

PARIŠKA KLASIFIKACIJA
THE PARIS SYSTEM (TPS) FOR REPORTING URINE CYTOLOGY
– PRIKAZ DIJAGNOSTIČKIH KATEGORIJA U CITOLOGIJI URINA

„THE PARIS SYSTEM (TPS) FOR REPORTING URINARY CYTOLOGY”
– PRESENTATION OF DIAGNOSTIC CRITERIA IN URINARY CYTOLOGY

NIVES LJUBIĆ¹, KORALJKA GJADROV KUVEŽDIĆ², BILJANA JELIĆ PUŠKARIĆ³,
VALERIJA MILIČIĆ⁴, CHRISTOPHE STEMBERGER⁵, ANKICA VASILJ⁶, KARMEN TRUTIN OSTOVIĆ⁷

Deskriptori: Urin – citologija; Citodijagnostika – metode, standardi; Karcinom prijelaznog epitela – klasifikacija, patologija; Tumori mokraćnog mjehura – klasifikacija, patologija; Urotel – patologija; Gradus tumora

Sažetak. U ovom radu prikazujemo Parišku klasifikaciju dijagnostičkih kategorija u citologiji urina. Svjetska je radna skupina za citologiju urina osnovana 2013. godine radi uvođenja izjednačene terminologije i načina izvještavanja o nalazu u urološkoj citologiji. Smjernice za citologiju urina pod nazivom *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* objavljene su 2015. godine, a uključuju specifične dijagnostičke kategorije te pouzdane citomorfološke kriterije za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela. Dijagnostičke kategorije Pariške klasifikacije jesu: negativno na karcinom visokog stupnja (engl. *Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma* – NHGUC), atipične stanice prijelaznog epitela (engl. *Atypical Urothelial Cells* – AUC), suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (suspektno) (engl. *Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma* – SHGUC), karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (engl. *High-Grade Urothelial Carcinoma* – HGUC), neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Urothelial Neoplasm* – LGUN) i drugi maligni primarni i metastatski tumori te različite lezije.

Descriptors: Urine – cytology; Cytodiagnosis – methods, standards; Carcinoma, transitional cell – classification, pathology; Urinary bladder neoplasms – classification, pathology; Urothelium – pathology; Neoplasm grading

Summary. In this paper the Paris System (TPS) of classification in diagnostic criteria for urinary cytology is presented. The International Working Group for urinary cytology was founded in 2013 with the aim to introduce consistent terminology and a standardised way of reporting findings in urine cytology. The guidelines for urinary cytology published in 2015 under the title “The Paris System (TPS) for Reporting Urinary Cytology” include specific diagnostic categories and reliable cytomorphological features in diagnosing lesions of the transitional epithelium. The diagnostic criteria of the Paris System classification are: Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma – NHGUC, Atypical Urothelial Cells – AUC, Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma – SHGUC, High-Grade Urothelial Carcinoma – HGUC, Low-Grade Urothelial Neoplasm – LGUN, other malignant primary and metastatic tumours and different lesions.

Liječ Vjesn 2018;140:143–146

Članovi Hrvatskog društva za kliničku citologiju prihvatili su smjernice Svjetske radne skupine za citologiju urina pod nazivom *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* objavljene 2015. godine. Ovaj je rad prikaz smjernica Društva uz preporuku da se dijagnostičke kategorije prema pouzdanim citomorfološkim kriterijima TPS-a rabe za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela u rutinskoj bolničkoj praksi.

Temelji su Pariške klasifikacije urina nastali na 18. Svjetskom citološkom kongresu 2013. godine kada je osnovana Radna skupina za citologiju urina. Cilj ove skupine bio je uvesti izjednačenu terminologiju i način izvještavanja o nalazu u urološkoj citologiji po uzoru na Bethesdsku klasifikaciju (*The Bethesda system* – TBS) citologije cerviksa uterusa i štitnjače. Smjernice za citologiju urina pod nazivom *The Paris System (TPS) for Reporting Urine Cytology* uključuju specifične dijagnostičke kategorije te pouzdane citomorfološke kriterije za dijagnostiku lezija prijelaznog epitela. Glavni je cilj Pariške klasifikacije otkriti karcinom prijelaznog epitela visokog

stupnja, koji pokazuje veliku učestalost invazije duboke muskulature i metastatskog širenja.

Dijagnostičke kategorije Pariške klasifikacije jesu:

- negativno na karcinom visokog stupnja (engl. *Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma* – NHGUC)

¹Zavod za patologiju i citologiju, KB Sveti Duh (dr. sc. Nives Ljubić, dr. med.), ²Zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (dr. sc. Koraljka Gjadrov Kuveždić, dr. med.), ³Klinički zavod za citologiju i citogenetiku, KB Merkur (Biljana Jelić Puškarić, dr. med.), ⁴Klinički zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek (prof. dr. sc. Valerija Miličić, dr. med.), ⁵Zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka (dr. sc. Christophe Stemberger, dr. med.), ⁶Zavod za kliničku citologiju, KBC Sestre milosrdnice (prim. dr. sc. Ankica Vasilj, dr. med.), ⁷Zavod za patologiju i citologiju, KB Dubrava (prim. dr. sc. Karmen Trutin Ostović, dr. med., prof. v. š.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. V. Miličić, Klinički zavod za kliničku citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, J. Huttlera 4, 31000 Osijek; e-mail: valerija.mj@gmail.com

Primljeno 24. svibnja 2017., prihvaćeno 5. ožujka 2018.

- atipične stanice prijelaznog epitela (engl. *Atypical Urothelial Cells* – AUC)
- suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (suspektno) (engl. *Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma* – SHGUC)
- karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (engl. *High-Grade Urothelial Carcinoma* – HGUC)
- neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Urothelial Neoplasm* – LGUN)
- drugi maligni primarni i metastatski tumori te različite lezije.

Pariška klasifikacija dijagnostičkih kategorija u citologiji urina

Patogeneza karcinoma prijelaznog epitela

Patogeneza karcinoma prijelaznog epitela uključuje dva osnovna patogenetska mehanizma, hiperplaziju i displaziju. Hiperplazija stanica prijelaznog epitela češća je; čak 80% svih slučajeva karcinoma prijelaznog epitela počinje hiperplazijom stanica prijelaznog epitela koja progredira u karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja. Ovaj je put genski stabilan i karakteriziran aberacijom receptora 3 čimbenika rasta fibroblasta (engl. *Fibroblast Growth Factor Receptor 3* – FGFR3) koja je dokazana u više od 80% slučajeva karcinoma prijelaznog epitela niskog stupnja. Ovi su tumori karakterizirani visokom rekurencijom, ali neagresivnim ponašanjem. Mehanizam displazije odgovoran je za 20% karcinoma prijelaznog epitela. On preko displazije vodi do formiranja papilarnog tumora visokog stupnja ili u manjem postotku slučajeva karcinoma *in situ*, odnosno ravnog karcinoma prijelaznog epitela. To je također visokorekurentni tumor, ali uz to ima i visoki rizik od progresije u mišićnoinvazivni tumor s metastazama u limfne čvorove i udaljenim metastazama. Ovaj je put genski nestabilan i povezan s pojavom dodatnih mutacija. Najčešća je mutacija gena p53 (TP53) koja se nađe u otprilike 60% ovih tumora.

Za razumijevanje patogeneze karcinoma prijelaznog epitela važno je istaknuti da se ključne molekularne promjene povezuje s patogenetskim putem displazije, posebno mutacija TP53, koje su snažno povezane s karcinomom prijelaznog epitela visokog stupnja, međusobno isključuju s molekularnim promjenama patogenetskog puta hiperplazije. Prije se smatralo da će u jednom trenutku patogenetskog puta hiperplazije karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja razviti dodatne mutacije (RAS-mutacija) i progredirati u karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. Smatralo se da stopa progresije iznosi 10%. Novije studije upućuju na to da neinvazivni karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja ima vrlo niski rizik od progresije (1 – 5%). Uz to, RAS se mutacija, za koju se smatralo da je nužna za progresiju u karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja, isključuje s mutacijom FGFR3 koja je karakteristična za patogenetski put niskog stupnja malignosti. Iz toga proizlazi da su ova dva patogenetska puta neovisna: karcinomi prijelaznog epitela visokog i niskog stupnja dvije su potpuno različite bolesti. To otkriće ima potencijalno veliko značenje pa se već javljaju prijedlozi da tumore nastale patogenetskim putem hiperplazije ne treba nazivati karcinomima nego lezijama, analogno Bethesdaovoj klasifikaciji cervikalnih lezija.

Kao zaključak autori Pariške klasifikacije navode da su klinički važne neoplazme jedino one koje imaju sposob-

nost invazije duboke muskulature, a to je karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. Zbog toga je glavni princip Pariške klasifikacije otkriti karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja. U skladu s tim sve reaktivne promjene, infekcije i neneoplastična stanja, ali i stanovite citološke značajke neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja svrstavaju se u negativnu dijagnostičku kategoriju, za koju je predložen naziv negativno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja.

Primjerenost uzoraka urina

Odluka o primjerenosti uzorka zasniva se na procjeni koliko je uzorak reprezentativan za određenu anatomsku lokalizaciju/leziju. Prema Pariškoj klasifikaciji, pojam „primjerenosti” odnosi se samo na korisnost uzorka u dijagnosticiranju ili otkrivanju sumnje na karcinom prijelaznog epitela.

Primjerenost uzorka urina uključuje kvantitativne (celularnost, volumen ili oboje) i kvalitativne (degenerativne promjene, prisutnost elemenata koji otežavaju interpretaciju i sl.) parametre uzorka. Uzorci urina potpuno prekriveni krvlju ili upalnim stanicama klasificiraju se kao nezadovoljavajući ili nedijagnostički. Analogno drugim područjima citologije, prisutnost atipičnih, suspektnih ili malignih stanica odmah svrstava uzorak u primjeren.

Volumen u algoritmu primjerenosti u urološkoj citologiji ima ulogu samo kod spontano izmokrenih urina budući da uzorci dobiveni cistoskopijom imaju tehnički zadane volumene i njihova se primjerenost bazira na vještinama cistoskopičara te se mjeri brojem stanica. Za spontano izmokrene urine Pariška klasifikacija ne definira kriterije primjerenosti, jedino upozorava na istraživanje čiji rezultati upućuju na to da je količina od 30 mL prikladna u laboratorijima koji rabe SurePath® za svježe spontano izmokrene urine.

Primjerenost urina dobivenih cistoskopijom oslanja se na studiju sa zaključkom da uzorak treba imati barem 20 dobro očuvanih, dobro vidljivih stanica prijelaznog epitela na 10 velikih vidnih polja. Budući da se do ovih vrijednosti došlo metodom ThinPrep, trebaju se provesti dodatna istraživanja za ostale metode pripreme uzoraka.

Negativno na karcinom visokog stupnja (engl. Negative for High-Grade Urothelial Carcinoma – NHGUC)

Uzorak urina, dobiven spontano ili instrumentacijom, smatra se benignim (NHGUC) ako su u njemu prisutne benigne stanice prijelaznog, žljezdanog ili pločastog epitela. Benigne površinske stanice prijelaznog epitela (engl. *umbrella cells*) veće su stanice oblika otvorenog kišobrana, obilne, često vakuolizirane citoplazme, centralno smještene velike jezgre (mogu biti binuklearne i multinuklearne) i nježnih staničnih rubova. Iako mogu djelovati „atipično”, niski omjer jezgra/citoplazma (N/C), nježni stanični konkavni rubovi i vakuolizirana citoplazma nedvojbeno upućuju na njihovu benignu prirodu. Budući da povremeno sadržavaju abnormalnu količinu DNK, mogu prikazati lažno pozitivan nalaz pri uporabi dodatnih metoda, uključujući fluorescentnu *in situ* hibridizaciju – FISH (engl. *Fluorescence In Situ Hybridization*).

Benigni fragmenti tkiva prijelaznog epitela (engl. *Benign urothelial tissue fragments* – BUTF) u spontano izmokrenom uzorku prikazuju se u nakupinama pravilno raspore-

đenih stanica jednolikih jezgara, fino zrnatog kromatina. Mogu se naći u urinu nakon, npr., pregleda prostate kod muškaraca, nakon *jogginga*, abdominalnog pregleda. U uzorku dobivenom cistoskopijom izgledaju kao papilarne nakupine nježnih rubova, međutim, nemaju fibrovaskularnu stromu.

Promjene na stanicama izazvane nefrolitijazom prikazuju se i u trodimenzionalnim fragmentima tkiva prijelaznog epitela i u nakupinama stanica prijelaznog epitela povećanog omjera N/C. U ovim je slučajevima uzrok „atipičnog” izgleda poznat (nefrolitijaza), stoga se svrstavaju u kategoriju NHGUC.

Promjene na stanicama prijelaznog epitela mogu biti uzrokovane bakterijskim i virusnim infekcijama. Stanice inficirane *polyomavirusom* povećane su, a cijelu površinu također povećane jezgre zauzima veća inkluzija uz homogenizirani kromatin, održan tek uskim rubom. Iako nalikuju na maligne stanice (zbog čega je uvriježen izraz *decoy-stanice*), imaju okrugle pravilne jezgre s intaktnom jezgrinom membranom.

Promjene na stanicama mogu biti izazvane terapijom (radioterapijom, imunoterapijom i kemoterapijom). Stanice i jezgre povećane su, ali uz održan omjer N/C. Kromatin je fino zrnat, može biti prisutna multinukleacija te veće vakuole u citoplazmi. Ako postoje dvojbe o prirodni staničnih promjena, indicirane su dodatne metode poput FISH-a. U urinu dobivenom nakon kirurške intervencije skretanja urinarnog toka stanice su najčešće žljezdanog podrijetla (*ileal conduit*, *indiana pouch*, plastika mjehura s pomoću crijevne sluznice). U svim slučajevima promjena na stanicama uzrokovanih različitim vrstama terapije citomorfološki se nalaz može interpretirati samo uz poznavanje kliničkih podataka o pacijentu.

Atipične stanice prijelaznog epitela (*engl. Atypical Urothelial Cells – AUC*)

Jedan od glavnih ciljeva Pariške klasifikacije bio je uvođenje jedinstvenih morfoloških kriterija za dijagnostičku kategoriju AUC te smanjivanje njezine učestalosti u citološkim nalazima. Zbog nepostojanja jasnih i izjednačenih kriterija vrlo je širok raspon učestalosti atipija u citološkim nalazima (2 do 31%).

Ova dijagnostička kategorija odnosi se na uzorke koji sadržavaju stanice prijelaznog epitela s izraženom blagom do umjerenom citološkom atipijom, koja ne zadovoljava kriterije za suspektno ili HGUC. Kategorija AUC ne uključuje uzorke kod kojih nalazimo nakupine morfološki urednih stanica prijelaznog epitela (fragmente tkiva) bez izražene citološke atipije. Takvi uzorci uvrštavaju se u kategoriju NHGUC, kao i uzorci s citološkim abnormalnostima kod kojih nam je poznat uzrok takvih citoloških promjena (*polyomavirus* i druge infekcije, reaktivne *umbrella-stanice*, reaktivne promjene povezane s kamenicama, dijagnostičkim ili terapijskim postupcima). AUC također obuhvaća uzorke kod kojih je zbog loše očuvanosti i degenerativnih promjena na stanicama teško odrediti točan stupanj citološke atipije.

Proučavaju se četiri citomorfološka obilježja: omjer jezgre i citoplazme, hiperkromazija, nepravilnost jezgrine membrane te nepravilnost kromatina. Analiziraju se dobro očuvane stanice prijelaznog epitela koje nisu iz površinskog sloja.

Za postavljanje dijagnoze AUC-a promjene na stanicama moraju zadovoljavati glavni kriterij (omjer N/C > 0,5) te jedan od dodatnih kriterija (hiperkromazija, nepravilan rub jezgrine membrane ili nepravilan, grub, grudast kromatin). Prisutnost dvaju ili više dodatnih kriterija upućuje na SHGUC.

Suspektno na karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (suspektno) (*engl. Suspicious for High-Grade Urothelial Carcinoma – SHGUC*)

Ova dijagnostička kategorija odnosi se na uzorke koji sadržavaju stanice prijelaznog epitela s jakom atipijom. Citomorfološke promjene izrazitije su od promjena u dijagnostičkoj kategoriji AUC, ali nisu zadovoljeni kvantitativni kriteriji (broj abnormalnih stanica) za dijagnozu karcinoma prijelaznog epitela visokog stupnja.

Kao i kod atipije, proučavaju se četiri citomorfološka obilježja (omjer N/C, hiperkromazija, nepravilnost jezgrine membrane te nepravilnost kromatina) na dobro očuvanim stanicama prijelaznog epitela, koje nisu iz površinskog sloja.

Za postavljanje dijagnoze SHGUC-a promjene na stanicama moraju zadovoljavati dva glavna kriterija (omjer N/C najmanje 0,5 – 0,7 i izražena umjerena do jaka hiperkromazija) te najmanje jedan od dodatnih kriterija (nepravilan rub jezgrine membrane ili nepravilan, grudast kromatin).

Ako postoje stanice prijelaznog epitela koje zadovoljavaju navedene morfološke kriterije, odluka o svrstavanju uzorka u kategoriju suspektno ili pozitivno na HGUC ovisi o broju abnormalnih stanica. Do sada nije definiran točan broj suspektnih stanica pri kojemu se sa sigurnošću može postaviti dijagnoza HGUC-a te se preporučuje raspon od 5 do 10 abnormalnih stanica kao granica (*cut off*), uzimajući u obzir jačinu atipije svih abnormalnih stanica, anamnestičke podatke te vrstu analiziranog uzorka. Kod pacijenata s postojanjem HGUC-a u anamnezi te pri analizi spontano izmokrenog urina koji je obično slabije celularan od urina dobivenog cistoskopijom, dovoljno je pet abnormalnih stanica za postavljanje dijagnoze HGUC-a. Međutim, kod uzoraka dobivenih instrumentacijom iz gornjeg urinarnog trakta preporučuje se prisutnost najmanje deset abnormalnih stanica za postavljanje dijagnoze pozitivno na HGUC.

Za postavljanje dijagnoze SHGUC-a omjer jezgre i citoplazme mora biti najmanje 0,5 – 0,7 te se preporučuje da najmanje jedna abnormalna stanica u uzorku pokazuje omjer > 0,7. Također se preporučuje pri procjeni omjera N/C uzeti u obzir vrstu analiziranog uzorka, anamnestičke podatke te jačinu atipije. Tako se kod pacijenata s postojanjem HGUC-a u anamnezi te pri analizi spontano izmokrenog urina može postaviti dijagnoza suspektno i kada je omjer N/C abnormalnih stanica 0,5 – 0,7, dok se kod uzoraka dobivenih cistoskopijom preporučuje da omjer N/C bude veći od 0,7.

Ne preporučuje se postavljati dijagnozu SHGUC-a na degenerativno promijenjenim stanicama. Uzorci kod kojih je zbog loše očuvanosti i degenerativnih promjena na stanicama teško odrediti točan stupanj citološke atipije uključuju se u kategoriju AUC. To je posebno važno pri analizi spontano izmokrenih urina u kojima je često prisutna stanična degeneracija.

Karcinom prijelaznog epitela visokog stupnja (engl. High-Grade Urothelial Carcinoma – HGUC)

Citologija urina važna je pretraga za probir i dijagnostiku novonastalih karcinoma prijelaznog epitela, za otkrivanje recidiva te ostalih neoplazma. Osjetljivost citologije urina kreće se u rasponu od 10 do 43,6% za karcinome niskog stupnja, dok je za HGUC od 50 do 85%. Ovisno o načinu uzimanja uzorka urina, kao i vrsti kliničke prezentacije, ukupna se specifičnost urina kreće u rasponu od 26,3 do 88%, dok je specifičnost u dijagnostici HGUC-a znatno viša (78 – 100%).

Prema konsenzusu Pariške klasifikacije, HGUC se dijagnosticira na temelju ovih kriterija: najmanje 5 – 10 abnormalnih stanica, omjer N/C 0,7 ili veći, umjerena do teška hiperkromazija jezgara, izrazito nepravilna jezgrina membrana i grubo grudast kromatin. Ostale važne citomorfološke karakteristike jesu: stanični pleomorfizam, varijacije u staničnoj veličini i obliku (ovalne, izdužene, plazmocitoidne – *Comet-stanice*), oskudna, svijetla ili gusta citoplazma, istaknute jezgrice, mitoze, detritus i upala.

Neoplazma prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. Low-Grade Urothelial Neoplasm – LGUN)

U skladu s terminologijom upotrijebljenom u klasifikaciji WHO/ISUP 2004 LGUN je termin koji označava papilarne neoplazme prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Papillary Urothelial Neoplasm* – LPGUN) u koje pripadaju papilom, papilarna neoplazma prijelaznog epitela niskoga malignog potencijala (engl. *Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential* – PUNLMP) i papilarni karcinom prijelaznog epitela niskog stupnja (engl. *Low-Grade Papillary Urothelial Carcinoma* – LGPUC), kao i ravne neoplazme prijelaznog epitela niskog stupnja. U citološkim uzorcima nije bitno razlikovati navedene lezije, međutim, važno je odvojiti ih od HGUC-a i *karcinoma in situ* (CIS).

Dijagnoza LGUN-a može se postaviti samo uz nalaz trodimenzionalnih papilarnih nakupina stanica (koje su definirane kao nakupine stanica u kojima postoji preklapanje jezgara i stvaranje papila) s fibrovaskularnom stromom koja uključuje kapilare.

Dijagnoza LGUN-a može se razmotriti i u ovim situacijama, iako bi takve uzorke trebalo kategorizirati u skupinu NHGUC: nalaz trodimenzionalnih nakupina stanica bez fibrovaskularne jezgre ili povećan broj pojedinačnih monotonih intermedijarnih i bazalnih stanica.

Obilježja poput citoplazmatske homogenosti, blage nepravilnosti jezgrine membrane i povećanog omjera N/C karakteristike su LGPUC-a. Ovakve promjene mogu biti povezane i s karcinomom prijelaznog epitela visokog stupnja, ali ako ne postoje ostala obilježja HGUC-a, svrstavaju se u kategoriju negativno.

Drugi maligni primarni i metastatski tumori te različite lezije

Tumori u mokraćnome mjehuru koji nisu podrijetla prijelaznog epitela rijetki su i čine manje od 5% svih tumora mokraćnog mjehura. Obično su jako agresivni, često se otkrivaju u poodmaklom stadiju bolesti i stopa je preživljenja niska. Za njihovo rano i ispravno dijagnosticiranje potreban je multidisciplinarni pristup (klinički podaci, radiološki nalazi). Metastaze u mokraćni mjehur rijetke su i

nužno je utvrđivanje prethodnoga primarnog tumora kako bi se isključila mogućnost primarnoga neuroendokrinog karcinoma.

Tumori urotakta koji nisu podrijetla prijelaznog epitela mogu biti epitelni tumori (adenokarcinom, planocelularni karcinom), neuroendokrini tumori (karcinoid i neuroendokrini karcinom), neepitelni maligni tumori (sarkomi, hematološke maligne bolesti i melanom).

Planocelularni karcinom drugi je prema učestalosti maligni tumor urotakta i može se podijeliti na onaj udružen sa shistosomijazom i onaj koji to nije. Obično je dobro diferenciran (60%) i pokazuje obilno orožnjavanje.

Adenokarcinom je treći prema učestalosti maligni tumor urotakta. S obzirom na podrijetlo, može biti vezikalni i urahalni, a prema morfologiji mucinozni, enterički, poput stanica prstena pečatnjaka (*signet ring*), mješavina svih nabrojanih tipova i adenokarcinom bez posebnih karakteristika, ne drugačije specficiran.

Neuroendokrini karcinomi mokraćnog mjehura velikih i malih stanica izuzetno su rijetki te čine manje od 1% malignih tumora mokraćnog mjehura. Češći je onaj s malim stanicama, sličan karcinomu malih stanica pluća. Tumorske su stanice pozitivne na neuroendokrine marke-re (sinaptofizin, kromogaranin, CD56).

Maligne lezije vretenastih stanica u mokraćnome su mjehuru rijetke. Mogu se naći: sarkomatoidni urotelni karcinom, leiomiosarkom, angiosarkom i neklasificirani sarkom.

Hematološke bolesti kao limfom i plazmocitom mogu se otkriti u urinu citološki, ali je nužno napraviti analizu stanica protočnim citometrom. Primarni je melanom mjehura rijedak, češći je metastatski i potrebno ga je dokazati imunocitokemijskim ili citokemijskim metodama.

Novo metode u citologiji urina

Dodatni se testovi u urološkoj citologiji mogu podijeliti u dvije osnovne grupe – oni bazirani na stanicama te oni koji se oslanjaju na nemorfološku analizu samog urina. Preporuke Pariške klasifikacije u poglavlju o novim metodama ističu u kojim je dijagnostičkim kategorijama određeni test najpouzdaniji, a radi izbjegavanja nepotrebnog testiranja u područjima s minimalnom ili nikakvom koristi i time tragaju za što boljim odnosom uložena i dobivenoga.

Dva su testa bazirana na stanicama odobrena od Američke agencije za hranu i lijekove (*U.S. Food and Drug Administration* – FDA), UroVysion® (U-FISH; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, SAD) i ImmunoCyt/UCyt+® (uCyt; Diagnostics Inc, Quebec, Kanada). Indicirani su za postavljanje dijagnoze karcinoma prijelaznog epitela u pacijenata s hematurijom ili praćenje pacijenata s prethodnim karcinomom mokraćnog mjehura. Danas se U-FISH smatra testom koji najviše obećava, a oslanja se na detekciju numeričkih i strukturalnih kromosomskih aberacija koje su karakteristične za karcinom prijelaznog epitela te se rijetko nađu u zdravim stanicama. U-Cyt je imunofluorescentni test zasnovan na detekciji triju proteina, koji su izraženi ponajprije u malignim stanicama prijelaznog epitela.¹

LITERATURA

1. Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF (ur.). The Paris system for reporting urinary cytology. 1. izd. New York: Springer; 2015.