

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-25-38>



ПАРИЖСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ: ПЕРЕСМОТР 2022 ГОДА

Федосеева Е. С.¹, Фурминская Е. Ю.^{1,2}, Гриневич В. Н.^{1,3}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Федосеева Евгения Сергеевна fedoseevaes87@gmail.com

Обзор посвящен обновленной версии Парижской классификации уринарной цитопатологии 2022 г., претерпевшей ожидаемые структурные изменения по сравнению с первым изданием 2016 г. Главным образом были упразднены категории трудно распознаваемых цитологом уротелиальных неоплазий низкой степени злокачественности. Также были приведены новые данные по рискам злокачественности для каждой категории, уделено более пристальное внимание плоскоэпителиальным поражениям мочевыводящего тракта, преаналитическому этапу и дополнительным методам диагностики.

Ключевые слова: Парижская классификация, уринарная цитопатология, моча, цитологическая диагностика, онкоурология, рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности

Для цитирования: Федосеева Е. С., Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н. Парижская классификация уринарной цитопатологии: пересмотр 2022 года. Онкопатология 2024;7(2):25–38.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-25-38>

The Paris System for reporting urinary cytology: the 2022 revision

Fedoseeva E. S.¹, Furminskaya E. Yu.^{1,2}, Grinevich V. N.^{1,3}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

²Central Clinical Hospital with Polyclinic, Administration of the President of the Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia;

³P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Fedoseeva Evgeniya Sergeevna fedoseevaes87@gmail.com

The review presents the revised The Paris System for reporting urinary cytology 2022, highlighting anticipated structural updates from the initial 2016 edition. Notably, the category of low-grade urothelial neoplasia, which posed recognition challenges for cytologists, has been eliminated. Additionally, new data on malignancy risks for each category are presented, with an emphasis on squamous epithelial lesions of the urinary tract, the preanalytical phase, and supplementary diagnostic techniques.

Keywords: The Paris System, urinary cytology, urine, cytologic diagnosis, oncurology, bladder cancer, high grade urothelial carcinoma

For citation: Fedoseeva E. S., Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N. The Paris System for reporting urinary cytology: the 2022 revision. Onkopatologiya = Oncopathology 2024;7(2):25–38. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-2-25-38>

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП), морфологически в основном представленный уротелиальными карциномами (УК), эпидемиологически характеризуется неуклонным ростом показателей заболеваемости и смертности во всем мире. Как ни парадоксально, эта проблема наиболее актуальна для развитых стран Европы и Северной Америки, что во многом обусловлено генетической предрасположенностью к РМП представителей европеоидной расы и воздействием факторов риска (курения, веществ, используемых в химической промышленности, радиации, некоторых лекарств и хронических заболеваний мочеполовой системы). И хотя в абсолютных цифрах РМП не является лидирующим онкологическим заболеванием, его трехкратное превалирование у мужчин (471 293 новых случая с 165 672 летальными исходами за 2022 г. в мире) [1] и самая высокая частота рецидивирования среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) побуждают специалистов здравоохранения искать все более совершенные подходы к его диагностике и лечению. В России в период с 2012 по 2022 г. заболеваемость РМП также выросла на 32,1 % (с 60,8 до 80,3 на 100 тыс. населения) [2].

Согласно клиническим рекомендациям РФ 2023 г., для верификации РМП всем пациентам следует проводить цитологическое исследование осадка мочи или промывных вод перед выполнением трансуретральной резекции [3]. Кроме того, цитологическое исследование наравне с цистоскопией рекомендовано пациентам с высоким риском рецидива опухоли после оперативного вмешательства. Выполнять его необходимо каждые 3 мес в течение не менее 2 лет при отрицательном результате [4]. Важно подчеркнуть, что цитологическое исследование мочи — метод не только неинвазивный и экономически выгодный, но и обладающий высокой чувствительностью (до 90 %) и специфичностью (до 99 %) в отношении наиболее агрессивной формы РМП — УК высокой степени злокачественности (high grade urothelial carcinoma, HGUC) [5–7]. Причем обнаружение в моче HGUC может означать наличие опухоли в любом отделе мочевыделительной системы: от почечной лоханки до уретры.

Однако, как и любой другой, цитологический метод имеет ограничения. В первую очередь это связано с недостатками стандартизации преаналитического этапа в рутинной практике: несоблюдение правил сбора мочи приводит к получению препаратов низкого качества и недостаточной клеточности, что отражается на качестве исследования. Кроме того, уринарная цитология не лишена субъективности — ее чувствительность в диагностике различных форм РМП варьирует от 20 до 100 % (медиана 48 %) [8, 9].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ РАЗВИТИЯ УРОТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Деление уротелиальных неоплазий на два основных класса, низкой и высокой степени злокачествен-

ности, впервые предложенное еще в 1998 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Международным обществом уропатологии [10], сохраняется и в настоящее время. В основе патогенеза уротелиальных неоплазий лежат определенные молекулярно-генетические механизмы [11–13], описанные по итогам масштабного проекта, посвященного изучению человеческого генома [14]. Их детальное освещение не является целью данного обзора, однако, обобщив современные данные, среди уротелиальных неоплазий можно принципиально выделить **генетически стабильные и генетически нестабильные**.

Первая группа охватывает преобладающие клинически уротелиальные опухоли низкой степени злокачественности (low grade urothelial neoplasia, LGUN), развивающиеся **по гиперпластическому пути**, часто рецидивирующие и редко прогрессирующие до мышечно-инвазивных форм [15]. Такие неоплазии наиболее часто характеризуются мутациями в сигнальном пути FGFR3/RAF/RAS и гене *FGFR3* в частности [16].

Согласно последнему пересмотру классификации ВОЗ 2022 г. [17], LGUN включают неинвазивную папиллярную УК низкой степени злокачественности (low grade urothelial carcinoma, LGUC), папиллярную уротелиальную неоплазию низкого злокачественного потенциала (papillary urothelial neoplasm of low malignant, PUNLMP), уротелиальную папиллому и инвертированную уротелиальную папиллому (рис. 1). Предшествующий им процесс в виде папиллярной уротелиальной гиперплазии (или пролиферации уротелия с неопределенным потенциалом злокачественности), который выявляют по периферии LGUC и рассматривают как ее раннюю форму, больше не выделяют в отдельную группу [18]. LGUN характеризуется минимальной атипией в клетках уротелия и трудна для цитологической диагностики.

Вторая группа новообразований, развивающихся **по диспластическому пути**, характеризуется высокой частотой прогрессирования до мышечно-инвазивных форм, регионарного и отдаленного метастазирования. Она объединяет собственно инвазивную УК, а также неинвазивную папиллярную HGUC и УК *in situ* (carcinoma *in situ*, CIS), которые рассматриваются как ее возможные предшественники [19].

Молекулярные исследования позволили выделить внутри этой группы четыре кластера с различными спектрами мутаций, которые отчасти перекрывают друг друга, и генетическими альтерациями в группе LGUN [20, 21]. В частности, в инвазивных HGUC встречаются нарушения в сигнальных путях TP53/RB (93 %) и RTK/RAS/PIK3CA (72 %), мутации в генах-модификаторах гистонов (89 %) и комплексе ремоделирования хроматина SWI/SNF (64 %) [14]. Цитологически, как уже упоминалось выше, диагностика HGUC обычно не вызывает затруднений ввиду выраженности клеточной и ядерной атипии.

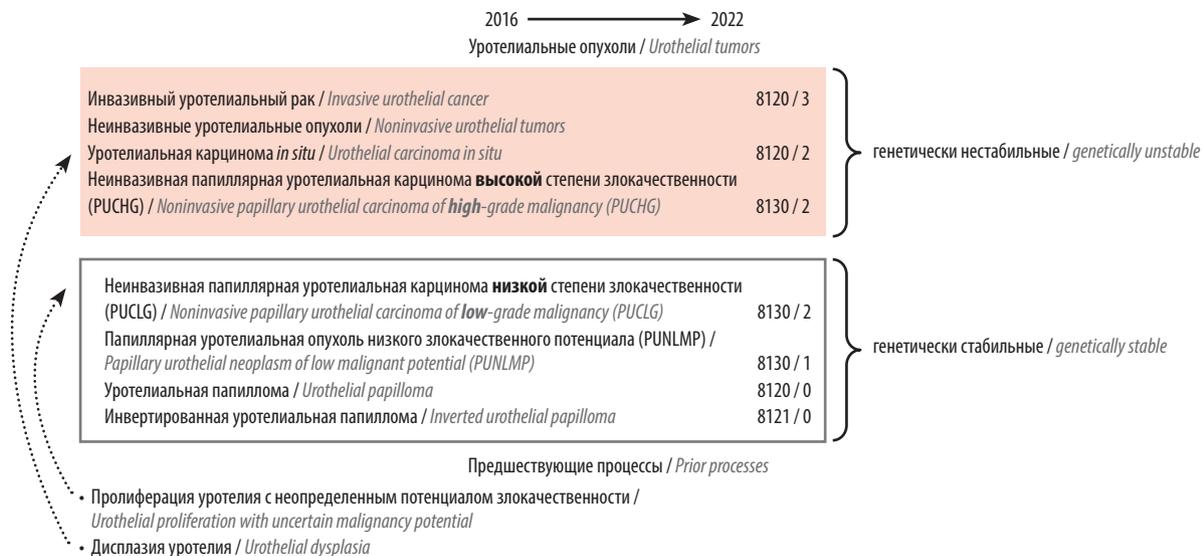


Рис. 1. Классификация опухолей мочевыделительной системы (Всемирная организация здравоохранения, 2022)

Fig. 1. Classification of the urinary system tumors (World Health Organization, 2022)

Термин «дисплазия» уротелия, не тождественный интраэпителиальной неоплазии (как в случае с плоскоклеточными поражениями шейки матки, например), в классификации ВОЗ 2022 г. сохранился, однако больше не упоминается отдельно — соответствующий комментарий находится в разделе CIS. Морфологически дисплазия отражает изменения, которые считаются неопластическими по природе, но недостаточны для диагноза CIS [22]. Цитологически CIS неотличима от инвазивной HGUC.

БАЗОВЫЕ ПРИНЦИПЫ ВТОРОГО ИЗДАНИЯ ПАРИЖСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ

В 2022 г. вышла обновленная версия Парижской классификации уринарной цитопатологии (The Paris System, TPS 2.0). За 6 лет, прошедшие после первого издания, мировое сообщество цитопатологов накопило больше данных о целесообразности использования тех или иных категорий заключений и выработало более подробный и четкий алгоритм микроскопии мочевого осадка (рис. 2) [23].

Как и прежде, главной задачей цитолога является обнаружение HGUC. Отправной точкой в диагностическом алгоритме служит соотношение диаметров ядра и цитоплазмы (ЯЦС), а его пороговым значением — 0,5. Этот диагностический признак является наиболее воспроизводимым среди цитологов [24]. Значение ЯЦС $\geq 0,5$ определяется как увеличенное, $\geq 0,7$ — как высокое (рис. 3) [25].

Если основной диагностический признак обнаружен, далее внимание цитолога должно быть обращено на дополнительные признаки: гиперхромную ядер, неровный контур ядерной мембраны, грубую структуру

хроматина. При этом необходимо помнить, что и увеличенное ЯЦС, и отдельные дополнительные признаки атипичности в клетках уротелия могут наблюдаться при неопухольевых процессах (инфекционно-воспалительные и реактивные изменения, включая манифестацию полиомавируса; изменения при уролитиазе и т.д.) и в норме (в промежуточных и базальных клетках уротелия обычно несколько увеличено ЯЦС, остальные характеристики ядра не изменены) (рис. 4).

Вот почему цитологу так важна доступность анамнестических данных: при наличии объективных причин для атипичности цитологическую картину следует трактовать как отсутствие УК высокой степени злокачественности (negative for high-grade urothelial carcinoma, NHGUC). Если же эти причины исключены, клетки уротелия в соответствии с диагностическим алгоритмом подвергаются дальнейшей сортировке.

Сочетание увеличенного ЯЦС ($\geq 0,5$) и одного из вышеупомянутых дополнительных признаков позволяет отнести найденные изменения к категории атипичных уротелиальных клеток (atypical urothelial cells, AUC). Если же ЯЦС $\geq 0,7$ сочетается с двумя вспомогательными критериями и более, то присутствие 5–10 таких клеток в препарате трактуется как подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (suspicious for high grade urothelial carcinoma, SHGUC), а при >10 клеток — как HGUC [25].

Однако если атипичная уротелиальная клетка имеет невысокое ЯЦС (между 0,5 и 0,7), это не значит, что она не может принадлежать HGUC. По некоторым данным, среднее значение ЯЦС при HGUC часто лежит в диапазоне 0,53–0,57 (рис. 5) [26]. Особенно это касается клеток HGUC с признаками плоскоклеточной дифференцировки [27].

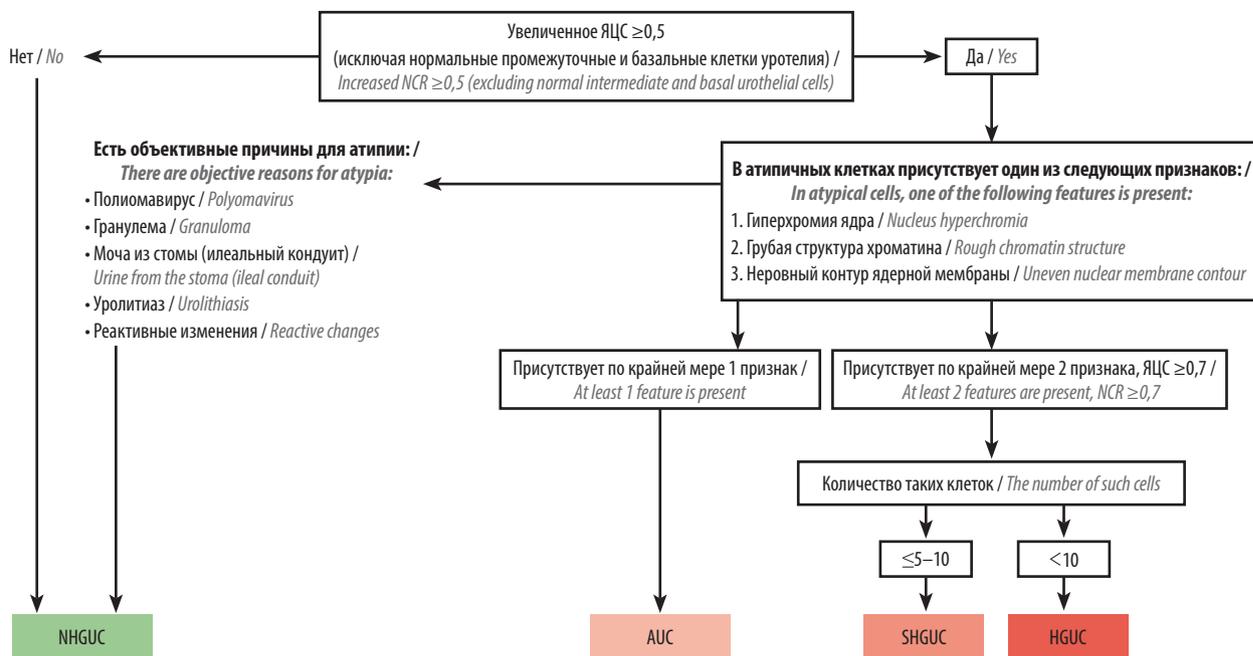


Рис. 2. Алгоритм оценки морфологических изменений в клетках уротелия. Оригинальная схема представлена в статье E. Wojcik и соавт. [23] ЯЦС – соотношение диаметров ядра и цитоплазмы

Fig. 2. Algorithm for assessing morphological changes in urothelial cells (presented in [23]) NCR – nuclear-to-cytoplasmic ratio

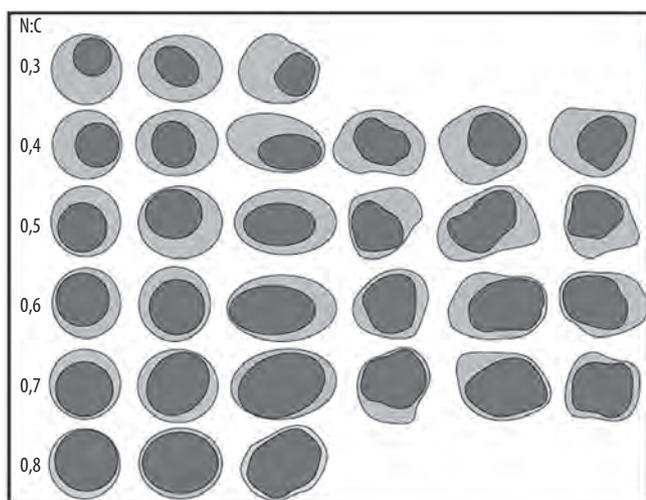


Рис. 3. Различные варианты соотношения диаметров ядра и цитоплазмы [25]

Fig. 3. Various variants of the nuclear-to-cytoplasmic ratio [25]

ПАРИЖСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ УРИНАРНОЙ ЦИТОПАТОЛОГИИ – 2022: ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Главное отличие TPS 2.0 – отсутствие LGUN как отдельной категории (табл. 1).

В главе, посвященной неуротелиальным и другим ЗНО уринарного тракта, уделено пристальное внимание признакам атипии и дисплазии в клетках плоско-го эпителия, выявляемым как при патологии мочевого

пузыря, так и при контаминации мочи из гинекологического тракта или дистальной части уретры.

Также в отдельную главу выделена цитопатология верхнего отдела мочевыделительного тракта (почечной лоханки и мочеточника).

Кроме того, дополнен раздел, посвященный адекватности цитологического материала (свободно выпущенной мочи и мочи, собранной инструментальными методами), приведены новые данные по клинической тактике, дополнительным методам исследования и рискам выявления карциномы высокой степени злокачественности (risk of high-grade malignancy, ROHM). Поскольку главной задачей уринарной цитологии является выявление HGUC, то корректнее говорить именно о ROHM, а не о риске наличия злокачественной опухоли (risk of malignancy, ROM) в целом.

Упразднение категории LGUN

Попытки определить четкие цитологические критерии уротелиальных неоплазий низкой степени злокачественности (и LGUC в частности) предпринимались неоднократно [28–32]. Такие ранее выделенные критерии, как увеличение размеров ядра, незначительное искривление ядерной мембраны, гомогенная цитоплазма, оказались статистически недостоверными [33]. И даже трехмерная сосочкоподобная структура с фиброваскулярным стержнем внутри, долгое время считавшаяся высокоспецифичным признаком LGUC, не способствует ее успешному выявлению – средняя чувствительность цитологической диагностики

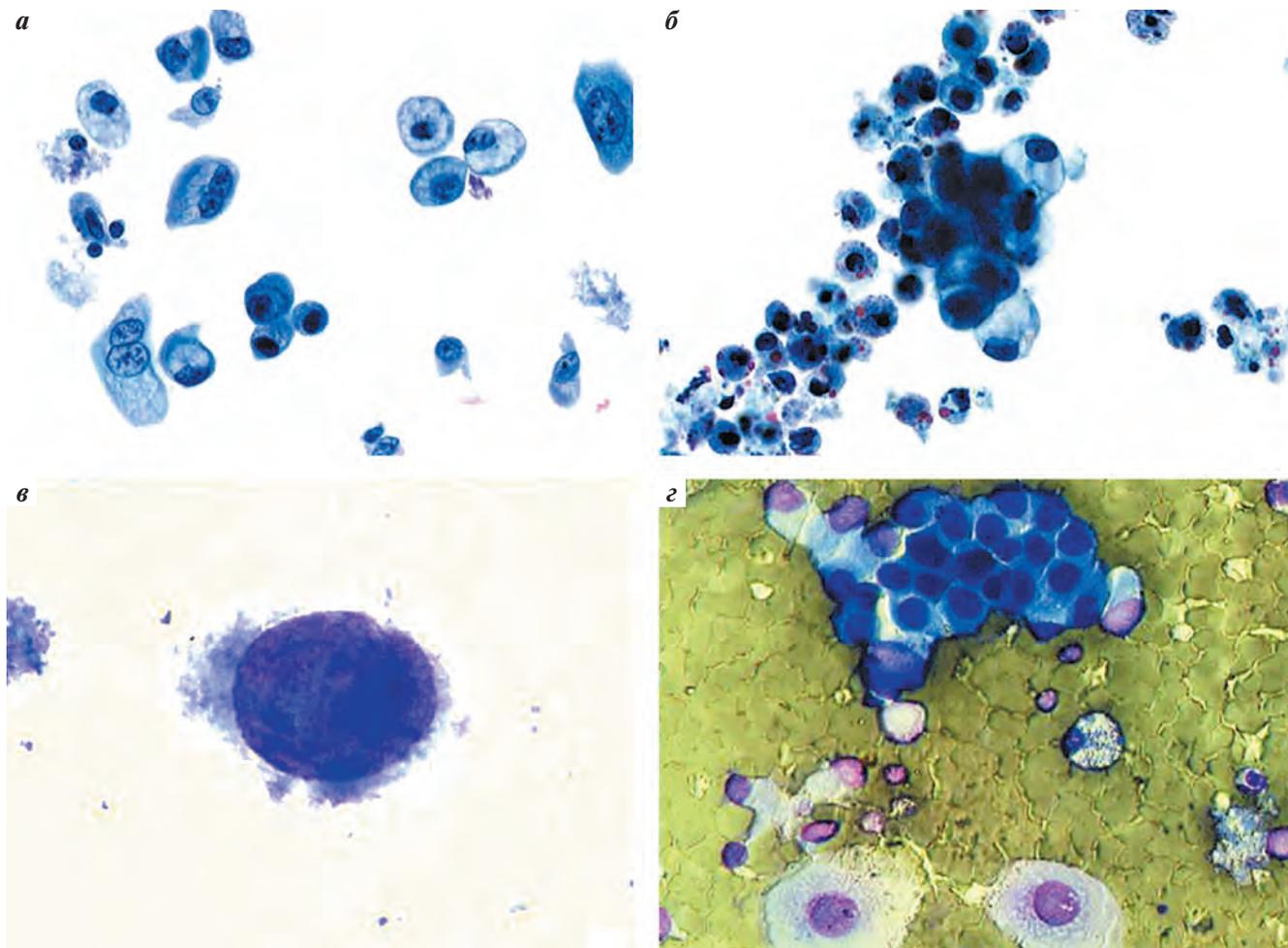


Рис. 4. Препараты мочевого осадка от разных пациентов (при отсутствии уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности): а – клетки уротелия с реактивными изменениями, одноядерные и двухъядерные зонтичные клетки, окраска по Папаниколау, $\times 200$; б – группа клеток уротелия в виде сосочкоподобной структуры при остром цистите, окраска по Папаниколау, $\times 200$; в – «клетка-ловушка» при полиомавирусной инфекции, $\times 1000$; г – фрагмент доброкачественных клеток уротелия при уротелиальной папилломе, $\times 200$. Представлены микрофотографии из личного архива М.В. Савостиковой

Fig. 4. Preparations of urinary sediment from different patients (in the absence of urothelial carcinoma of high-grade malignancy): а – urothelial cells with reactive changes, mononuclear and binuclear umbrella cells, Papanicolaou stain, $\times 200$; б – a group of urothelial cells in the form of papillary-like structure in case of acute cystitis, Papanicolaou stain, $\times 200$; в – “trap cell” in case of polyomavirus infection, $\times 1000$; г – a fragment of benign urothelial cells in case of urothelial papilloma, $\times 200$. Micrographs from the personal archives of M.V. Savostikova are presented

остается низкой (21–53 %) [34]. Причиной этого главным образом является исключительная редкость такой находки в свободно выпущенной моче, кроме того, ее можно обнаружить и при папиллярной НГУС. ЛГУН по определению демонстрируют минимальные признаки атипии, и соответствующая цитологическая картина с визуально доброкачественными клетками уротелия на практике в основном трактуется как ННГУС либо как АУС [35, 36]. Соответственно, и риск наличия НГУС для категории ЛГУН достаточно низок: диапазон значений РОНМ составляет 0–44 % и существенно перекрывается с таковым для категорий ННГУС (8–24 %) и АУС (24–53 %) [34]. В цитологическом заключении обозначать ЛГУН рекомендуется в исключительных ситуациях: только для мочи, полученной с помощью

инструментальных методов, и только в качестве комментария к категории ННГУС.

Атипия в клетках плоского эпителия

Обнаружить в моче клетки плоского эпителия с признаками атипии (atypical squamous cells, ASC) цитологу удастся нечасто: всего в 0,3–0,9 % случаев [37, 38]. Тем не менее их появление в препаратах может быть связано с наличием у пациента РМП или карциномы шейки матки в 20–30 % наблюдений, а при выраженных признаках атипии и полиморфизме клеток и ядер эта вероятность возрастает до 60 % [39, 40], что является основанием для цистоскопии (и кольпоскопии у женщин соответственно).

К злокачественным опухолям, являющимся источниками ASC, относятся:

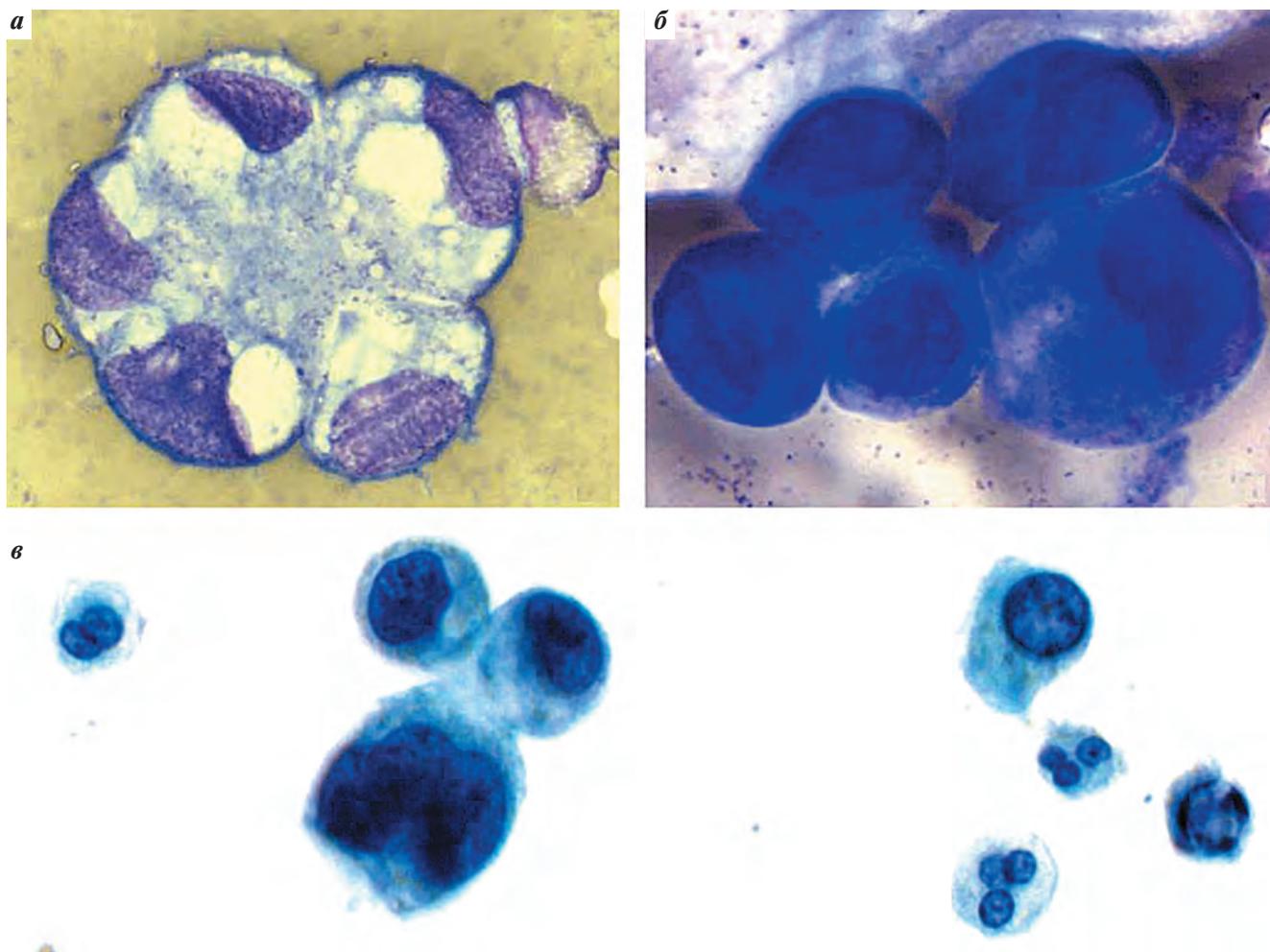


Рис. 5. Варианты соотношения диаметров ядра и цитоплазмы при уротелиальных карциномах высокой степени злокачественности у разных пациентов: а, б – окраска по Романовскому, $\times 1000$; в – окраска по Папаниколау, $\times 400$. Представлены микрофотографии из личного архива М. В. Савостиковой

Fig. 5. Variants of the nuclear-to-cytoplasmic ratio in cases of urothelial carcinomas of high malignancy in different patients: а, б – Romanovsky stain, $\times 1000$; в – Papanicolaou stain, $\times 400$. Micrographs from the personal archives of M. V. Savostikova are presented

- HGUC с плоскоклеточной дифференцировкой;
- первичный плоскоклеточный рак (ПКР) мочевого пузыря;
- ПКР шейки матки.

Плоскоклеточная дифференцировка в уротелиальных клетках отмечается примерно в 40 % инвазивных форм HGUC – это самая вероятная причина выявления в мочевом осадке ASC с признаками выраженной атипии. Более того, такие клетки, особенно лежащие разрозненно в препарате, иногда могут быть единственным проявлением HGUC [41]. Отличить эту форму опухоли от неороговевающего ПКР (первичного или вторичного) практически невозможно. Поэтому для корректного цитологического заключения необходимы полноценные клинические данные.

Собственно первичный ПКР мочевого пузыря встречается редко и составляет лишь 2–5 % от всех ЗНО уринарного тракта [42]. Выделяют ПКР, ассоциированный с шистосомозом (возбудитель – *Schistosoma*

haematobium) и распространенный в соответствующих эндемичных регионах (преимущественно в странах Субсахарской Африки), и вариант опухоли, который не связан с шистосомозом и чаще развивается у пациентов старше 70 лет из плоскоклеточной метаплазии на фоне хронических инфекций и различных повреждений мочевого пузыря [43].

Плоскоклеточный рак шейки матки – самый частый вариант ЗНО женской репродуктивной системы, инвазирующих или метастазирующих в стенку мочевого пузыря (около 10 % случаев вторичных поражений) [44, 45]. Поскольку на клеточном уровне дифференцировать его с другими опухолями-источниками ASC невозможно, к правильному заключению обычно приводит совокупность клинико-гистологических данных, в особенности более молодой возраст в сравнении с пациентами, у которых выявляется первичный ПКР мочевого пузыря. Локализация опухоли также может подсказать ее происхождение: для рака шейки

Таблица 1. Диагностические категории Парижской классификации уринарной цитопатологии 2022 г., распространенность и риск наличия опухоли высокой степени злокачественности

Table 1. Diagnostic categories of the Paris Classification of Urinary Cytopathology of 2022, prevalence and risk of high-grade malignancy tumor

Категория Category	Описание Description	Распространенность, % Prevalence, %	РОНМ, %
ND	Неинформативный материал Non-diagnostic or unsatisfactory material	0–5	0–16
NHGUC	Отсутствие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (включает LGUN) Negative for high grade urothelial carcinoma (includes LGUN)	70–90	8–24
AUC	Атипичные уротелиальные клетки Atypical urothelial cells	5–15	24–53
SHGUC	Подозрение на уротелиальную карциному высокой степени злокачественности Suspicious for high grade urothelial carcinoma	0,5–3	59–94
HGUC	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности High grade urothelial carcinoma	0,1–3	76–100
Other malignancies	Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные Other malignancies, primary and metastatic	—	—

Примечание. LGUN (low grade urothelial neoplasia) – уротелиальные опухоли низкой степени злокачественности; РОНМ (risk of high-grade malignancy) – риск наличия карциномы высокой степени злокачественности.

Note. LGUN – low grade urothelial neoplasia; ROHM – risk of high-grade malignancy.

матки характерно более частое вовлечение шейки мочевого пузыря и треугольника Лъето в сравнении, например, с карциномами прямой кишки, распространяющимися обычно на дно мочевого пузыря [46, 47]. Выявлению плоскоклеточной дифференцировки помогает и окраска препаратов мочевого осадка по Папаниколау, хорошо визуализирующая признаки ороговения.

Обнаружение в моче клеток плоского эпителия с признаками атипии также служит сигналом к обследованию пациентов на наличие папилломавирусной инфекции высокого канцерогенного риска. Для анализа в том числе может быть использована непосредственно моча, хотя чувствительность такого теста варьирует от 45 до 80–100 %, а специфичность – от 25 до 53 % [48, 49].

Итак, в препаратах мочевого осадка могут быть обнаружены клетки плоского эпителия, с признаками атипии или без таковых. Причем обычно такая находка связана не с самим мочевым пузырем, а с контаминацией образца плоскоэпителиальными клетками из половых путей или дистальной части уретры.

Резюмируя рекомендации по формированию цитологических заключений в данном разделе, слабую и умеренную атипию в клетках плоского эпителия следует обозначать как ASC вне какой-либо категории TPS 2.0 (в качестве дополнительного комментария), выраженную – как ASC, подозрительные на ПКР, или HGUC с плоскоклеточной дифференцировкой.

Цитопатология верхнего отдела мочевого выделительного тракта

Уротелиальные карциномы верхнего отдела мочевого выделительного тракта (ВОМТ), которым в TPS 2.0 посвящена отдельная глава, составляют лишь 5–10 % от общего числа случаев уротелиального рака [50–52]. Однако клинически они ассоциированы с худшим прогнозом, более злокачественны и выявляются на более поздних стадиях в сравнении с РМП [53, 54]. Кроме того, в 17 % наблюдений встречается синхронное поражение УК ВОМТ и мочевого пузыря [52].

Поскольку уретероскопия и, как следствие, биопсия новообразований ВОМТ могут быть затруднены, цитологическое исследование часто является значимым компонентом диагностики. С точки зрения эффективности обнаружения УК почечной лоханки и мочеточника предпочтение отдается смывам и моче, полученной с помощью катетера, так как они обычно богаты диагностическим материалом, и клетки в них в меньшей степени подвержены дегенерации. При невозможности получения гистологического материала на помощь может прийти технология клеточных блоков, которая при достаточной клеточности материала, по данным некоторых авторов [55–57], помогает обеспечить лучшую визуализацию структурного компонента опухоли.

Фокус внимания цитолога, как и в случае с РМП, направлен на HGUC, критерии для данной категории заключений идентичны. Однако есть ряд нюансов,

которые должны побудить специалиста к тщательному изучению препарата: в случае с ВОМТ клетки HGUC обычно имеют более высокое ЯЦС, но при этом меньшие размеры, в том числе самого ядра, и меньший объем цитоплазмы [58]. При подозрении на ЗНО ВОМТ цитологу рекомендуется получить второе экспертное мнение и обсудить находку с клиницистом.

Адекватность материала

В контексте уринарной цитологии адекватность материала означает его информативность с точки зрения выявления HGUC. Поэтому полностью бесклеточные или полученные при остром бактериальном цистите препараты следует считать неинформативными. В целом адекватность образцов мочи определяется 4 составляющими: способом получения, клеточностью, объемом материала и характером цитологической картины (тем, что обнаруживается в препарате).

В отношении свободно выпущенной мочи главным критерием адекватности принято считать ее объем, доставленный в лабораторию. Это в основном объясняется четкой корреляцией между недостаточным объемом и низкой выявляемостью злокачественных опухолей [59, 60]. Данные о минимально необходимом объеме мочи для признания материала адекватным разнятся в зависимости от конкретной лаборатории и метода приготовления препаратов. Вопрос все еще недостаточно тщательно изучен. Тем не менее с целью повышения шанса обнаружения HGUC на сегодняшний день рекомендуемым пороговым значением является 30 мл свободно выпущенной мочи [61]. Однако не следует браковать материал, основываясь только на доставленном в лабораторию объеме порции, поскольку даже в малом объеме могут быть обнаружены клетки опухоли, хоть и с меньшей вероятностью.

Для материала, полученного инструментальным способом: смывы с мочевого пузыря, катетеризованная моча, смывы и соскобы с уретры и почечной лоханки, определяющим критерием адекватности является клеточность образца. Смывы с мочевого пузыря при цистоскопии (самый частый вариант материала), как правило, наиболее клеточные, отличаются лучшей сохранностью клеточных элементов и менее контаминированы по сравнению со свободно выпущенной мочой. Оптимальная клеточность этого вида материала по-прежнему является предметом изучения, однако большинство современных исследователей сходятся на том, что за нижний порог информативности следует считать 10–20 сохранных, хорошо просматриваемых клеток уротелия в 10 полях зрения на большом увеличении [62–65].

Преаналитика

Нельзя не упомянуть и о преаналитическом аспекте уринарной цитологии. В отношении свободно вы-

пущенной мочи, помимо доставки и обработки в лаборатории, наиболее чувствительным является момент ее сбора. В идеальной ситуации мочу необходимо исследовать в кратчайшие сроки (в течение 4 ч с момента получения), поскольку никакое добавление консервантов не сможет предотвратить разрушение клеток [66, 67]. Допустимо ее хранение в холодильнике до 12 ч (однако в этом случае следует учитывать факт ускоренного образования кристаллов солей). Для цитологического исследования, в отличие от общеклинического анализа мочи, первая утренняя порция не подходит, поскольку содержит наибольшее количество дегенеративно измененных клеток. После первого мочеиспускания пациенту следует выпить 1–2 стакана жидкости, затем собрать новую порцию и максимально оперативно отправить ее в лабораторию. Наш собственный практический опыт показал, что для выявления клеток опухоли мочевого осадок оптимально исследовать трехкратно (последовательно в течение 3 дней либо 3-кратно в течение дня): такой подход повышает вероятность их обнаружения [68].

В выборе способа приготовления цитологических препаратов лаборатория практически не ограничена: в зависимости от насыщенности осадка клетками можно получать традиционные мазки путем его прямого нанесения на стекло или прибегать к цитоцентрифугированию и жидкостной цитологии. Международное многоцентровое исследование показало, что за рубежом наибольшее предпочтение отдается технологиям Hologic ThinPrep® (44,4 %) и Thermo Scientific Cytospin® (37,3 %), тогда как на долю BD SurePath®, традиционных препаратов и фильтрации Millipore® приходилось лишь 8,8; 8,1 и 0,7 % случаев соответственно [69]. Причем при сопоставлении двух самых популярных методов их диагностическая чувствительность и специфичность в верификации HGUC достоверно не различались [70]. Соответственно, ключевым фактором является именно получение достаточно концентрированного осадка: следует центрифугировать весь объем мочи, доставленный в лабораторию, на скорости 2500 об/мин в течение 5 мин с последующим цитоцентрифугированием или применением жидкостных технологий (в особенности рекомендовано для малоклеточных образцов). При наличии значительной примеси крови к мочевому осадку может быть добавлен гемолизирующий раствор (например, ледяная уксусная кислота или коммерческая среда CytoLyt™).

На долгий срок сохранить цитологический материал позволяют клеточные блоки, которые, как упоминалось выше, могут быть единственным вариантом «гистологического» материала при сложностях со взятием биопсии. Они не только обогащают знание цитолога о структурном компоненте опухоли, но и снижают частоту неопределенных заключений (AUC и SHGUC) и, главное, предоставляют возможность для проведения дополнительных методов исследований

(иммуногистохимических, молекулярно-генетических) [71]. Однако их рутинное изготовление в целом не отражается на доле неинформативного материала в лаборатории, что необходимо учитывать с точки зрения экономической эффективности [57].

Дополнительные методы исследований

Цитологическое исследование мочевого осадка и гистологическое исследование соответствующего биопсийного материала, полученного при цистоскопии или уретероскопии, — наиболее надежная комбинация методов выявления УК. Однако в ряде случаев они не могут решить поставленную задачу. И здесь на помощь морфологу и клиницисту приходят дополнительные методы диагностики, которые можно условно разделить на два больших направления: «клеточные» и «жидкостные».

К первым, как следует из названия, относятся те, которые применяются в работе с клеточным осадком. Из них самым результативным является флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), и в частности тест UroVysion® (U-FISH, Abbott Laboratories, США) [72, 73], одобренный FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США). По результатам крупного метаанализа этот метод показывает большую чувствительность, но меньшую специфичность в диагностике УК по сравнению с цитологическим: 72 и 83 % против 42 и 96 % соответственно [74]. При этом наилучших показателей в использовании теста удастся добиться именно для «атипичных» цитологических картин [75–78]: в таком случае диагностическая чувствительность FISH достигает 100 %, специфичность варьирует в диапазоне 60–100 % [78], что особенно актуально при мониторинге пациентов с гистологически подтвержденной УК в анамнезе и после БЦЖ-терапии (внутрипузырной иммунотерапии препаратом, содержащим бациллы Кальмета–Герена/Bacillus Calmette–Guérin). Сходные данные также были получены при комбинировании цитологии и FISH-метода для выявления УК ВОМТ на материале как свободно выпущенной мочи, так и мочи, полученной инструментальными методами [79–81]. Таким образом, результаты FISH-реакции позволяют перевести цитологическое заключение из неопределенной категории AUC в NHGUC или SHGUC/HGUC (в зависимости от количества атипичных клеток). Такой подход, несмотря на сравнительно высокую стоимость исследования, помогает в ряде случаев избежать неоправданных биопсий и в итоге оказывается экономически выгодным [82]. Для проведения FISH-исследования должно быть не менее 100–200 сохранных уротелиальных клеток, а при скудном их количестве можно провести реакцию на том же цитологическом препарате, предварительно его отсканировав и затем обес-

цветив (таргетная FISH). Другой «клеточный» метод, ImmunoCyt/UCyt+® (uCyt, Канада), хотя и является одобренным, более недоступен к использованию.

«Жидкостные» тесты, в свою очередь, основаны на определении биохимических параметров в образцах мочи, осажденных или неосажденных. Два наиболее часто используемых и одобренных FDA применяются у пациентов с клиническими симптомами или верифицированной УК в анамнезе — это тесты на наличие антигена РМП ВТА™ (Polymedco Inc., США) и белка ядерного матрикса NMP22™ (Alere Inc., США). Для обоих маркеров существуют качественный и количественный варианты исполнения тест-систем. В отношении ВТА, продукта секреции опухолевых клеток, данные нескольких научных обзоров и метаанализов показали более высокую чувствительность и меньшую специфичность в сравнении с цитологической диагностикой УК: 64 и 77 % для качественного теста (ВТА stat™), 65 и 74 % для количественного теста (ВТА TRAK™) соответственно [83]. С представителем семейства структурных ядерных белков NMP ситуация аналогичная: ложноположительные результаты исследования, особенно при некоторых неопухолевых процессах в мочевыделительной системе (уролитиаз, инфекционно-воспалительные заболевания), требуют обязательного сопоставления с клиническими данными [84].

В последние годы активно исследуются и другие перспективные маркеры УК: разработан ряд тест-систем, основанных на выявлении различных белков, микроРНК, а также определении профиля экспрессии генов и эпигенетических изменений [85–87]. Поскольку по меньшей мере 98,5 % всех УК имеют какие-либо генетические альтерации [88], одним из самых перспективных направлений является обнаружение поломок в структуре ДНК и эпигенетических изменений (чаще всего метилирования ДНК).

Наиболее многообещающим из молекулярных методов является секвенирование нового поколения (next generation sequencing, NGS), которое позволяет решить важную технологическую проблему: выявить мутации в образцах со скудным количеством опухолевых клеток (не более 1 % от объема мочи). Это во многом объясняет высокую чувствительность и, следовательно, высокое негативное прогностическое значение теста, что, в свою очередь, помогает избежать ненужных инвазивных процедур [89]. Кроме того, NGS позволяет осуществить детекцию конкретных мутаций, коррелирующих с клиническими проявлениями УК (стадий, степенью злокачественности, риском рецидива) и их ответом на лечение [90]. По мере появления новых данных неуклонно возрастает важность одновременного обнаружения целого спектра генетических изменений. В этой связи тенденция к снижению цены на проведение NGS в последние годы выглядит обнадеживающе как для научных, так и для практических целей.

Описанные выше дополняющие методы диагностики были освещены и в первом издании Парижской классификации, а на сегодняшний день польза их применения подтверждена еще большим количеством научных работ. Однако следует помнить и об ограничениях: большинство тестов, как и цитология, демонстрируют наилучший результат в отношении HGUC (для LGUN чувствительность ниже). Назначение дорогостоящих молекулярно-генетических исследований в первую очередь оправдано пациентам с сомнительной, неопределенной морфологической картиной, отрицательными результатами цистоскопии и визуализационных методов. Поэтому неудивительно, что консенсусным решением Американской и Европейской урологических ассоциаций ни один тест не рекомендуется в качестве обязательного компонента рутинной диагностики РМП [72, 91].

Клиническая тактика

С точки зрения онкоуролога, важно ответить на 2 вопроса: есть ли у пациента злокачественная опухоль и, если есть, является ли она потенциально летальной? Цитологическое исследование с учетом фокуса на HGUC наиболее успешно помогает ответить на второй. Соответственно, определяется и клиническая тактика: отсутствие клеток УК высокой степени злокачественности в препарате (NHGUC) с высокой долей вероятности говорит об отсутствии жизнеугрожающего состояния, и в абсолютном большинстве случаев такие пациенты будут обследоваться в рутинном порядке (с учетом данных анамнеза и других методов исследования). И, конечно, при наличии явного папиллярного новообразования в мочевом пузыре следует принимать во внимание пределы уринарной цитологии в выявлении LGUN.

Однако, если у цитолога есть сомнения, следует оценить индивидуальные риски больного, прибегнуть, где необходимо, к уточняющим методам диагностики и взять его под пристальный контроль. Важно иметь в виду, что, хотя большинство первичных и рецидивирующих опухолей мочевого пузыря распознаются цистоскопически, поражения передней стенки и шейки мочевого пузыря (в том числе CIS), BOMT, а также предстательной железы и уретры могут быть пропущены или неотличимы от доброкачественных состояний. Поэтому атипичная цитологическая картина (AUC), и особенно наличие HGUC или подозрение на нее (SHGUC), в отсутствие иных проявлений является сигналом для тщательного обследования и требует гистологической верификации. Из визуализирующих мето-

дов может оказаться полезной флюоресцентная цистоскопия, обладающая более высокой точностью, чем рутинный метод [92–94]. В отношении неуротелиальных первичных и вторичных ЗНО наиболее оптимально использовать мультидисциплинарный подход с учетом индивидуальных особенностей (варианта, стадии, клинической картины) в каждом случае.

Ориентироваться в TPS 2.0 и соответствующих рекомендациях по каждой категории клиницисту помогают обновленные данные по рискам РОНМ. Многочисленные исследования, проведенные после внедрения в цитологическую практику четких критериев диагностики, свидетельствуют о существенном сокращении доли неопределенных заключений (AUC) в лабораториях и, как следствие, уточнении значений РОНМ [35, 36, 95–99]. Для цитолога категория AUC особенно сложна и поэтому низко воспроизводима. Прежде чем дать подобное заключение, необходимо исключить неопухольевые процессы, вызывающие визуально сходную атипию в уротелиальных клетках. Доля этой категории в лаборатории в идеале должна составлять менее 10–15 %. Важно понимать, что необоснованное злоупотребление AUC (вместо NHGUC) ведет к излишним процедурам, а значит, к затратам и дополнительному стрессу для пациента.

К моменту выхода TPS 2.0 доля РОНМ для категории NHGUC после включения в нее LGUN выросла с 0–10 до 8–24 % ($15,7 \pm 7,8$ %), а для AUC – с 8–35 до 24–53 % ($38,5 \pm 14,3$ %). Для SHGUC и HGUC риски изменились незначительно и остались высокими: 76,2 ($\pm 17,2$ %) и 88,8 % ($\pm 12,7$ %) соответственно [34]. Внедрение TPS позволило также повысить общие диагностические показатели цитологического исследования: чувствительность составляет 40–84,7 %, специфичность – 73–100 %, положительное и отрицательное прогностические значения – 68–100 и 46–88,2 % соответственно [95, 96, 100, 101].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, цитологическое исследование мочи остается важным инструментом диагностики в руках опытного специалиста. Неоспоримые преимущества метода в виде его неинвазивности, высоких показателей диагностической точности при обнаружении УК высокой степени злокачественности, возможности проведения дополнительных методов исследования на цитологическом материале и, наконец, четкая структуризация категорий в TPS 2.0 помогают клиницисту обоснованно подходить к выбору той или иной тактики ведения пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. The cancer care in Russia in 2022. Ed. by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
3. Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606 Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B. et al. Practice guidelines for drug treatment of the bladder cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO* 2022;12(3s2): 589–606. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606
4. Bellmunt J., Orsola A., Maldonado X., Kataja V. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iiii40–8. DOI: 10.1093/annonc/mdu223
5. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtycz D.F. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer, 2016.
6. Yafi F.A., Brimo F., Steinberg J. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):66.e25–31. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.06.008
7. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Zippe C. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006;97(5):997–1001. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06036.x
8. van Rhijn B.W., van der Poel H.G., van der Kwast T.H. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47(6):736–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2005.03.014
9. DeMay R. The art & science of cytopathology. 2nd edn. Vol. 1. Chicago: American Society for Clinical Pathology Press, 2012. P. 437.
10. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R. et al. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol* 1998;22(12):1435–48. DOI: 10.1097/0000478-199812000-00001
11. Koss L.G. Bladder cancer from a perspective of 40 years. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16I:23–9. DOI: 10.1002/jcb.240501305
12. Spruck C.H., Ohneseit P.F., Gonzalez-Zulueta M. et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 1994;54(3):784–8.
13. Lopez-Beltran A., Cimadamore A., Montironi R., Cheng L. Molecular pathology of urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2021;113:67–83. DOI: 10.1016/j.humphath.2021.04.001
14. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507(7492):315–22. DOI: 10.1038/nature12965
15. Völlmer R.T. A review of outcomes for stage Ta bladder tumors. *Am J Clin Pathol* 2016;146(2):215–20. DOI: 10.1093/ajcp/aqw103
16. Kamoun A., de Reyniès A., Allory Y. et al. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2020;77(4):420–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.006
17. Raspollini M.R., Comperat E.M., Lopez-Beltran A. et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica* 2022;115(1):32–40. DOI: 10.32074/1591-951X-838
18. Humphrey P.A., Moch H., Cubilla A.L. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):106–19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028
19. Chandrasekar T., Erlich A., Zlotta A.R. Molecular characterization of bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2018;19(12):107. DOI: 10.1007/s11934-018-0853-5
20. Gui Y., Guo G., Huang Y. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43(9):875–8. DOI:10.1038/ng.907
21. Pietzak E.J., Bagrodia A., Cha E.K. et al. Next-generation sequencing of nonmuscle invasive bladder cancer reveals potential biomarkers and rational therapeutic targets. *Eur Urol* 2017;72(6):952–959. DOI:10.1016/j.eururo.2017.05.032
22. McKenney J.K. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology* 2019;74(1):68–76. DOI: 10.1111/his.13762
23. Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I., Rosenthal D.L. We'll always have Paris: The Paris System for reporting urinary cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2022;11(2):62–66. DOI: 10.1016/j.jasc.2021.12.003.
24. Zhang M.L., Guo A.X., VandenBussche C.J. Morphologists overestimate the nuclear-to-cytoplasmic ratio. *Cancer Cytopathol* 2016;124(9):669–77. DOI: 10.1002/cncy.21735
25. Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I., Rosenthal D.L. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer International Publishing, 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-88686-8
26. McIntire P.J., Snow J.T., Elsoukkary S.S. et al. Digital image analysis supports a nuclear-to-cytoplasmic ratio cutoff value below 0.7 for positive for high-grade urothelial carcinoma and suspicious for high-grade urothelial carcinoma in urine cytology specimens. *Cancer Cytopathol* 2019;127(2):120–4. DOI: 10.1002/cncy.22061.
27. Frost J.K. The cell in health and disease. An evaluation of cellular morphologic expression of biologic behavior. 2nd, revised edn. Karger, 1986.
28. Renshaw A.A. Subclassifying atypical urinary cytology specimens. *Cancer* 2000;90(4):222–9.
29. Murphy W.M., Soloway M.S., Jukkola A.F. et al. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 1984;53(7):1555–65. DOI: 10.1002/1097-0142(19840401)53:7<1555::aid-cncr2820530723>3.0.co;2-g.
30. 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;74(5):1621–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19940901)74:5<1621::aid-cncr2820740521>3.0.co;2-e.
31. Hughes J.H., Raab S.S., Cohen M.B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114 Suppl:S59–67. DOI: 10.1093/ppr/114.1.s59
32. Xin W., Raab S.S., Michael C.W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on Thin Prep. *Diagn Cytopathol* 2003;29(3):125–9. DOI: 10.1002/dc.10311
33. McCroskey Z., Kliethermes S., Bahar B. et al. Is a consistent cytologic diagnosis of low-grade urothelial carcinoma in instrumented urinary tract cytologic specimens possible? A comparison between cytomorphologic features of low-grade urothelial carcinoma and non-neoplastic changes shows extensive overlap, making a reliable diagnosis impossible. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4(2):90–7. DOI: 10.1016/j.jasc.2014.10.006
34. Barkan G.A., Wojcik E.M., Nayyar R. et al. The Paris System for reporting urinary cytology: the quest to develop a standardised terminology. *Adv Anat Pathol* 2016;23(4):193–201 DOI: 10.1097/PAP.0000000000000118
35. Stanzione N., Ahmed T., Fung P.C. et al. The continual impact of the Paris System on urine cytology, a 3-year experience. *Cytopathology* 2020;31(1):35–40. DOI: 10.1111/cyt.12777

36. Vallamreddy S.K.R., Begam K.V., Pratima J. Implementation of the Paris system versus institutional diagnosis in the performance of urinary cytology: a 5 years correlative study of 74 cases. *IP Arch Cytol Histopathol Res* 2019;4(3):193–8.
37. Hattori M., Nishimura Y., Toyonaga M. et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2012;40(9):798–803. DOI: 10.1002/dc.21645
38. Owens C.L., Ali S.Z. Atypical squamous cells in exfoliative urinary cytology: clinicopathologic correlates. *Diagn Cytopathol* 2005;33(6):394–8. DOI: 10.1002/dc.20344
39. Johansson S.L., Cohen S.M. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997;13(5):291–8. DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199709/10)13:5<291::aid-ssu2>3.0.co;2-8
40. Alane S., Alvarado-Cabrero I., Murugan P. et al. Update of the International Consultation on Urological Diseases on bladder cancer 2018: non-urothelial cancers of the urinary bladder. *World J Urol* 2019;37(1):107–14. DOI: 10.1007/s00345-018-2421-5.
41. Sojitra P., Venkataraman G., Masoom S. et al. Dysplastic squamous cells are frequently present in urine cytology specimens of patients with high-grade urothelial carcinoma. *Acta Cytol* 2012;56(4):408–12. DOI: 10.1159/000337644
42. Koss L.G., Hoda R.S. Koss's cytology of the urinary tract with histopathologic correlations. New York: Springer Press, 2012.
43. Shen S.S., Al-Ahmadie H.H., Mahfouz S.M. Squamous cell neoplasms. In: WHO classification of tumors of the urinary system and male genital organs. Ed. by Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2016. P. 108–110.
44. Bates A.W., Baithun S.I. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000;36(1):32–40. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2000.00797.x
45. Савостикова М.В., Федосеева Е.С. Цитоморфологическая и иммуноцитохимическая диагностика вторичных опухолевых поражений мочевого пузыря. *Новости клинической цитологии России* 2020;24(4):5–11. DOI: 10.24412/1562-4943-2020-4-0001
Savostikova M.V., Fedoseeva E.S. Cytomorphological and immunocytochemical diagnosis of secondary tumors of bladder. *Novosti klinicheskoy citologii Rossii = Russian News of Clinical Cytology* 2020;24(4):5–11. (In Russ.). DOI: 10.24412/1562-4943-2020-4-0001
46. Xiao G.Q., Chow J., Unger P.D. Metastatic tumors to the urinary bladder: clinic pathologic study of 11 cases. *Int J Surg Pathol* 2012;20(4):342–8. DOI: 10.1177/1066896911428736
47. Velcheti V., Govindan R. Metastatic cancer involving bladder: a review. *Can J Urol* 2007;14(1):3443–8.
48. Arbyn M., Verdoodt F., Snijders P.J. et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15(2):172–83. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70570-9
49. Rohner E., Rahangdale L., Sanusi B. et al. Test accuracy of human papillomavirus in urine for detection of cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Microbiol* 2020;58(3):e01443–19. DOI: 10.1128/JCM.01443-19
50. Gupta R., Paner G.P., Amin M.B. Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Adv Anat Pathol* 2008;15(3):127–39. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31817145a9
51. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
52. Roupêt M., Babjuk M., Compérat E. et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol* 2018;73(1):111–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
53. Margulis V., Shariat S.F., Matin S.F. et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the upper tract urothelial carcinoma collaboration. *Cancer* 2009;115(6):1224–33. DOI: 10.1002/cncr.24135
54. Commander C.W., Johnson D.C., Raynor M.C. et al. Detection of upper tract urothelial malignancies by computed tomography urography in patients referred for Hematuria at a large tertiary referral Center. *Urology* 2017;102:31–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.10.055
55. Xing J., Monaco S.E., Pantanowitz L. Utility of the Paris system for reporting urinary cytology in upper urinary tract specimens. *J Am Soc Cytopathol* 2018;7(6):311–7. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.07.006
56. Chan E., Balassanian R., Tabatabai Z.L. et al. Improved diagnostic precision of urine cytology by implementation of the Paris system and the use of cell blocks. *Cancer Cytopathol* 2018;126(9):809–16. DOI: 10.1002/cncy.22034
57. Dantey K., Pantanowitz L., Xing J. et al. Cell block preparation in urine cytology: examination of utility and workflow in an academic practice. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8(2):61–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.11.001
58. McIntire P.J., Elsoukary S.S., Robinson B.D. et al. High-grade urothelial carcinoma in urine cytology: different spaces – different faces, highlighting morphologic variance. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):36–40. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.08.001
59. VandenBussche C.J., Rosenthal D.L., Olson M.T. 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):174–80. DOI: 10.1002/cncy.21634
60. Rezaee N., Tabatabai Z.L., Olson M.T. Adequacy of voided urine specimens prepared by ThinPrep and evaluated using The Paris System for reporting urinary cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2017;6(4):155–61. DOI: 10.1016/j.jasc.2017.04.001
61. Xing J., Yan Q., Monaco S.E., Pantanowitz L. Determination of appropriate urine volume cutoff values for voided urine specimens to assess adequacy. *J Am Soc Cytopathol* 2019;8(2):89–94. DOI: 10.1016/j.jasc.2018.10.004
62. Renshaw A.A., Gould E.W. Evidence-based adequacy criteria for instrumented urine cytology using cytospin preparations. *Diagn Cytopathol* 2018;46(6):520–1. DOI: 10.1002/dc.23890
63. Bastacky S., Ibrahim S., Wilczynski S.P. et al. The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999;87(3):118–28. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990625)87:3<118::aid-cncr4>3.0.co;2-n
64. Layfeld L.J., Elsheikh T.M., Fili A. et al. Review of the state of the art and recommendations of the Papanicolaou Society of Cytopathology for urinary cytology procedures and reporting: the Papanicolaou Society of Cytopathology Practice Guidelines Task Force. *Diagn Cytopathol* 2004;30(1):24–30. DOI: 10.1002/dc.10401
65. Prather J., Arville B., Chatt G. et al. Evidence-based adequacy criteria for urinary bladder barbotage cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4(2):57–62. DOI: 10.1016/j.jasc.2014.09.206
66. Gill G.W. Cytopreparation: principles & practice. In: *Essentials in cytopathology*. Vol. 12. Ed. by Rosenthal D.L. New York: Springer, 2013.
67. Crabtree W.N., Murphy W.M. The value of ethanol as a fixative in urinary cytology. *Acta Cytol* 1980;24(5):452–5.
68. Савостикова М.В., Кудайбергенова А.Г., Федосеева Е.С. и др. Проект рекомендаций по цитоморфологической диагностике патологии уринарного тракта. *Онкопатология* 2019;2(1–2): 52–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-110-118
Savostikova M.V., Kudaybergenova A.G., Fedoseeva E.S. et al. The draft of references on cytomorphological diagnosis of the urinary tract pathology. *Onkopatologiya = Oncopathology* 2019;2(1–2):52–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-110-118
69. Kurtzy D.F.I., Wojcik E.M., Rosenthal D.L. Perceptions of Paris: an international survey in preparation for The Paris System for Reporting Urinary Cytology 2.0 (TPS 2.0). *J Am Soc Cytopathol* 2023;12(1):66–74. DOI: 10.1016/j.jasc.2022.09.002

70. Straccia P., Bizzarro T., Fadda G., Pierconti F. Comparison between cytospin and liquid-based cytology in urine specimens classified according to The Paris System for reporting urinary cytology. *Cancer Cytopathol* 2016;124(7):519–23. DOI: 10.1002/cncy.21709
71. Bennett W.L., Russell D.K., Evans S.K., Agrawal T. Cell blocks in urine cytopathology: do they add value to the diagnosis? A pilot study. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):47–55. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.08.003
72. Chang S.S., Boorjian S.A., Chou R. et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196(4):1021–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049
73. Soria F., Droller M.J., Lotan Y. et al. An up-to-date catalog of available urinary biomarkers for the surveillance of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2018;36(12):1981–95. DOI: 10.1007/s00345-018-2380-x
74. Hajdinjak T. UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing. *Urol Oncol* 2008;26(6):646–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.06.002
75. Bubendorf L., Piaton E. UroVysion® multiprobe FISH in the triage of equivocal urinary cytology cases. *Ann Pathol* 2012;32(6):e52–6, 438–43. DOI: 10.1016/j.annpat.2012.09.207
76. Vlajnic T., Gut A., Savic S. et al. The Paris System for reporting urinary cytology in daily practice with emphasis on ancillary testing by multiprobe FISH. *J Clin Pathol* 2020;73(2):90–5. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-206109
77. Kim P.H., Sukhu R., Cordon B.H. et al. Reflex fluorescence *in situ* hybridization assay for suspicious urinary cytology in patients with bladder cancer with negative surveillance cystoscopy. *BJU Int* 2014;114(3):354–9. DOI: 10.1111/bju.12516
78. Schlomer B.J., Ho R., Sagalowsky A. et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence *in situ* hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2010;183(1):62–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.157
79. Gruschwitz T., Gajda M., Enkelmann A. et al. FISH analysis of washing urine from the upper urinary tract for the detection of urothelial cancers. *Int Urol Nephrol* 2014;46(9):1769–74. DOI: 10.1007/s11255-014-0714-1
80. Xu C., Zeng Q., Hou J. et al. Utility of a modality combining FISH and cytology in upper tract urothelial carcinoma detection in voided urine samples of Chinese patients. *Urology* 2011;77(3):636–41. DOI: 10.1016/j.urology.2010.07.498
81. Sassa N., Iwata H., Kato M. et al. Diagnostic utility of UroVysion combined with conventional urinary cytology for urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Am J Clin Pathol* 2019;151(5):469–78. DOI: 10.1093/ajcp/aqy170
82. Gayed B.A., Seideman C., Lotan Y. Cost-effectiveness of fluorescence *in situ* hybridization in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2013;190(4):1181–6. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.117
83. Oliveira M.C.D., Caires H.R., Oliveira M.J. et al. Urinary biomarkers in bladder cancer: where do we stand and potential role of extracellular vesicles. *Cancers* 2020;12(6):1400. DOI: 10.3390/cancers12061400
84. Wolfs J.R.E., Hermans T.J.N., Koldewijn E.L., van de Kerkhof D. Novel urinary biomarkers ADXBLADDER and bladder EpiCheck for diagnostics of bladder cancer: A review. *Urol Oncol* 2021;39(3):161–170. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.014
85. Allison D.B., VandenBussche C.J. A review of urine ancillary tests in the era of the Paris system. *Acta Cytol* 2020;64(1–2):182–92. DOI: 10.1159/000499027
86. Sapre N., Anderson P.D., Costello A.J. et al. Gene-based urinary biomarkers for bladder cancer: an unfulfilled promise? *Urol Oncol* 2014;32(1):48e9–17. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.07.002
87. Tan W.S., Tan W.P., Tan M.Y. et al. Novel urinary biomarkers for the detection of bladder cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018;69:39–52. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.05.012
88. Robertson A.G., Kim J., Al-Ahmadie H. et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 2017;171(3):540–556.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.007
89. van Kessel K.E., Beukers W., Lurkin I. et al. Validation of a DNA methylation-mutation urine assay to select patients with hematuria for cystoscopy. *J Urol* 2017;197(3 Pt 1):590–595. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.118
90. Harris T., Sheel A., Zong Y. et al. Cytologically targeted next-generation sequencing: a synergy for diagnosing urothelial carcinoma. *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):94–102. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.10.001
91. Babjuk M., Burger M., Capoun O. et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol* 2022;81(1):75–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.010
92. Русаков И.Г., Теплов А.А., Ульянов Р.В., Филоненко Е.В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Biomedical Photonics* 2015;4(3):29–35. DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-3-29-35
93. Rusakov I.G., Teplov A.A., Ulianov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Biomedical Photonics* 2015;4(3):29–35. (In Russ.). DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-3-29-35
94. Lerner S.P., Goh A. Novel endoscopic diagnosis for bladder cancer. *Cancer* 2015;121(2):169–78. DOI: 10.1002/cncr.28905
95. Witjes J.A., Babjuk M., Gontero P. et al. Clinical and cost effectiveness of hexaminolevulinate-guided blue-light cystoscopy: evidence review and updated expert recommendations. *Eur Urol* 2014;66(5):863–71. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.06.037
96. Meilleroux J., Daniel G., Aziza J. et al. One year of experience using the Paris System for reporting urinary cytology. *Cancer Cytopathol* 2018;126(6):430–6. DOI: 10.1002/cncy.21999
97. Bakkar R., Mirocha J., Fan X. et al. Impact of the Paris system for reporting urine cytopathology on predictive values of the equivocal diagnostic categories and interobserver agreement. *Cytojournal* 2019;16:21. DOI: 10.4103/cytojournal.cytojournal_30_19
98. Vosoughi A., Ordobazari A., Lora Gonzalez M.A. et al. The Paris System “atypical urothelial cells” category: can the current criteria be improved? *J Am Soc Cytopathol* 2021;10(1):3–8. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.04.015
99. Redman R., Zalaznick H., Mazzaferri E.L. et al. The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 2006;16(1):55–60. DOI: 10.1089/thy.2006.16.55
100. VandenBussche C.J., Allison D.B., Gupta M. et al. A 20-year and 46,000-specimen journey to Paris reveals the influence of reporting systems and passive peer feedback on pathologist practice patterns. *Cancer Cytopathol* 2018;126(6):381–9. DOI: 10.1002/cncy.22006
101. de Paula R., Oliveira A., Nunes W. et al. Two-year study on the application of the Paris system for urinary cytology in a cancer centre. *Cytopathology* 2020;31(1):41–6. DOI: 10.1111/cyt.12780
102. Granados R., Duarte J.A., Corrales T. et al. Applying the Paris system for reporting urine cytology increases the rate of atypical urothelial cells in benign cases: a need for patient management recommendations. *Acta Cytol* 2017;61(1):71–6. DOI: 10.1159/000452092

Вклад авторов

Федосеева Е. С.: обзор публикаций по теме статьи, подбор иллюстраций, написание статьи;
Фурминская Е. Ю., Гриневич В. Н.: редактирование статьи.

Contribution of the authors

Fedoseeva E. S.: reviewing of publications of the article's theme, selection of illustrations, writing the article;
Furminskaya E. Yu., Grinevich V. N.: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Федосеева Е. С. / Fedoseeva E. S.: <https://orcid.org/0000-0003-0812-5601>

Фурминская Е. Ю. / Furminskaya E. Yu.: <https://orcid.org/0000-0003-3705-6094>

Гриневич В. Н. / Grinevich V. N.: <https://orcid.org/0000-0003-1908-2256>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.