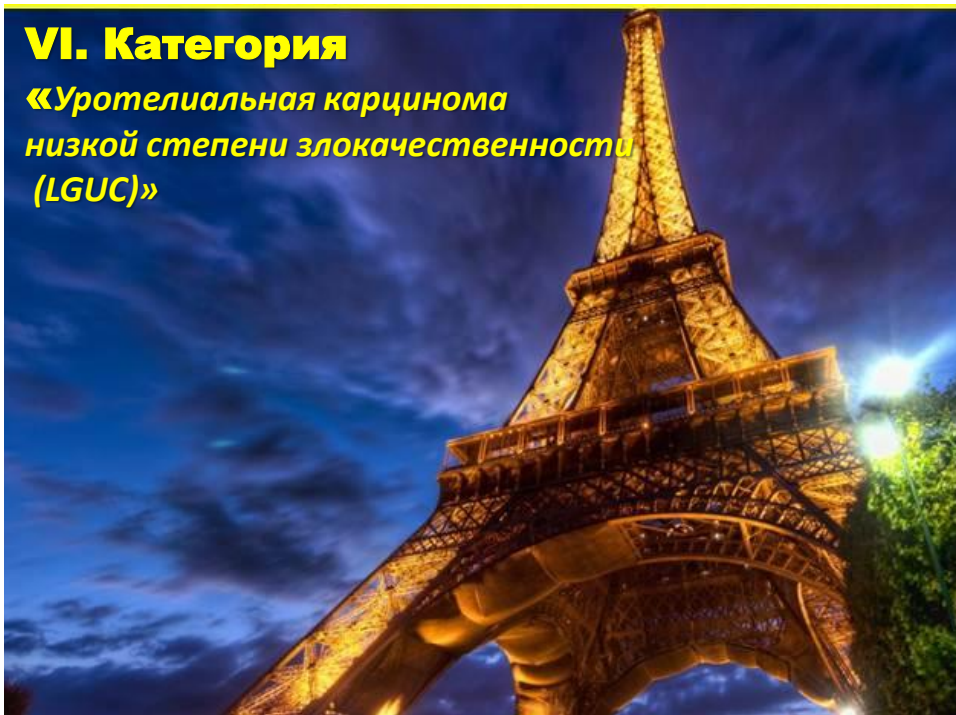


Существует шутка, если ты положил препарат под микроскоп и немедленно воскликнул, это значит ты имеешь дело с опухолью высокой степени злокачественности!

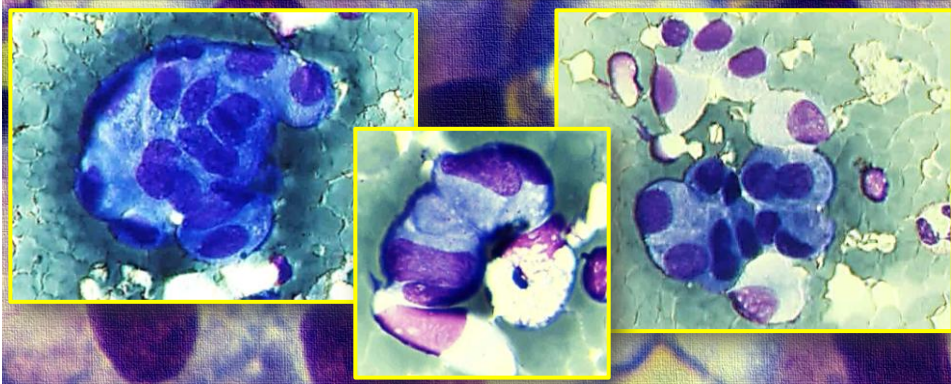


VI. Категория

*«Уротелиальная карцинома
низкой степени злокачественности
(LGUC)»*



Цитологическая атипия присутствующая в единичных клетках уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности едва заметна и плохо распознается цитоморфологически. Этот диагноз может быть уверенно поставлен только в случае когда в препарате инструментально полученной мочи обнаруживается хорошо определяемый фибро-вазкулярный сосочек с четкими капиллярами внутри. Эта находка определяется крайне редко.



Какие критерии для LGUN уже были выделены?

Murphy WM et al. Cancer 53: 1555-1565;1984

Критерии:

- увеличение ядер,
- эксцентрично расположенные ядрышки,
- увеличено ядерно-цитоплазматическое отношение,
- слабо базофильная цитоплазма,
- выемки в ядрах (в виде зарубок или углублений),
- хроматин более гранулярный, чем в норме, тем не менее нежный и распределён равномерно.

Положительная цитология: 1-76%, степень злокачественности 2-3.

Какие критерии для LGUN уже были выделены?

Raab SS et al. Cancer 74; 1994

- увеличено ядерно-цитоплазматическое отношение,
- неправильная форма ядерного контура,
- цитоплазма гомогенная.

Положительная цитология: Чувствительность - 45%.

Hughs JH et al. Am J Clin Pathol 114; 2000

- увеличенное ядерно-цитоплазматическое отношение,
- неправильная форма ядерного контура,
- цитоплазма гомогенная

Положительная цитология: чувствительность - 85%,
диагностическая значимость - 93%,
отрицательная диагностическая значимость - 90%.

Какие критерии для LGUN уже были выделены?

Xin W et al. Diagn Cytopathol 29;3:2003

методика ThinPreps, аналогичная морфологическая картина,

чувствительность: 46% смывы, 18% при свободном опорожнении мочевого пузыря; 29% в комбинированных исследованиях.

Mai KT et al. Diagn Cytopathol 42;7:2013

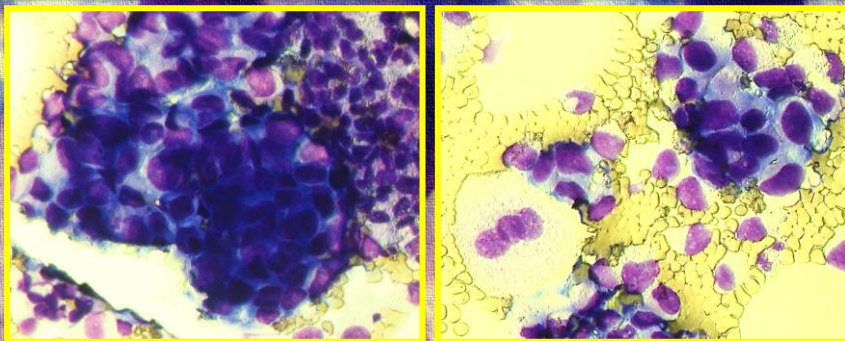
-объёмные 3d - группы рассеянных клеток с повреждёнными ядрами как цитоморфологическая характеристика LGUC.

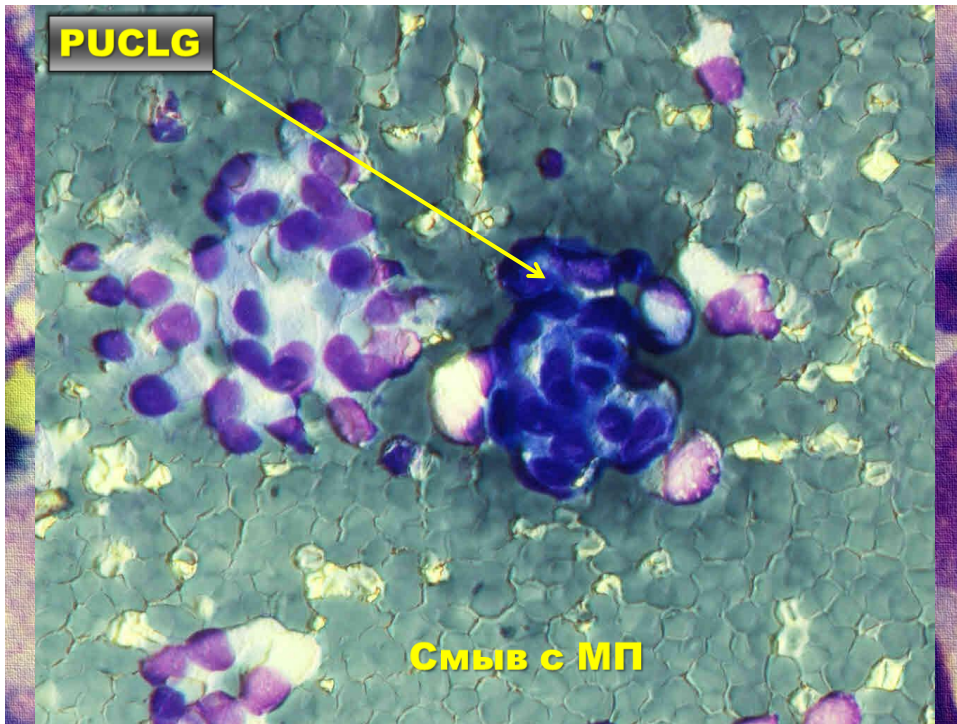
Чувствительность - 70%, специфичность - 94%.

Литература и картина в реальной жизни

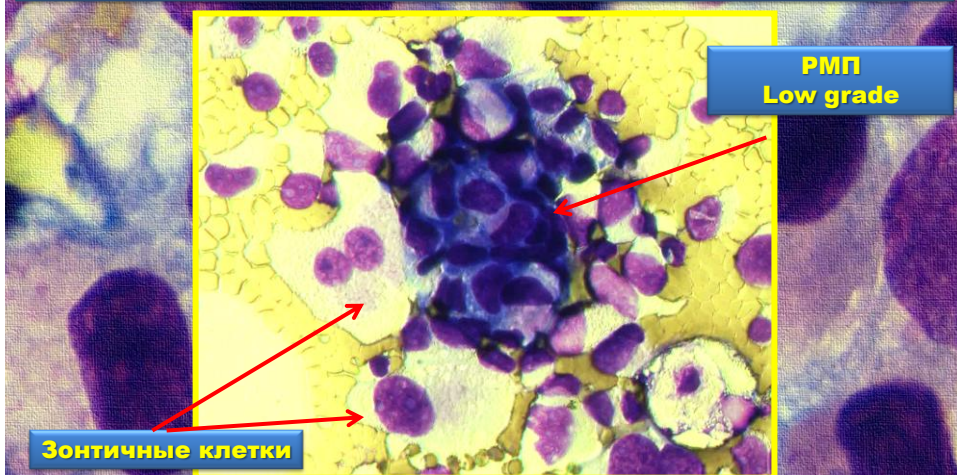
- **Wojjes:** точность и вариабельность цитологической диагностики уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности: 40 образцов мочи (19 с LGUC по биопсии и 21 с отрицательным диагнозом по биопсии) были независимо оценены 6 цитопатологами из 3 разных институтов. Согласованность была измерена с помощью коэффициента каппа (K). Чувствительность 21-53%.
- *Возможна ли однозначная диагностика уротелиальной карциномы в цитологических образцах уротелия, полученных инструментальным путём?* Сравнение между цитоморфологическими особенностями уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности и не неопластических изменений обнаруживает явное пересечение, делая точную диагностику невозможной.

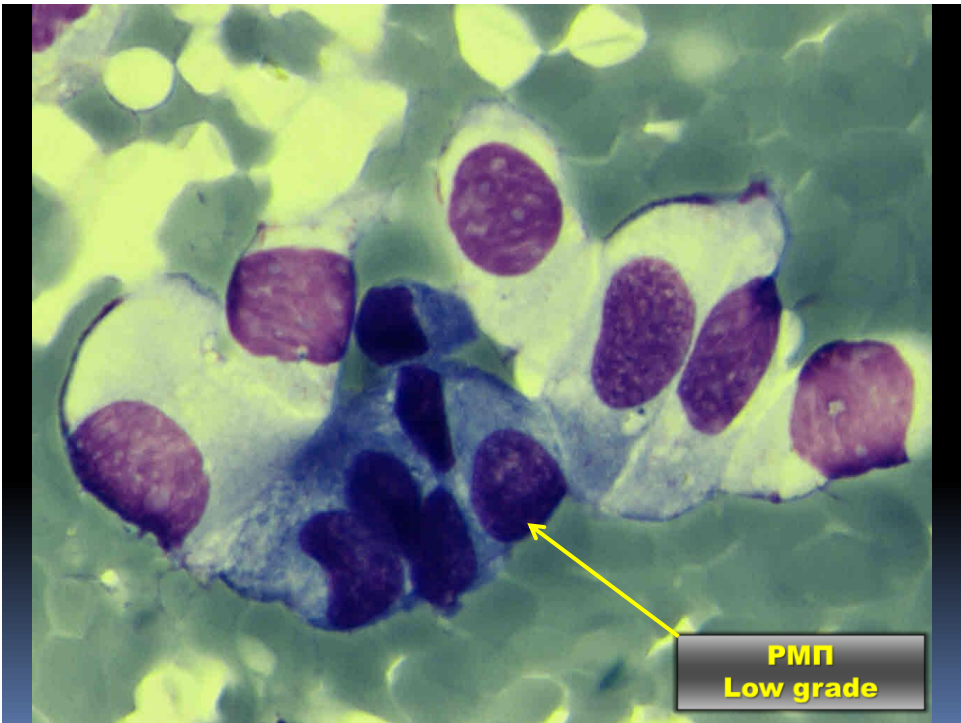
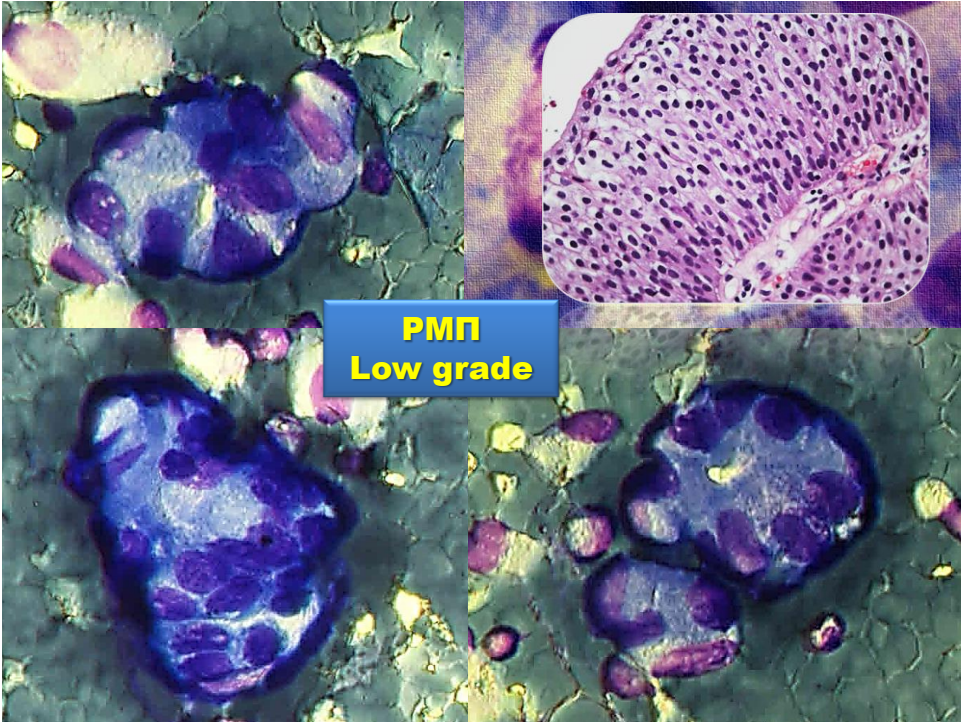
Иногда препарат может быть очень клеточными и состоять их очень мономорфных, преимущественно разрозненных клеток. В таких случаях зонтичные клетки как правило отсутствуют, либо редки. Индивидуальные клетки имеют минимальные признаки цитологической атипии. В таких случаях можно высказать предположение о наличии уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности и обычно это крупные опухоли, которые хорошо визуализируются при цистоскопии.

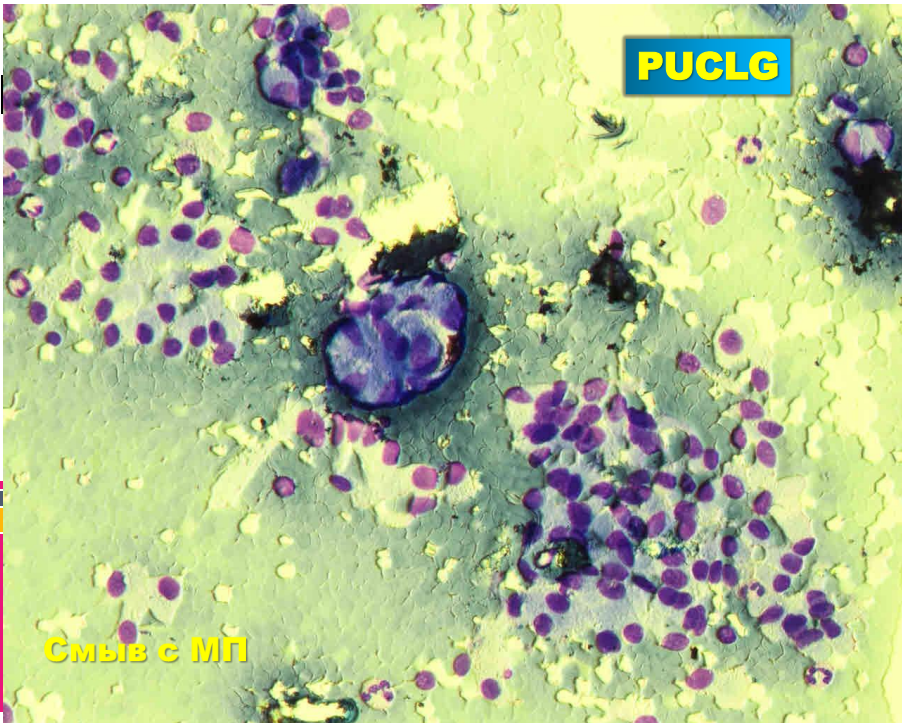
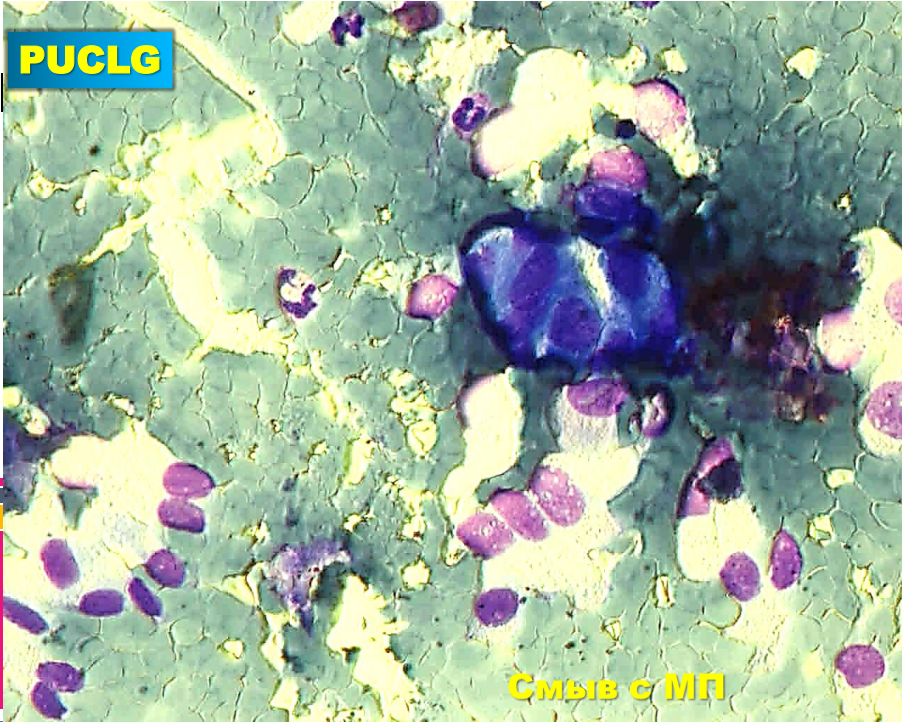




В целом, рекомендуется сравнивать результаты цитологии мочи с результатами цистоскопии мочевого пузыря, в особенности при диагнозе «уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности». Однако, если наш диагноз основан на этих находках, их необходимо включать в ответ.

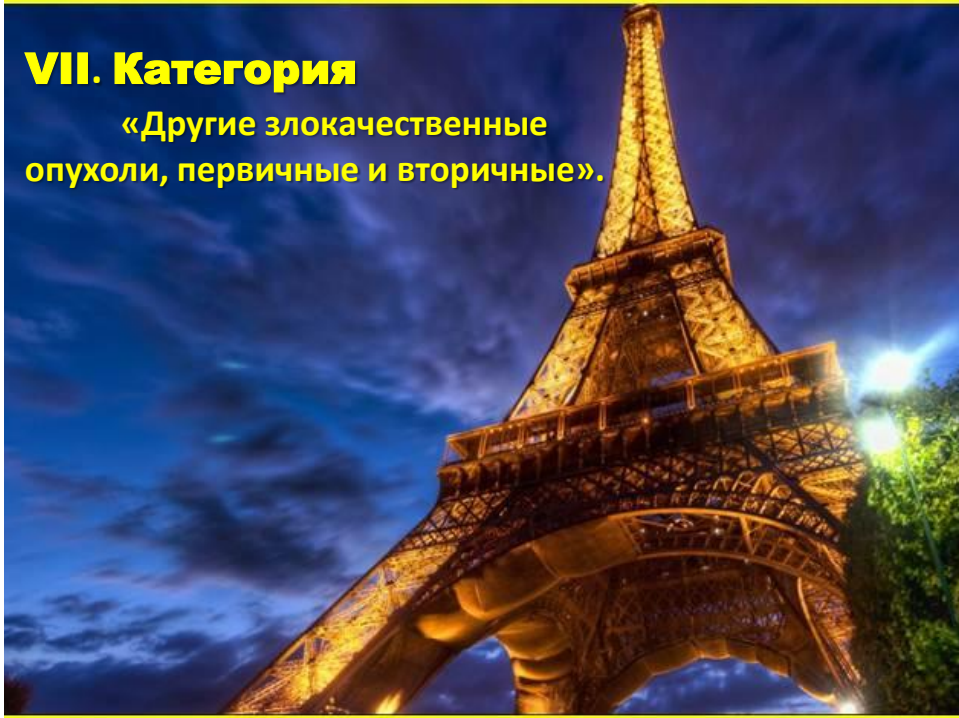




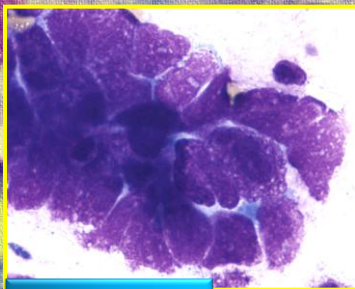


VII. Категория

«Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные».



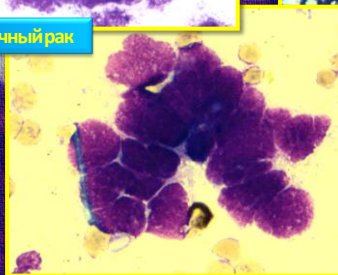
Первичные: плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, мелкоклеточный рак.



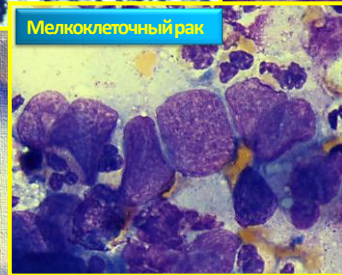
Мелкоклеточный рак



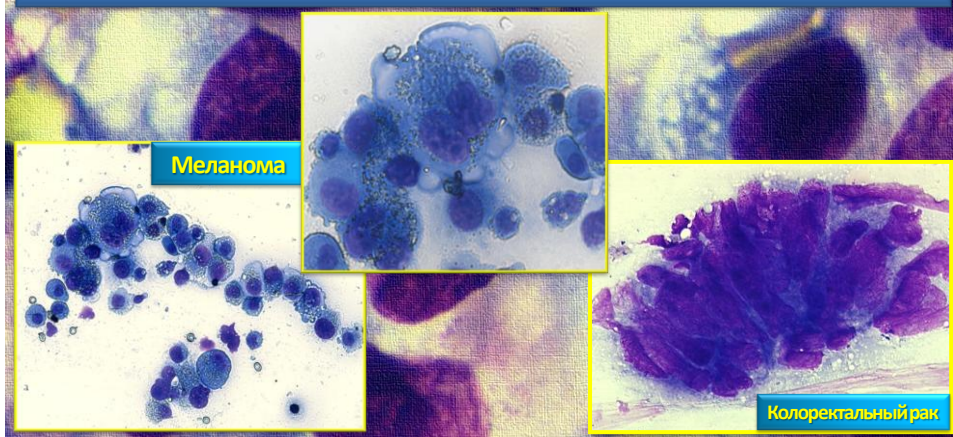
Плоскоклеточный рак



Мелкоклеточный рак



Вторичные: менее 10% опухолей мочевого пузыря представлено вторичными опухолями, 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.



Таблица, суммирующая категории Парижской системы, риск озлокачествления и ведение пациентов.

Категория	Риск озлокачествления	Ведение
Неудовлетворительный/недиагностический	0-10%	Повторная цитология, цистоскопия через 3 месяца при возрастании клинической симптоматики
Негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (HGUC)	0-10%	Клиническое наблюдение по необходимости
Атипическая уротелиальная клетка	8-35%	Клиническое наблюдение по необходимости Применение доп. тестов
Подозрение на HGUC	50-90%	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия
HGUC	Более 90%	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование
Уротелиальная опухоль низкой степени злокачественности	Около 10%	Необходима биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования
Другие опухоли, первичные и вторичные	Более 90%	Более пристальное клиническое наблюдение, цистоскопия, биопсия, стадирование

**Благодарим за
внимание!!!**

