

Цитоморфологическая классификация уринарной патологии. Парижская система 2016 г.

М.В. Савостикова, А.Г. Кудайбергенова, Е.С. Федосеева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Марина Владимировна Савостикова savostikovamv@yandex.ru

В работе представлена Парижская система оценки уринарной цитопатологии, разработанная совместными усилиями цитологов, патологов и урологов в апреле 2016 г. Показаны 7 принятых категорий цитологических заключений, риск выявления злокачественной опухоли и рекомендуемая тактика ведения пациентов при уринарной патологии.

Ключевые слова: онкоурология, цитология, моча, уротелиальный рак

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-110-118

The cytomorphologic classification of urinary pathology. The Paris System, 2016

M.V. Savostikova, A.G. Kudaybergenova, E.S. Fedoseeva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The paper presents the Paris System for Reporting Urinary Cytology developed by the joint efforts of cytologists, pathologists and urologists in April 2016. We describe 7 accepted categories of cytological diagnoses, the risk of malignancy and recommended clinical management of patients with urinary pathology.

Key words: oncurology, cytology, urine, urothelial carcinoma

По данным М.И. Давыдова и Е.М. Аксель, в России в 2012 г. зарегистрировано 14 212 вновь выявленных больных раком мочевого пузыря. С 2007 по 2012 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 6,8 % у мужчин и 18,2 % у женщин [1]. Американское онкологическое общество в 2015 г. предсказывало около 74 тыс. новых случаев заболевания уротелиальным раком и связанных с ним около 1600 летальных исходов. Из всех диагностируемых случаев этого заболевания лишь около половины обнаруживают при цитологическом исследовании.

Поскольку цитология мочи представляет весь мочевого тракт, в теории данное исследование должно быть лучшим индикатором присутствия уротелиальной атипии, чем биопсия. Однако критерии оценки ответа опухоли на лечение, подобно тем, которые разработаны для рака молочной железы или рака шейки матки, отсутствуют. Также не существует единой терминологии, которая бы позволила описывать те или иные изменения, обнаруженные в цитологическом мазке осадка мочи, а попытки «привязать» цитологические изменения к существующей гистологической классификации опухолей мочевого пузыря, по сути, являются схоластикой. В связи с этим в 2014 г. в г. Париже на Международном совещании по уро-

логическим заболеваниям (International Consultation on Urological Diseases, ICUD) совместно с Европейской ассоциацией урологов (European Association of Urology, EAU) было рекомендовано прямое внедрение в практику патологоанатомов и цитопатологов исследований уринарных цитологических мазков, как в целях скрининга пациентов с карциномой мочевого пузыря, так и для мониторинга данного заболевания [2].

Для выполнения рекомендаций ICUD были разработаны специфические подходы, терминология и номенклатура для инкорпорации цитологических изменений в структуру морфологического диагноза. Совместные исследования морфологов и клинических специалистов определили весомую роль цитологического исследования мочи в выявлении карцином высокой степени злокачественности (ВСЗ) как возникающих *de novo*, так и находящихся под наблюдением. Одним из главных достоинств цитологического метода является неинвазивность процедуры получения материала, при этом чувствительность цитологической диагностики в отношении уротелиальных карцином ВСЗ варьирует от 80 до 90 %, специфичность — от 90 до 99 %. В настоящее время узкоспециализированные цитоморфологи в области урологии признают нецелесообразность определения всех гистологических типов уротелиальных опу-

Таблица 1. Категории цитологических заключений при уринарной патологии (Парижская система)

Table 1. Categories of cytological findings in case of urinary pathology (Paris system)

Категория Category	Характеристика Characteristic
I	Недиагностический/неадекватный материал Unsatisfactory/non diagnostic
II	Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC) Cytoqram negative for high grade urothelial carcinoma (NHGUC)
III	Атипичные уротелиальные клетки (AUC) Atypical urothelial cells (AUC)
IV	Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC) Suspicious for high grade urothelial carcinoma (SHGUC)
V	Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC) Low grade urothelial carcinoma (LGUC)
VI	Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) High grade urothelial carcinoma (HGUC)
VII	Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные Other type of cancer, primary and secondary

холей. Поэтому для выработки нового подхода в интерпретации цитологических образцов мочи была разработана классификация, аналогичная системе Бетесда, принятой для оценки цервикальной патологии или патологии щитовидной железы. Было представлено 7 категорий заключений (табл. 1) [3].

Недиагностический/неадекватный материал

Эта категория выделена для цитопрепаратов, оценить клеточный состав которых не представляется возможным, т. е. либо полностью бесклеточных, либо в случае, когда уротелиальные клетки затенены эритроцитами, нейтрофилами или лубрикантом, что бывает при нарушении технологий приготовления мазков. Также материал может быть расценен как недиагностический при наличии лизированных клеток в препарате, что чаще всего наблюдается при неправильном хранении мочи (более 4 ч при комнатной температуре) или в первой утренней порции (рис. 1). Для получения адекватного материала рекомендуется применять методы максимальной концентрации клеток мочи и использовать жидкостные технологии. Осадок мочи необходимо исследовать трижды.

Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC)

Данная категория означает, что препарат состоит из доброкачественных уротелиальных клеток и полностью отсутствуют подозрения на то, что эти клетки принадлежат карциноме ВСЗ. Эта категория не исключает наличие уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности (НСЗ) (рис. 2), так как цитоморфо-

логия данного заболевания сходна с морфологией нормальных уротелиальных клеток. Клинические подходы к наблюдению и ведению пациентов с таким диагнозом являются предметом дальнейших исследований.

Морфологические критерии данной категории включают:

- доброкачественные уротелиальные и другие эпителиальные клетки;
 - реактивные уротелиальные клетки;
 - полиомавирусные цитопатические эффекты;
- некоторые исследователи отмечают, что обнаружение десоу-клеток не исключает наличия клеток уротели-

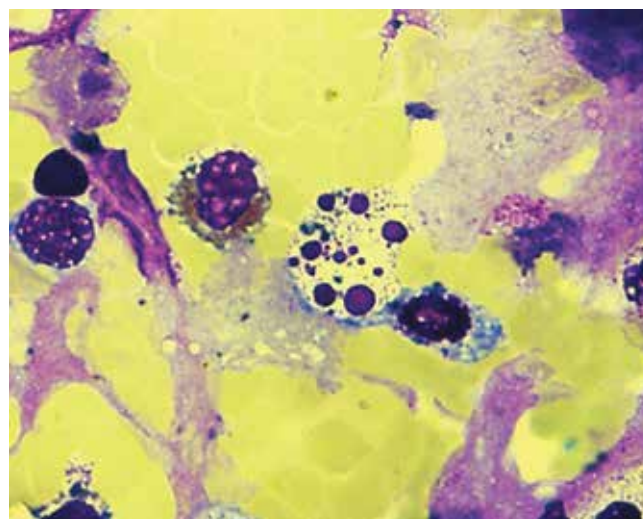


Рис. 1. Неадекватный материал: полуразрушенные, лизированные клетки в моче, ×400

Fig. 1. Inadequate material: half-destroyed lysed cells in the urine, ×400

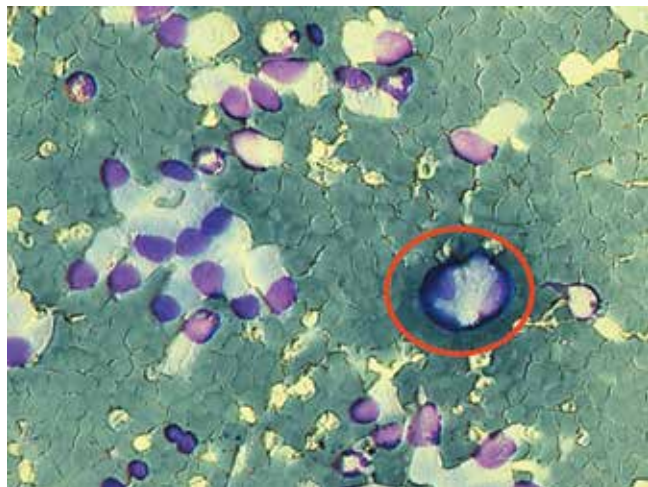


Рис. 2. Смыв с мочевого пузыря: клетки уротелия и единичное небольшое скопление клеток рака низкой степени злокачественности, $\times 200$
Fig. 2. Bladder lavage with urothelial cells, and a single small cluster of low-grade cancer cells, $\times 200$

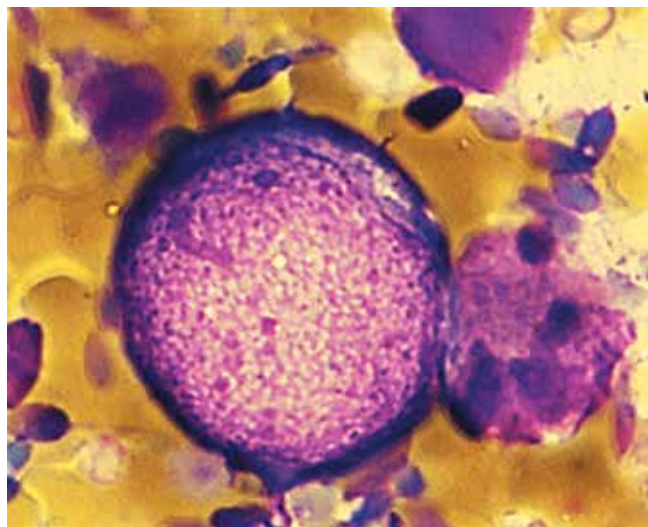


Рис. 3. Свободно выпущенная моча: decoy-клетки являются признаком манифестации полиомавируса, $\times 1000$
Fig. 3. Free released urine: decoy-cells are sign of polyomavirus manifestation, $\times 1000$

альной карциномы — описаны единичные случаи одновременного их присутствия в препарате (рис. 3) [4, 5];

- доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты (рис. 4);
- посттерапевтические эффекты (изменения на фоне иммунотерапии, лучевой терапии, химиотерапии, элементы гранулемы, многоядерные гигантские клетки);
- изменения, связанные с уролитиазом.

Атипичные уротелиальные клетки (AUC)

Данная категория наиболее противоречива для клиницистов и морфологов. В настоящее время нет

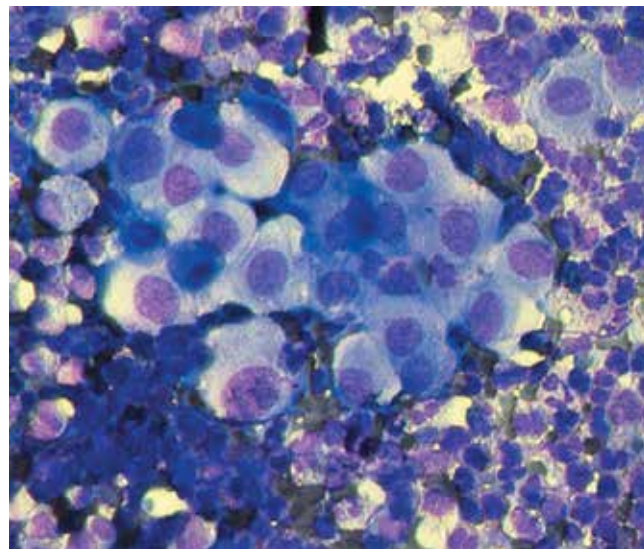


Рис. 4. Свободно выпущенная моча: доброкачественные уротелиальные тканевые фрагменты, $\times 400$
Fig. 4. Free released urine: benign urothelial tissue fragments, $\times 400$

четкого определения атипии. Это трудно распознаваемая категория с высокой частотой разногласий в диапазоне 2–30 %. Целью выделения этой группы является идентификация пациентов с высоким риском развития рака ВСЗ. В нее не входят атипические изменения при реактивных или дегенеративных изменениях, а также при уролитиазе. Важно понимать, что при использовании этой категории цитологом возникают трудности в интерпретации препарата, что требует более тщательного клинического наблюдения. Кроме этого, у пациентов с уротелиальной карциномой ВСЗ в анамнезе и отсутствием клинических признаков опухоли возможно наличие недиагностированной опухоли в верхних отделах уринарного тракта. Для таких больных обнаружение в цитопрепаратах клеток карциномы ВСЗ означает высокую вероятность клинического выявления опухоли.

Зачастую урологи игнорируют цитологический диагноз АУС (рис. 5). При этом риск выявления карциномы ВСЗ при гистологическом анализе биопсийного материала после цитологического заключения АУС составляет 8,3–37,5 % и может зависеть от временного интервала между 2 исследованиями. У пациентов с цитологическим диагнозом АУС при дальнейшем обследовании выявляются различные доброкачественные (уролитиаз, цистит, доброкачественная гипертрофия предстательной железы, заболевания почек, сахарный диабет, инвертированная папиллома, гиперплазия, нефрогенная аденома, перенесенные трансуретральная резекция, катетеризация, инструментальные вмешательства, внутрипузырная химиотерапия, иммунотерапия БЦЖ, облучение и т. д.) и злокачественные (карциномы НСЗ и ВСЗ) процессы. Поскольку главная задача цитоло-

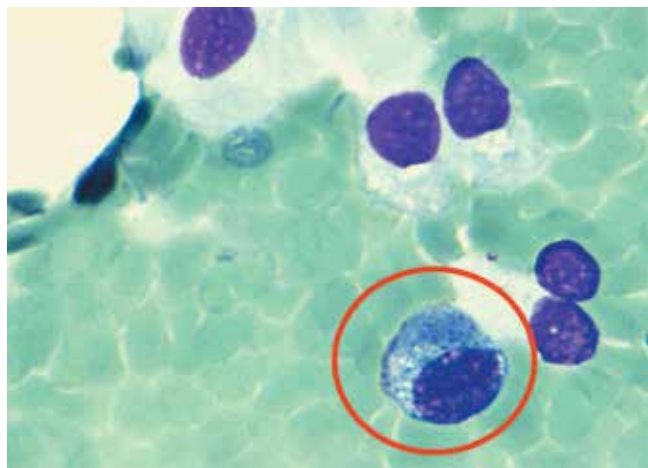


Рис. 5. Свободно выпущенная моча: среди обилия эритроцитов, клеток реактивного уротелия определяется единичная атипичная уротелиальная клетка (AUC), $\times 400$

Fig. 5. Free released urine: single atypical urothelial cells (AUC) among abundance of red blood cells, reactive urothelial cells, $\times 400$

гической диагностики — выявление карциномы ВСЗ, заключение об атипии неприемлемо в отношении таких доброкачественных состояний, как реактивные зонтичные клетки, изменения, связанные с полиома-вирусом или другими вирусами, гранулемы, уrolити-аз [6]. Таким образом, часть заключений об атипичных клетках рассматривается в категории доброкачественных неопухолевых изменений (NHGUC), однако у небольшой части пациентов с AUC при дальнейшем обследовании выявляется рак ВСЗ, что требует пересмотра клинической тактики ведения таких больных (табл. 2).

Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC/AUC-H)

Данная категория означает, что цитопатолог видит единичные клетки с характерными для уротелиальной карциномы ВСЗ признаками, но их количество или дегенеративные и дистрофические изменения не позволяют утвердительно диагностировать рак ВСЗ (рис. 6).

На сегодняшний день недостаточно данных, позволяющих определить четкие морфологические критерии данной категории [7–10]. По результатам 4 крупных исследований в этой области, частота встречаемости диагноза SHGUC или его аналога AUC-H варьирует от 2 до 6 % (в среднем 3,2 %). Риск обнаружения карциномы ВСЗ при последующем гистологическом исследовании оценивается в 37,8–95,0 % и зависит от временного интервала между 2 исследованиями. Так, например, если оценивать данные исследования в промежутке не более 6 мес, то прогностическая значимость цитологического анализа составляет 37,8–79,0 %, в то время как сопоставление SHGUC/AUC-H с гистологией без временных

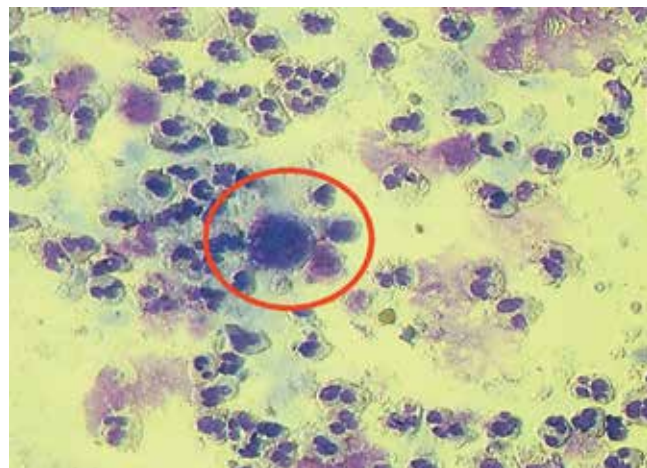


Рис. 6. Свободно выпущенная моча: среди лейкоцитов единичная атипичная уротелиальная клетка. Нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (SHGUC/AUC-H), $\times 200$

Fig. 6. Free released urine: single atypical urothelial cell among white blood cells. High-grade urothelial carcinoma can not be excluded (SHGUC/AUC-H), $\times 200$

ограничений повышает риск обнаружения рака ВСЗ до 80–95 %. Цитологическое заключение SHGUC/AUC-H требует тщательного клинического наблюдения с цисто-/уретероскопией и биопсией (см. табл. 2).

Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC)

Парадокс уринарной цитологии состоит в том, что плеоморфные клетки с увеличенными гиперхромными ядрами, выраженными ядрышками могут быть доброкачественными, в то время как практически нормально выглядящие мономорфные клетки с обычными ядрами — злокачественными. Атипия в клетках уротелиальной карциномы НСЗ практически отсутствует, что делает эту категорию трудной для цитологической диагностики. Диагноз может быть достоверно установлен только при гистологическом исследовании, когда в биоптате обнаруживается хорошо определяемый фиброваскулярный сосочек с четкими капиллярами внутри. В цитологических препаратах мочи и смывов с мочевого пузыря эта находка определяется крайне редко — менее чем в 1 % наблюдений. Многие авторы предпринимали попытки определить цитологические критерии рака НСЗ: увеличенные и эксцентрично расположенные ядра, увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, слабо базофильная цитоплазма, неровный контур ядерной мембраны, более гранулярный хроматин, относительно увеличенное ядерно-цитоплазматическое соотношение, гомогенная цитоплазма, наличие объемных 3D-кластеров. Однако чувствительность цитологической диагностики невысока — 45–85 % [11–15]. Так, по данным одного из авторов Парижской системы уринарной цитопатологии Е. М. Wojjes, чувствительность цитологической диаг-

Таблица 2. Категории цитологических заключений, вероятность наличия злокачественной опухоли и рекомендуемая тактика ведения пациентов**Table 2.** Categories of cytological findings, probability of the presence of malignant tumors and recommended tactics of patient management

Категория Category	Вероятность выявления злокачественной опухоли, % The likelihood of malignant tumor detection, %	Рекомендуемая тактика ведения пациентов Recommended tactics of patient management
Недиагностический/неадекватный материал Unsatisfactory/non diagnostic	0–10	Повторная цитология, цистоскопия через 3 мес при нарастании клинических симптомов Repeated cytology, cystoscopy in 3 months in case of increase in clinical symptoms
Цитограмма, негативная по уротелиальной карциноме высокой степени злокачественности (NHGUC) Cytoqram negative for high grade urothelial carcinoma (NHGUC)	0–10	Клиническое наблюдение по необходимости Clinical follow-up if necessary
Атипичные уротелиальные клетки (AUC) Atypical urothelial cells (AUC)	8–35	Клиническое наблюдение по необходимости, применение дополнительных тестов Clinical follow-up if necessary, the use of additional tests
Подозрение на наличие уротелиальной карциномы высокой степени злокачественности (SHGUC) Suspicious for high grade urothelial carcinoma (SHGUC)	50–90	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия Closer clinical examination, cystoscopy, biopsy
Уротелиальная карцинома низкой степени злокачественности (LGUC) Low grade urothelial carcinoma (LGUC)	Около 10 About 10	Биопсия для точной оценки степени злокачественности и стадирования опухоли Biopsy for accurate assessment of the degree of malignancy and tumor staging
Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC) High grade urothelial carcinoma (HGUC)	Более 90 Over 90	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли Closer clinical examination, cystoscopy, biopsy, tumor staging
Другие опухоли, первичные и вторичные Other type of cancer, primary and secondary	Более 90 Over 90	Более пристальное клиническое исследование, цистоскопия, биопсия, стадирование опухоли Closer clinical examination, cystoscopy, biopsy, tumor staging

ности в отношении карциномы НСЗ составила всего лишь 21–53 % [3]. Иногда препарат может быть клеточным и состоять из мономорфных, преимущественно разрозненных клеток, без выраженных признаков атипии (рис. 7). В таких случаях можно высказать подозрение на наличие рака НСЗ. При цистоскопии эти опухоли хорошо визуализируются.

В целом результаты цитологии мочи рекомендуются сравнивать с данными цистоскопии мочевого пузыря, особенно при диагнозе уротелиального рака НСЗ. С учетом трудностей, с которыми сталкивается цитолог в выявлении поражений с низким потенциалом злокачественности, рационально использовать дополнительные исследования и методы обработки материала (например, cell block) [16].

Уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности (HGUC)

Цитологически уротелиальная карцинома ВСЗ — самая узнаваемая патология уринарного тракта.

Данная категория означает, что в препарате представлены опухолевые клетки, полностью удовлетворяющие критериям, характерным для карциномы ВСЗ (рис. 8). Цитопатолог отмечает в цитограмме осадка мочи высокую клеточность препарата, наличие скоплений атипичных клеток, также могут быть выявлены признаки плоскоклеточной и железистой дифференцировки.

Положительная предсказательная значимость и специфичность уринарной цитологии в отношении рака ВСЗ велики. По данным разных авторов, специфичность оценивается в диапазоне от 78 до 100 % (большинство исследователей докладывают о специфичности > 90 %) [8, 10, 17–20]. Следует отметить, что в некоторых работах подозрение на злокачественность приравнивалось к наличию злокачественного новообразования. Сопоставление результатов цитологического исследования с последующим гистологическим приводит к тому, что некоторые истинно положительные цитологические заключения переходят

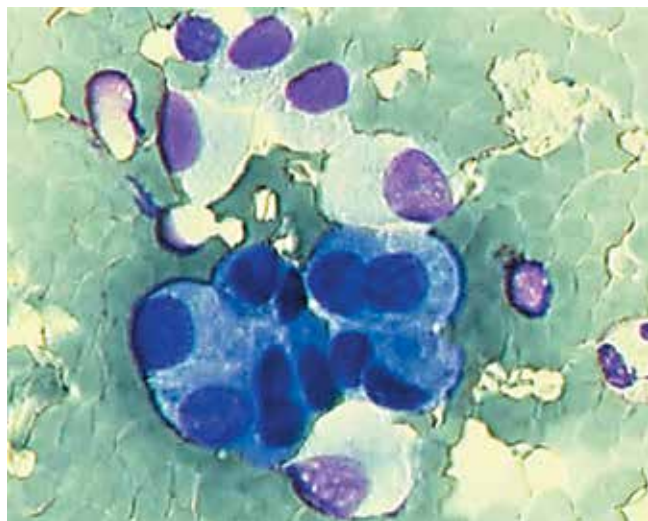


Рис. 7. Смыв с мочевого пузыря: обильные эритроциты, клетки уротелия и единичное небольшое скопление клеток рака низкой степени злокачественности, $\times 400$

Fig. 7. Bladder lavage: abundant red blood cells, urothelial cells, and single small cluster of low-grade cancer cells, $\times 400$

в разряд ложноположительных. Тем не менее хорошо известны случаи «скрытых» уротелиальных раков, клинически не проявляющих себя продолжительное время, обнаруживаемые при более длительном и тщательном наблюдении, о которых «предупреждает» цитологическое заключение. Поэтому во избежание недооценки предсказательной значимости и специфичности уринарной цитологии заключение HGUC следует расценивать как сигнал к цистоскопии с биопсией любого поражения, подозрительного в отношении интраэпителиальной карциномы, и при необходимости — к исследованию верхних отделов мочевыводящего тракта. Подобное цитологическое заключение требует выпол-

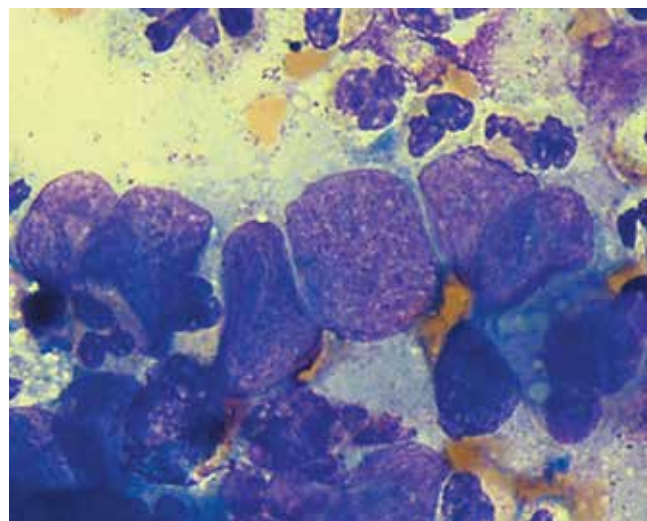


Рис. 9. Свободно выпущенная моча: мелкоклеточный рак мочевого пузыря, $\times 400$

Fig. 9. Free released urine: small cell bladder cancer, $\times 400$

нения биопсии для определения глубины инвазии опухоли (см. табл. 2).

Другие злокачественные опухоли, первичные и вторичные

К первичным злокачественным новообразованиям в первую очередь относят плоскоклеточный рак (ПКР), аденокарциному, мелкоклеточный рак (рис. 9).

ПКР — 2-я по частоте встречаемости злокачественная опухоль уринарного тракта (2–5 %), составляющая 10–20 % всех мышечно-инвазивных злокачественных новообразований мочевого пузыря [21]. Развитие ПКР в мочевом пузыре ассоциируют с шистосомозом (*Shisto-*

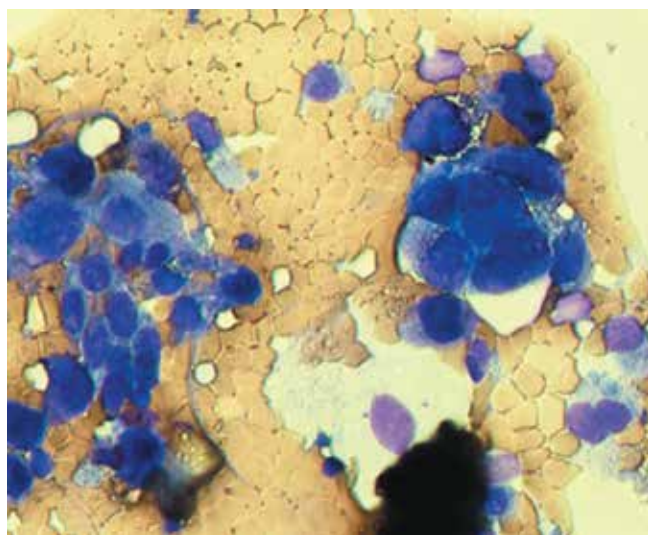
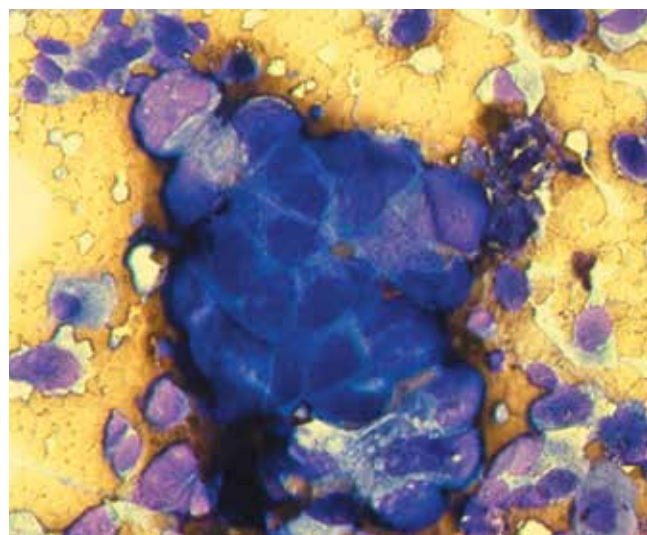


Рис. 8. Свободно выпущенная моча: уротелиальная карцинома высокой степени злокачественности, $\times 400$

Fig. 8. Free released urine: high-grade urothelial carcinoma, $\times 400$



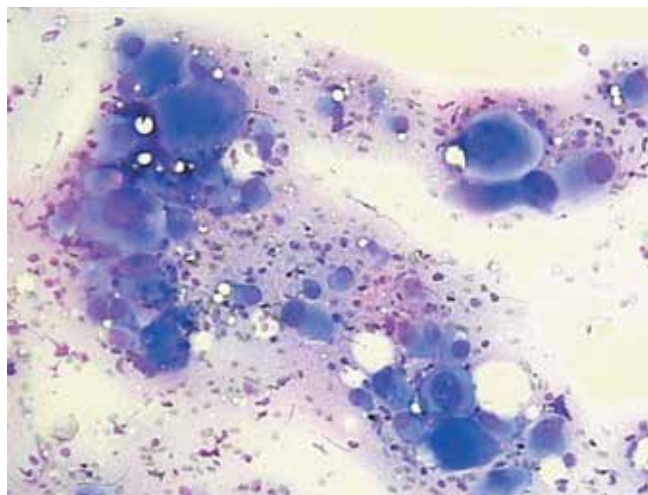


Рис. 10. Свободно выпущенная моча: метастаз меланомы в мочевой пузырь, $\times 200$
Fig. 10. Free released urine: melanoma metastases to the bladder, $\times 200$

soma hematobium). В эндемичных регионах шистосома-ассоциированный ПКР составляет 25–30 % злокачественных новообразований мочевого пузыря. Высоко- и умеренно дифференцированные карциномы имеют характерную цитоморфологическую картину и хорошо диагностируются в цитологических препаратах, а неороговевающий ПКР требует дифференциации с уротелиальным раком ВСЗ и низкодифференцированной аденокарциномой [21, 22].

Аденокарцинома мочевого пузыря — 3-е по распространенности первичное злокачественное новообразование уринарного тракта (0,5–2,5 %) — является очень редким заболеванием и составляет менее 2 % случаев всего рака мочевого пузыря [21, 23–26]. Первичные аденокарциномы обнаруживают реже, чем метастатические [27].

В мочевом пузыре развиваются 2 типа нейроэндокринных опухолей: высокодифференцированные опухоли (типа карциноидов) и нейроэндокринные карциномы. Оба варианта могут вовлекать почки, предстательную железу и мочевой пузырь, морфологически и иммуногистохимически сходны с аналогичными опухолями легких и желудочно-кишечного тракта. Крупноклеточный и мелкоклеточный рак составляют менее 1 % злокачественных новообразований этой локализации; последний встречается чаще [28].

Первичные неэпителиальные опухоли. Неуротелиальные опухоли мочевого пузыря составляют менее 5 % всех опухолей данной локализации. Цитологически они выявляются редко [29, 30] и обнаруживаются, как правило, на запущенной стадии. Имеют агрессивное клиническое течение и низкую общую выживаемость [31].

К саркомам, которые наиболее часто встречаются в мочевом пузыре, относятся лейомиосаркома, ангиосаркома, рабдомиосаркома, неклассифицированная саркома.



Рис. 11. Свободно выпущенная моча: инвазия колоректального рака в мочевой пузырь, $\times 1000$
Fig. 11. Free released urine: colorectal cancer invasion in the bladder, $\times 1000$

Они отличаются очень агрессивным клиническим течением с выраженной гематурией. Цитологически в отношении сарком настораживают веретеновидные клетки, однако по образцам мочи зачастую сложно поставить точный морфологический диагноз и требуется проведение иммуноцитохимического или иммуногистохимического исследования на более полном материале [32].

К гемобластозам, которые встречаются в мочевом пузыре, относятся лимфомы и плазмоцитомы (множественные миеломы) [33, 34]. Их следует дифференцировать с лимфомоподобной и плазмоцитоидной уротелиальной карциномой. Для этого выполняют проточную цитометрию, биопсию и иммуногистохимическое исследование.

Первичная **меланома** в мочевом пузыре встречается крайне редко, чаще это метастатическое поражение. Клинически она может сопровождаться меланурией и меланозом [35] и имеет типичные цитологические характеристики (рис. 10).

Метастазы в мочевой пузырь редки, их следует дифференцировать с первичными неуротелиальными опухолями мочевого пузыря [36]. Чаще всего встречаются метастазы меланомы, рака желудка, молочной железы, почки и легкого. Вторичные злокачественные опухоли составляют менее 10 % опухолей мочевого пузыря, большая часть из которых это прямая инвазия из предстательной железы, шейки матки, тела матки или кишечного тракта (рис. 11).

Морфологически отличить неуротелиальную или метастатическую опухоль от уротелиальной карциномы бывает крайне трудно (описаны немногочисленные подобные случаи), а подчас невозможно. Одной из причин этого может быть низкая дифференцировка опухоли. В таких случаях часто требуется хирургическое иссечение образования для постановки уверенного диагноза.

Выводы

Цитологическое исследование при уринарной патологии остается значимым методом диагностики, позволяющим выработать оптимальную тактику ведения больных с уротелиальным раком. Неинвазивность процедуры получения материала, а также возможность мониторингирования пациентов с онкологическим анам-

незом дают цитологическому методу неоспоримые преимущества. Даже при относительно невысокой диагностической чувствительности практически 100 % специфичность цитологического исследования при диагностике и мониторингировании уротелиальной карциномы ВСЗ исключает наличие данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Eds. by: M.I. Davydov, E.M. Aksel'. Moscow: Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Amin M.B., Smith S.C., Reuter V.E. et al. Update for the practicing pathologist: the International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol* 2014;28(5):1–19. PMID: 25412849. PMCID: PMC5009623. DOI: 10.1038/modpathol.2014.158.
3. Rosenthal D.L., Wojcik E.M., Kurtycz D.F.I. The Paris System for reporting urinary cytology. Springer, 2016.
4. Galed-Placed L., Valbuena-Ruvira L. Decoy cells and malignant cells coexisting in the urine from a transplant recipient with BK virus nephropathy and bladder adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011;39(12):933–7. PMID: 22081531. DOI: 10.1002/dc.21579.
5. Geetha D., Tong B.C., Racusen L. et al. Bladder carcinoma in a transplant recipient: evidence to implicate the BK human polyomavirus as a causal transforming agent. *Transplantation* 2002;73(12):1933–6. PMID: 12131691.
6. Wojcik E.M. What should not be reported as atypia in urine cytology. *J Am Soc Cytopathol* 2015;4:30–6.
7. Piaton E., Decaussin-Petrucci M., Mege-Lechevallier F. et al. 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). *Cytopathology* 2014;25:27–38.
8. Sternberg I., Rona R., Olsfanger S. et al. The clinical significance of class III (suspicious) urine cytology. *Cytopathology* 2011;22(5):329–33. PMID: 21114557. DOI: 10.1111/j.1365-2303.2010.00827.x.
9. Vanden Bussche C.J., Sathiyamoorthy S., Owens C.L. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol* 2013;121(1):21–8. PMID: 23192913. DOI: 10.1002/cncy.21254.
10. Ton Nu T.N., Kassouf W., Ahmadi-Kaliji B. et al. The value of the “suspicious for urothelial carcinoma” cytology category: a correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol* 2014;122(11):796–803. PMID: 24909774. DOI: 10.1002/cncy.21449.
11. 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. PMID: 6697294.
12. 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. PMID: 8062194.
13. Hughes J.H., Raab S.S., Cohen M.B. The cytologic diagnosis of low-grade transitional cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114:59–67. PMID: 11996171.
14. Xin W., Raab S.S., Michael C.W. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2003;29(3):125–9. PMID: 12951678. DOI: 10.1002/dc.10311.
15. Mai K.T., Ball C.G., Kos Z. et al. Three-dimensional cell groups with disordered nuclei and cellular discohesion (3DDD) are associated with high sensitivity and specificity for cystoscopic urine cytopathological diagnosis of low-grade urothelial neoplasia. *Diagn Cytopathol* 2014;42(7):555–63. PMID: 24273035. DOI: 10.1002/dc.23069.
16. Nathan N.A., Narayan E., Smith M.M., Horn M.J. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;114(4):599–606. PMID: 11026107. DOI: 10.1309/G035-P2MM-D1TM-T5QE.
17. Reid M.D., Osunkoya A.O., Siddiqui M.T., Looney S.W. Accuracy of grading of urothelial carcinoma on urine cytology: an analysis of in terobserver and intraobserver agreement. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(9):882–91. PMID: 23119105. PMCID: PMC3484494.
18. Raab S.S., Grzybicki D.M., Vrbin C.M., Geisinger K.R. Urine cytology discrepancies: frequency, causes, and outcomes. *Am J Clin Pathol* 2007;127(6):946–53. PMID: 17509992. DOI: 10.1309/XUVXFXMFPL7TELCE.
19. Rosenthal D.L., Vandenbussche C.J., Burroughs F.H. et al. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: part I—creating the template. *Cancer Cytopathol* 2013;121(1):15–20. PMID: 23192944. DOI: 10.1002/cncy.21255.
20. Ubago J.M., Mehta V., Wojcik E.M., Barkan G.A. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol* 2013;121(7):387–91. PMID: 23536358. DOI: 10.1002/cncy.21278.
21. Koss L.G., Hoda R.S. Koss's cytology of the urinary tract with histopathology correlations. New York: Springer Press, 2012.
22. Hoda R.S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: 3 morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol* 2007;35(10):621–34. PMID: 17854077. DOI: 10.1002/dc.20698.
23. Khaled H. Schistosomiasis and cancer in Egypt review. *J Adv Res* 2013;4(5):461–6. PMID: 25685453. PMCID: PMC4293882. DOI: 10.1016/j.jare.2013.06.007.
24. Hattori M., Nishimura Y., Toyonaga M. et al. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 2012;40(9):798–803. PMID: 21309015. DOI: 10.1002/dc.21645.
25. Gulmann C., Paner G.P., Parakh R.S. et al. Immunohistochemical profile to distinguish urothelial from squamous differentiation in carcinomas of urothelial tract. *Hum Pathol* 2013;44(2):164–72. PMID: 22995333. DOI: 10.1016/j.humpath.2012.05.018.
26. Zhong M., Gersbach E., Rohan S.M., Yang X.J. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: differential diagnosis and clinical relevance. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(3):371–81. PMID: 23451748. DOI: 10.5858/arpa.2012-0076-RA.
27. Bardales R.H., Pitman M.B., Stanley M.W. et al. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. *Cancer* 1998;84(6):335–43. PMID: 9915134.
28. Ciesla M.C., Guidos B.J., Selvaggi S.M. Cytomorphology of small-cell

- (neuroendocrine) carcinoma on Thin Prep cytology as compared to conventional smears. *Diagn Cytopathol* 2001;24(1):46–52. PMID: 11135469.
29. Dahm P., Gschwend J.E. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* 2003;44(6):672–81. PMID: 14644119.
30. Chalasani V., Chin J.L., Izawa J.I. Histologic variants of urothelial bladder cancer and nonurothelial histology in bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2009;3(6 Suppl 4):193–8. PMID: 20019984. PMCID: PMC2792446.
31. Abol-Enein H., Kava B.R., Carmack A.J. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69(1 Suppl): 93–104.
32. Westfall D.E., Folpe A.L., Paner G.P. et al. Utility of a comprehensive immunohistochemical panel in the differential diagnosis of spindle cell lesions of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2009;33(1):99–105. PMID: 18941404. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318180c899.
33. Cheson B.D., Schumann J.L., Schumann G.B. Urinary cytodiagnostic abnormalities in 50 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1984;54(9):1914–9. PMID: 6478425.
34. Jimenez-Hernandez M., Lopez-Guillermo A., Cobo F. et al. Bladder involvement of diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by a cytological study of the urine. *Leuk Lymphoma* 2002;43(1):187–9. PMID: 11908726. DOI: 10.1080/10428190210201.
35. Khalbuss W.E., Hossain M., Elhosseiny A. Primary malignant melanoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology: a case report. *Acta Cytol* 2001;45(4):631–5. PMID: 11480732.
36. 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. PMID: 22134629. DOI: 10.1177/1066896911428736.