

Nové trendy v cytologii moči

MUDr. Martina Tomašová

Urosanté, Praha

Cytologie moči není žádnou novinkou v urologické praxi a nadále zůstává základním a široce užívaným vyšetřením k detekci uroteliálního karcinomu. Pařížská klasifikace změnila pohled na hodnocení močových cytologií. Její připravovaná revidovaná verze si klade za cíl v tomto trendu pokračovat (1, 2, 4).

Klíčová slova: cytologie, Pařížská klasifikace, uroteliální karcinom.

New trends in urine cytology

Urine cytology is nothing new in the urological practice and it still remains to be a fundamental and widely used method for detection of urothelial carcinoma. The Paris classification system has changed the way of looking at the evaluation of urine cytology specimens. Its forthcoming revised version aims at following this trend.

Key words: cytology, Paris classification, urothelial carcinoma.

Cytologie moči není žádnou novinkou v urologické praxi a nadále zůstává základním a široce užívaným vyšetřením k detekci uroteliálního karcinomu (UK). Nejčastěji je používána jako doplněk k zobrazovacím metodám a endoskopii, v rámci diagnostiky při podezření a také při dispenzaraci pacientů s tímto onemocněním. Nicméně, jedná se o vyšetřovací metodu, která je doplňková, zlatým standardem k potvrzení diagnózy je dosud endoskopie a bioptické ověření léze.

Základní typy a zpracování cytologie moči

Mezi základní typy vzorků, které lze použít, řadíme moč spontánně vymočenou a moč získanou instrumentací v močových cestách.

Z hlediska zpracování vzorků pak dělíme cytologii na konvenční, kdy je vzorek zpracován pomocí centrifugace a liquid-based cytologii, kdy je vzorek moči zpracován buď pomocí sedimentace (AutoCyte PREPTM, SurePathTM) anebo filtrace (např. systém ThinPrep®, MonoPrep2, CellprepPlus®).

Použitím této metody je možné zvýšit celularitu vzorku, zlepšit morfolologii buněk, a tím snížit počet nedignostických vzorků (3).

Hodnocení cytologie moči

V roce 2016 prošel velkou změnou pohled na hodnocení močových cytologií. Do praxe byla uvedena Pařížská klasifikace, v originálu The Paris system for reporting urinary cytology (PS).

Tato klasifikace představila sedm diagnostických kategorií na základě morfologických znaků buněk. A ke každé skupině je na základě dat přiřazeno riziko přítomnosti malignity (4).

Tato jasně definovaná pravidla mají za cíl jistou standardizaci hodnocení močových nálezů, a tím zjednodušit močovou cytologii jak pro patologu, tak pro urologu (5). Druhá, revidovaná verze PS, by měla v tomto trendu pokračovat a nadále zlepšovat urologickou diagnostiku. Již začátkem roku Pařížská skupina vytvořila na webu stránky, kde vyzývala patologu/cytopatologa ke zhodnocení cytologických nálezů (6).

Vzhledem k samotné podstatě onemocnění UK je jasné, že při detekci high-grade lézí cytologie vykazuje lepší senzitivitu – 79 % a specifitu – až 100 %. U low-grade lézí se v literatuře uvádí senzitivita 25–40 %, specifita 98 % (7). První verze PS se proto soustředí na to, co lze tímto vyšetřením detekovat lépe: pacienty s high-grade uroteliálním karcinomem (HGUC). Tomu se přizpůsobila také nomenklatura, která se od HGUC odvíjí: benigní nález je označován jako „negativní pro high-grade uroteliální karcinom“ (NHGUC), dále „suspektní pro high-grade uroteliální karcinom“ (SHGUC) atd.

Chystaná druhá verze se snad jistě nechystá k radikálním změnám v nomenklatuře, nicméně měla by být rozšířená a měla by se zabývat také tím, jak reportovat i méně časté varianty HGUC s atypickou morfologií buněk jako hypochromatický HGUC, nebo HGUC s nízkým nukleocytoplazmatickým poměrem (1).

Jednou z limitací močové cytologie je diagnóza LGUC, kdy diagnostická kritéria PS pro tuto kategorii jsou nastavena tak, aby byla

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

MUDr. Martina Tomašová, martina.tomasova@urosante.cz
Urosanté, Želetavská 1 447/5, 140 00 Praha

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(1): 19–21

Článek přijat redakcí: 30. 11. 2020

Článek přijat k publikaci: 12. 1. 2021

zachována co nejvyšší specifita a byly minimalizovány falešně pozitivní výsledky.

Bohužel tato morfologická kritéria dokáže splnit jen velmi malé množství vzorků od pacientů s LGUC a tak je většina vzorků s následně prokázanou low-grade lézí patologem opakovaně hodnocena v kategorii NHGUC (5). (Nejen) jedna z domácích prací poukazuje na fakt, že většina LGUC je hodnocena jako NHGUC, a pokud je LGUC pomocí cytologického vyšetření přece jen zachycen, bývá zařazen do kategorie SHGUC nebo AUC (kategorie atypických buněk) (8). Nízká detekce LGUC však není vinou klasifikace samotné, ale odrazem skutečnosti, že tato diagnóza je za jistých okolností obtížná i z definitivního histologického preparátu (9).

Vzorky od pacientů s LGUC také často obsahují atypické buňky, jejichž změny však nejsou zcela diagnostické, a tyto nálezy nejvíce přispívají ke tvorbě indeferentních skupin (např. v minulosti kategorie PAP3). Nadměrné používání neurčitých cytopatologických diagnóz pak vedlo k poklesu pozitivní prediktivní hodnoty cytologie (9).

Po zavedení PS obecně došlo ke snížení používání kategorie AUC, která nepřináší v praxi žádné diagnostické ani terapeutické informace. Druhá verze PS se bude dále snažit vymezit morfologická kritéria kategorie atypických buněk tak, aby nebyla používána ve většině případů nejasných nálezů, jako tomu bylo před zavedením této klasifikace (1).

Další limitací cytologie moči je zkušenost patologa a rozdíl v interpretaci cytologických změn mezi cytopatologi. Jedním z cílů PS byla snaha snížit tuto tzv. interobservační variabilitu při hodnocení vzorků. Žádný klasifikační systém ji však nemůže plně eliminovat. V tomto směru se slibným zdá být vývoj algoritmů za použití umělé inteligence při hodnocení cytologických vzorků, někteří autoři již přináší první pozitivní výsledky (10).

LITERATURA

1. The Paris system of Reporting Urinary Cytology: Strengths and opportunities – Kurtycz – 2020 – Diagnostic Cytopathology – Wiley Online Library. Accessed November 24, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dc.24561>.
2. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology – FullText – Acta Cytologica 2016; 60(3) – Karger Publishers. Accessed November 25, 2020. <https://www.karger.com/Article/FullText/446270>.

Cytologie a uroteliální karcinom horních močových cest

Dle dostupné literatury se senzitivita močové cytologie horních močových cest (UUT) pohybuje v rozmezí 40–78 % (9). I když diagnostická kritéria PS byla primárně založena na výsledcích studií dolních močových cest, byla ale doporučena pro podobné použití i u cytologických vzorků z horních močových cest bez ohledu na metodu odběru.

Většina studií zaměřených na horní močové cesty po zavedení PS byla provedena retrospektivně a výsledky se různily. V porovnání spontánně vymočené moči i selektivní výplachové cytologie UUT lze dohledat protiřečící si závěry. Jedna studie hodnotící výplachovou cytologii ureteru pak dokonce poukazuje na snížení počtu diagnostikovaných HGUC, a tím nižší shodu s biopsií ověřenou diagnózou (12). Doporučené postupy Evropské urologické společnosti na druhou stranu, na základě studie Malma, uvádějí, že selektivní výplachová cytologie je v detekci karcinomu srovnatelná s biopsií (13).

Otázkou cytologie v diagnostice uroteliálního karcinomu horních močových cest by se skupina pracující na PS 2.0 měla taky zabývat detailněji.

Role pomocných testů a cytologie moči v dispenzarizaci pacientů s UK

Vzhledem k vysoké četnosti recidiv u pacientů HGUC jejich další sledování vyžaduje test s vysokou senzitivitou, což v tomto případě cytologie moči splňuje. Použitím pomocných testů či nových onkomarkerů lze senzitivitu ještě navýšit.

U pacientů s LGUC, u kterých je riziko progresu onemocnění nízké, by ideální neinvazivní marker měl být schopen detekovat vysoký počet těchto nádorů. No a právě v tomto případě cytologie moči ideálním neinvazivním markerem není. Kombinací cytologie moči

s jinými vyšetřeními lze zvýšit senzitivitu i u více diferencovaných tumorů, leckdy ovšem na úkor snížení specifity (14).

Komerčně jsou již vyráběny testy, např. UroVysion FISH, ImmunoCyt a tyto pomocné testy založené na vyšetření moči postupně pronikají do urologických praxí. Recentně publikovaná studie (15) se zabývala použitím UroVysion® v detekci intravezikální recidivy u pacientů po radikální nefroureterektomii se slibnými výsledky. Fluorescenční in-situ hybridizace se zdá být napomocná v determinaci, jestli jsou buňky reaktivního či maligního původu, když výsledek cytologie moči spadá do kategorie AUC nebo SHGUC (16).

Další testy, např. BTATM a NMP22TM, založené na nemorfologické analýze moči, jsou podle některých studií u uroteliálních lézí grade 1 a 2 z hlediska senzitivity superiorní nad močovou cytologií (5).

Podle doporučených postupů Evropské urologické společnosti však pomocné testy i nadále zůstávají pouze „pomocné“ a i nadále nejsou doporučované k rutinnímu používání.

Závěrem lze říci, že zavedení Pařížské klasifikace v hodnocení cytologie moči bylo přínosem. Vymezení jasných morfologických kritérií pro jednotlivé kategorie a jejich dalším vylepšováním na základě publikovaných dat v revidované verzi může vést k lepší diagnostice uroteliálního karcinomu dolních i horních močových cest. Nicméně je potřeba mít na paměti limity tohoto vyšetření – nižší senzitivita v zachytu LGUC či uroteliálního karcinomu horních močových cest, hodnocení LGUC lézí jako NHGUC či AUC atd.

Inkorporace pomocných testů do praxe může být spolu s cytologií nápomocná při specifických diagnostických problémech. Další vývoj automatizovaných programů za použití umělé inteligence na hodnocení močových cytologií má obrovský potenciál a výzkum v této oblasti bude jistě probíhat dál.

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

8. Pitra T, Dikanová M, Hora M, Michal M, Hes O, Pivovarová K. Porovnání výsledků invazivních vyšetření a močové cytologie: zkušenosti jednoho urologického pracoviště po prvním roce užívání Pařížské klasifikace pro hodnocení močových cytologií. *Ces Urol* 2018; 22(4): 275–284.
9. Piaton E, Decaussin-Petrucci M, Mege-Lechevallier F, Advenier A-S, Devonec M, Ruffion A. Diagnostic terminology for urinary cytology reports including the new subcategories „atypical urothelial cells of undetermined significance” (AUC-US) and „cannot exclude high grade” (AUC-H). *Cytopathol Off J Br Soc Clin Cytol* 2014; 25(1): 27–38. doi: 10.1111/cyt.12050.
10. Sanghvi AB, Allen EZ, Callenberg KM, Pantanowitz L. Performance of an artificial intelligence algorithm for reporting urine cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2019; 127(10): 658–666. doi: <https://doi.org/10.1002/cncy.22176>.
11. Messer J, Shariat SF, Brien JC, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011; 108(5): 701–705. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09899.x.
12. Zhang ML, VandenBussche CJ, Hang J-F, et al. A review of urinary cytology in the setting of upper tract urothelial carcinoma. *J Am Soc Cytopathol*. Published online 2020. doi: 10.1016/j.jasc.2020.06.011.
13. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*. Published online June 24, 2020. doi: 10.1016/j.eururo.2020.05.042.
14. Têtu B, Tiguert R, Harel F, Fradet Y. ImmunoCyt/uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2005; 18(1): 83–89. doi: 10.1038/modpathol.3800262.
15. Iwata H, Sassa N, Kato M, et al. UroVysion® predicts intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study. *Int J Clin Oncol*. Published online September 21, 2020. doi: 10.1007/s10147-020-01785-9.
16. Vlajnic T, Gut A, Savic S, Bubendorf L. The Paris System for reporting urinary cytology in daily practice with emphasis on ancillary testing by multiprobe FISH. *J Clin Pathol* 2020; 73(2): 90–95. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206109.