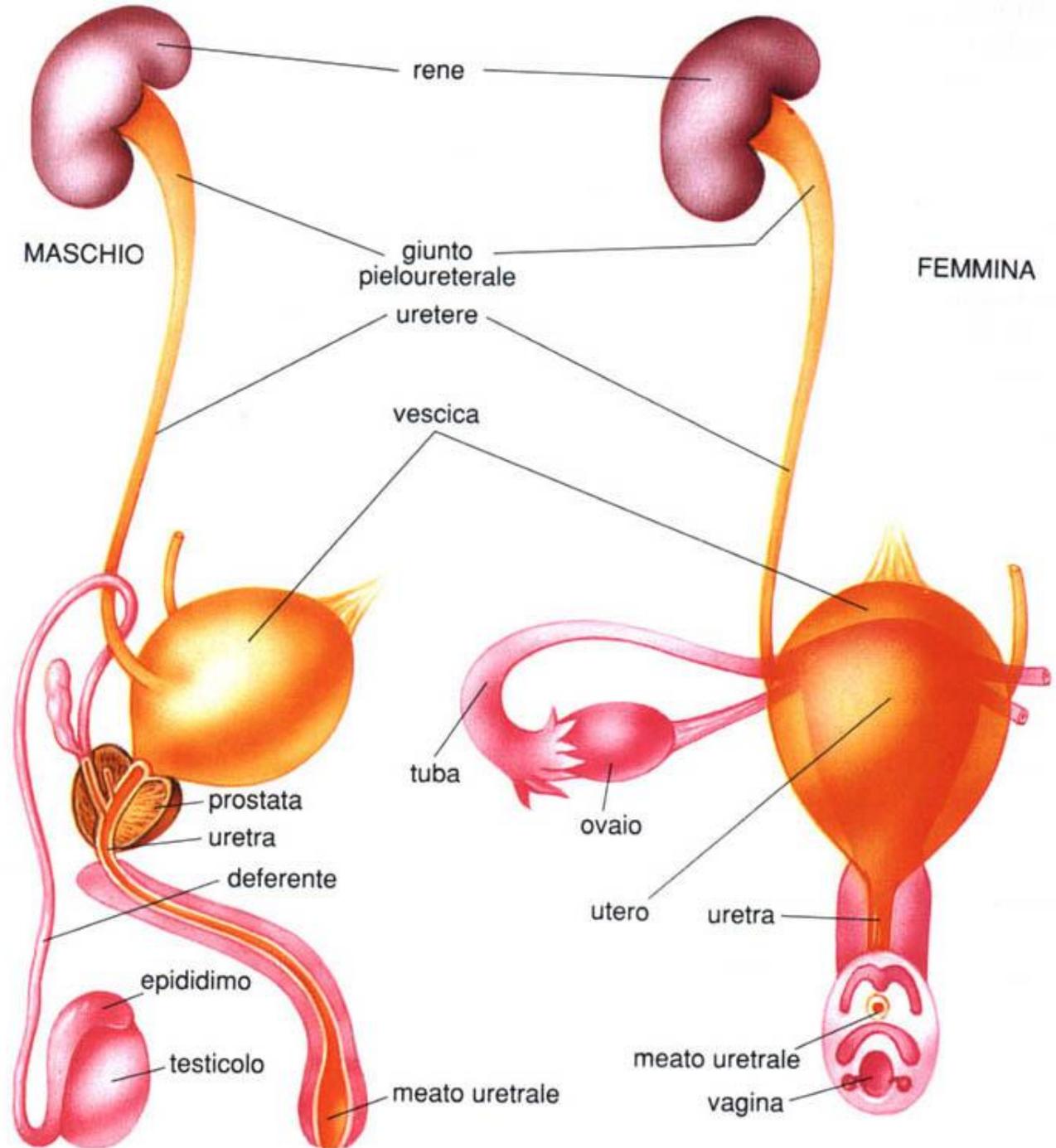


ESAME URINE

INDAGINE FISICO- CHIMICA (pH, soluti ecc)

STUDIO MICROBIOLOGICO (Urinocoltura e antibiogramma)

INDAGINE MICROSCOPICA o CITOLOGICA



ESAME MICROSCOPICO (es. citologico + es. del sedimento)

ES. CITOLOGICO + ES. DEL SEDIMENTO

È essenziale che la citologia urinaria venga effettuata con urina fresca.

Non idonea quella della prima minzione mattutina poiché le cellule degenerano rapidamente (condizioni di elevata stasi notturna).

La seconda minzione è l'ideale e si raccoglie un campione al giorno per **almeno 3 giorni consecutivi.**



1



2



3

Neoplasie primitive del tratto urinario

- Carcinomi uroteliali (80-90%)
- Carcinomi misti (5%)
- Carcinomi squamosi (5%)
- Adenocarcinomi (2%)
- Carcinomi a piccole cellule (1%)

Incidenza: in media 70 nuovi casi/anno

Uomo:donna=3:1

Picco tra 60 e 70 anni.

Principale fattore di rischio: fumo, vernici e metalli pesanti

Modalità più frequente di presentazione: ematuria

La citologia urinaria

La funzione principale: diagnosticare il carcinoma uroteliale.

- Stabilire una diagnosi in pazienti sintomatici (ematuria)
- Screening di pazienti ad alto rischio (esposizione a chimici industriali, metalli, etc..)
- Follow-up di pazienti con pregressa diagnosi di CU

La citologia urinaria

- Alta specificità nel diagnosticare il carcinoma uroteliale (95%)
- Alta sensibilità nel diagnosticare tumori di alto grado (circa 80%)
- Bassa sensibilità nel diagnosticare tumori di basso grado (10-43%)

Tipi di citologia urinaria

- Urina spontanea (3 campioni in 3 gg consecutivi) Citologia esfoliativa spontanea
- Lavaggio vescicale Citologia esfoliativa provocata
- Lavaggio ureterale Citologia esfoliativa provocata

Urina spontanea	Lavaggio vescicale
Cellularità ridotta, dagli strati superficiali e intermedi	Cellularità più abbondante, anche dagli strati profondi
Possibili modificazioni regressive	Cellule meglio conservate
Maggior contaminazione da vulva o uretra	Ureteri e alte vie non rappresentate
Più semplice da ottenere	Cistoscopia necessaria

SISTEMA DI REFERTAZIONE ATTUALE

- Negativo
- Cellule uroteliali atipiche
- Cellule uroteliali atipiche, sospette di malignità
- Positivo per cellule maligne tipo carcinoma uroteliale

MA

Paris System

An International Telecytologic Quiz on Urinary Cytology Reveals Educational Deficits and Absence of a Commonly Used Classification System

Katharina Glatz, MD,¹ Niels Willi, MD,¹ Dieter Glatz, PhD,² Audrey Barascud,¹ Bruno Grilli,¹ Michelle Herzog,¹ Peter Dalquen, MD,¹ Georg Feichter, MD,¹ Thomas C. Gasser, MD,³ Tullio Sulser, MD,³ and Lukas Bubendorf, MD¹

- 48.4% HGUC diagnosticati come alterazioni reattive
- 54.5% decoy cells diagnosticate come sospetto/HGUC
- 79.2% cellule basali diagnosticate come atipiche su lavaggi vescicali
- 64% LGUC diagnosticati come negativi

Cellule di Decoy sono cellule infettate da virus

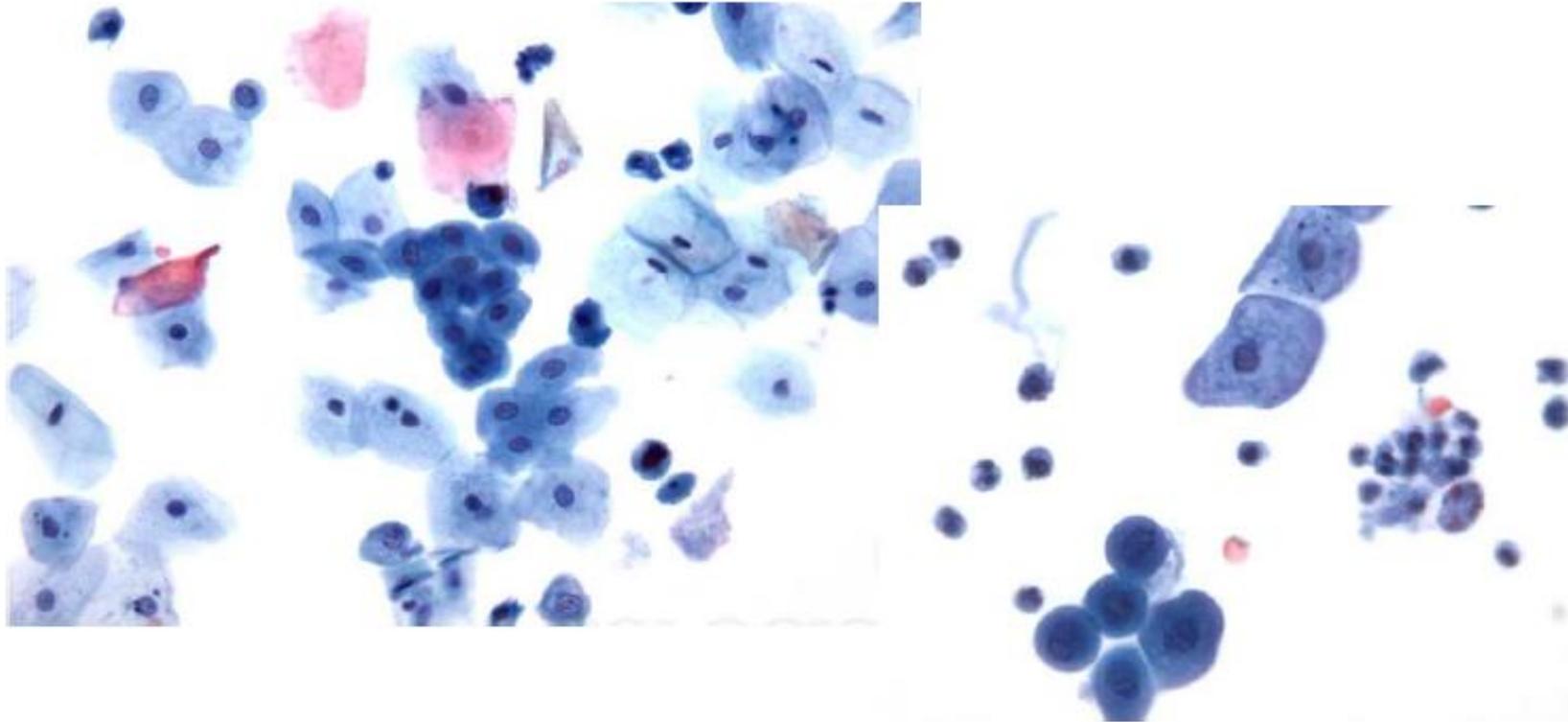
SCOPI

- Identificare gli HGUC
 - Standardizzare i criteri e la terminologia
 - Ri-definire i criteri di adeguatezza del campione
 - Ri-definire i criteri di “atipico”
-

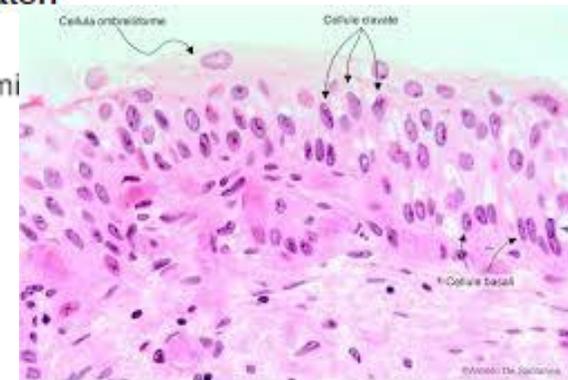
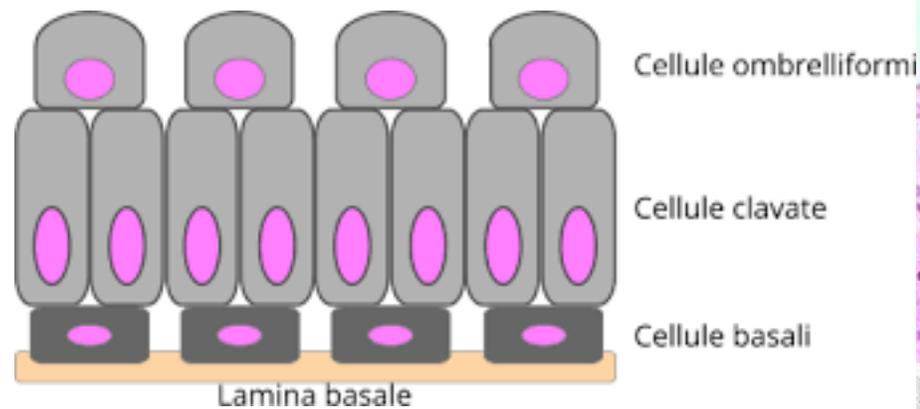
NUOVA CLASSIFICAZIONE I

- Inadeguato
- Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado
- Cellule uroteliali atipiche
- Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado
- Carcinoma uroteliale di alto grado
- Neoplasia uroteliale di basso grado

NEGATIVO → NEGATIVO PER CARCINOMA UROTELIALE DI ALTO GRADO

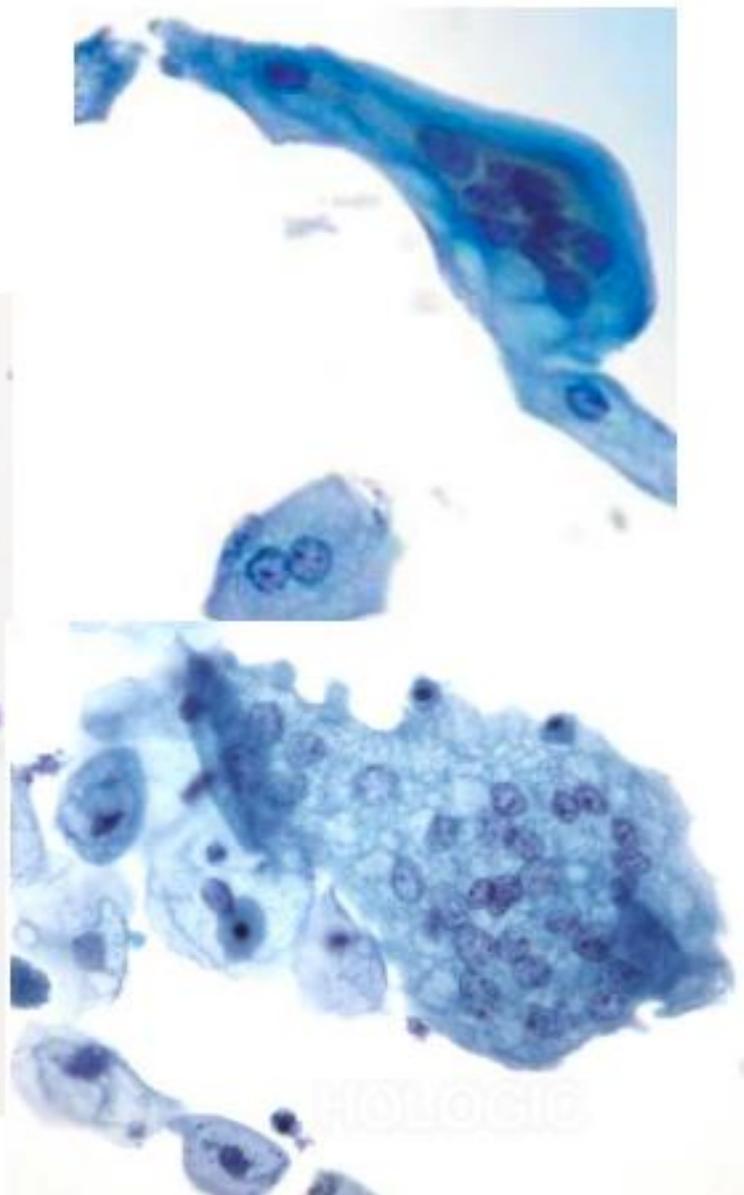
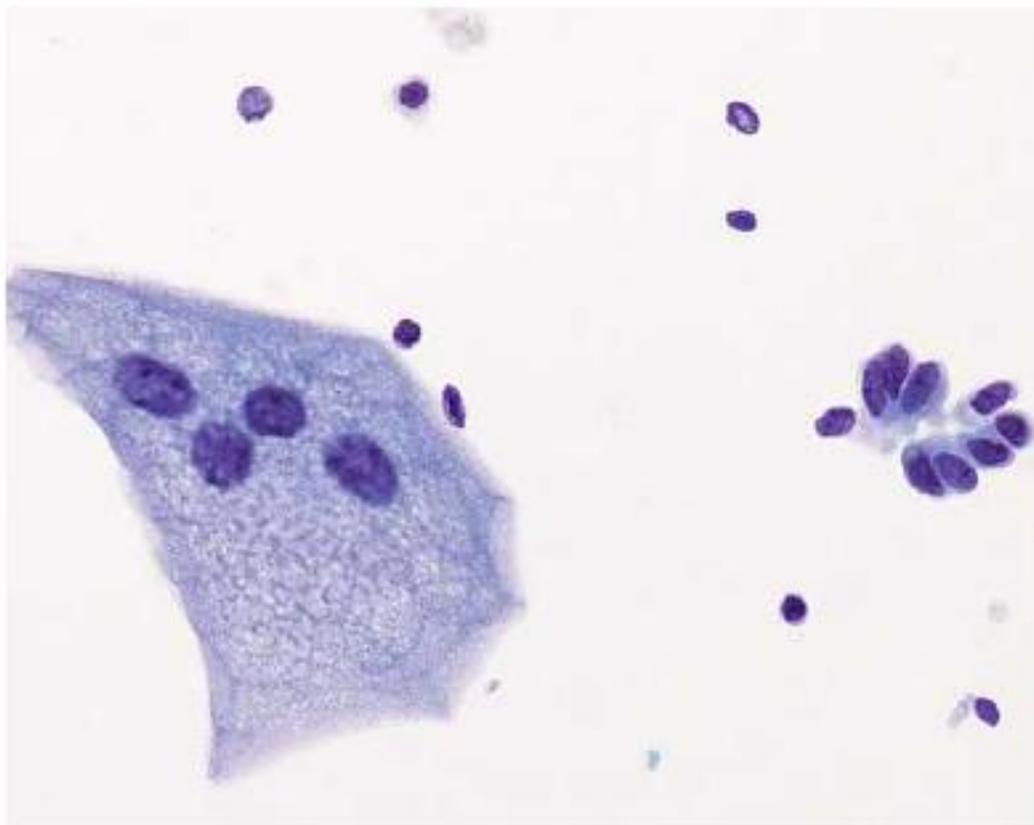


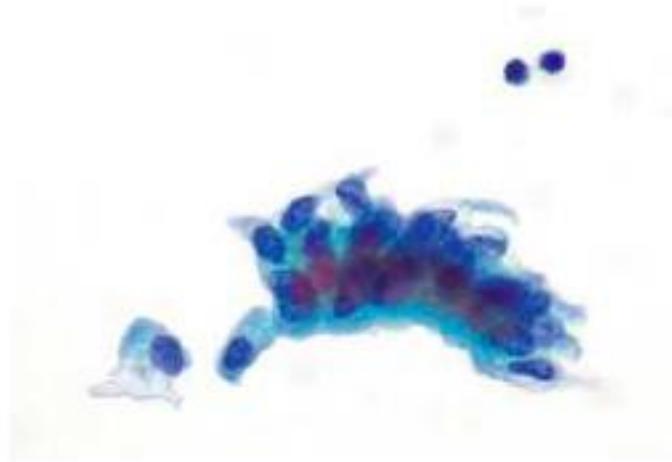
Cellule uroteliali superficiali e intermedie, cellule squamose, elementi infiammatori



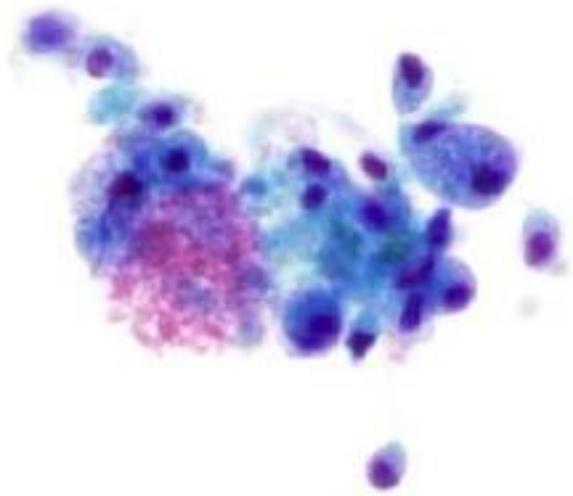
Vesicola urinaria umana. Forte ingrossamento dell'epitelio di transizione e polimorfico. Sulla membrana basale poggia uno strato di cellule cubiche o cilindriche; a questo strato si sovrappongono parecchi strati di cellule allungate, dette clavate o piriformi; lo strato più superficiale è formato da gonfi cellule con la superficie libera convessa, dette ombrelliformi o a cupola, che occasionalmente possono essere binate. Em-60 200x

Cellule a ombrello - superficiali



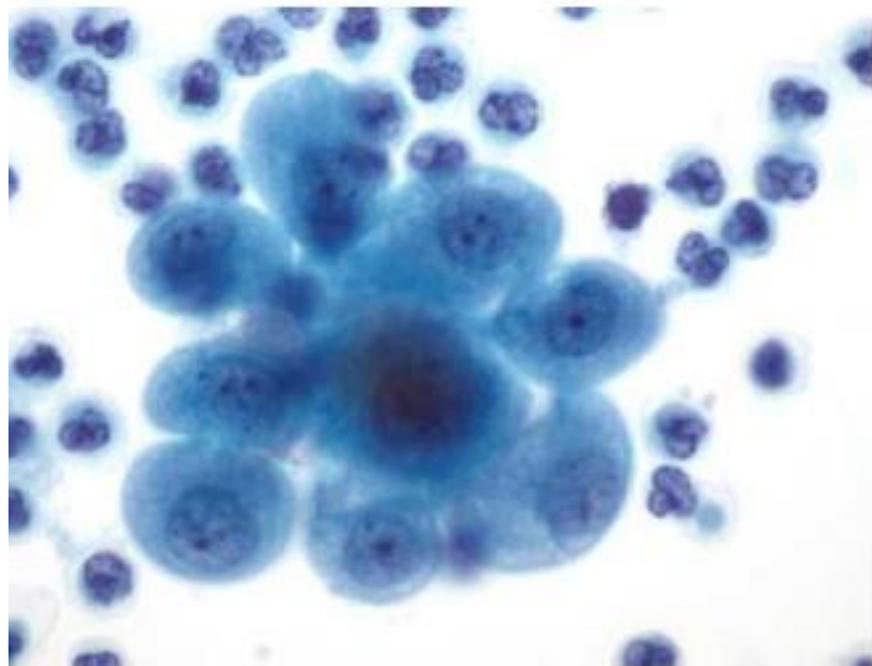


Epiteli ghiandolari

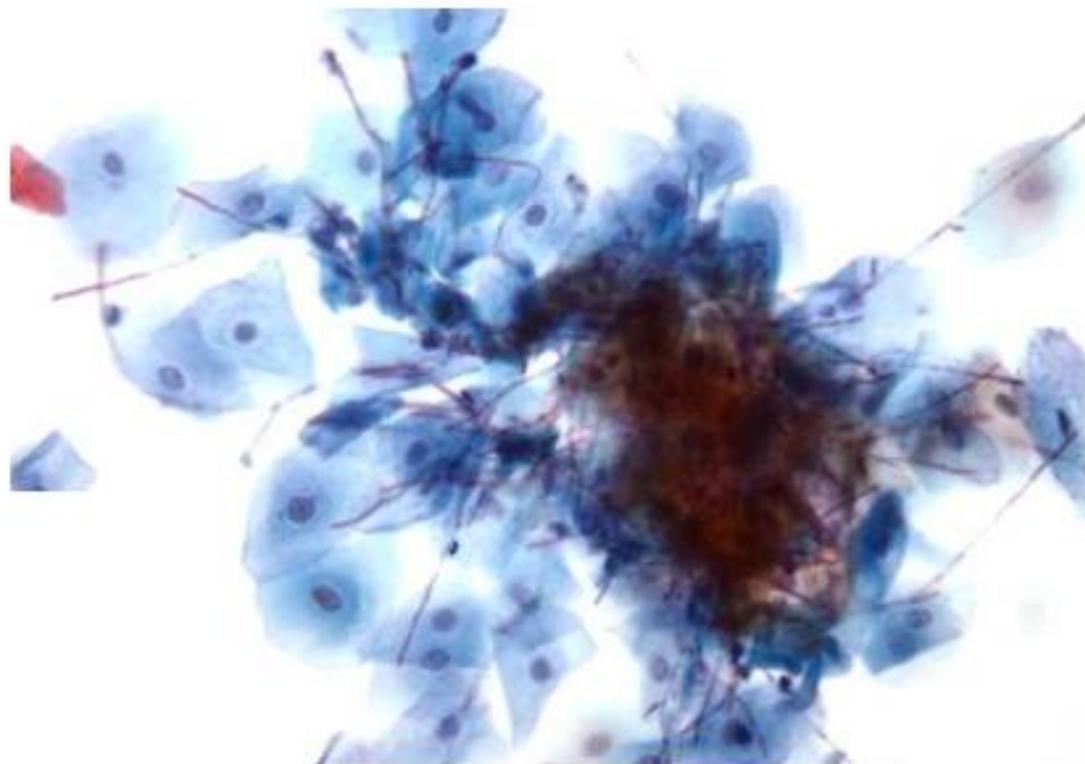
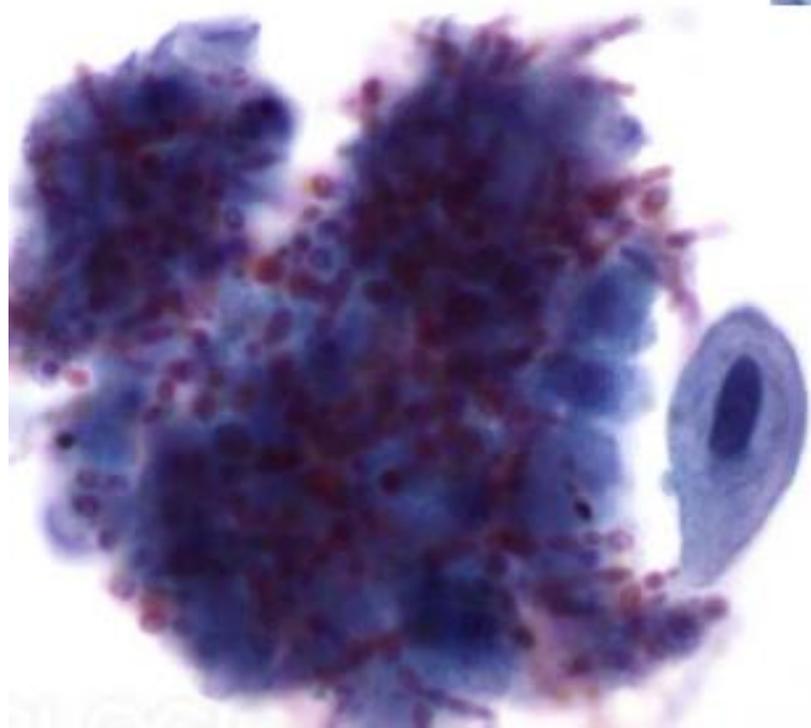


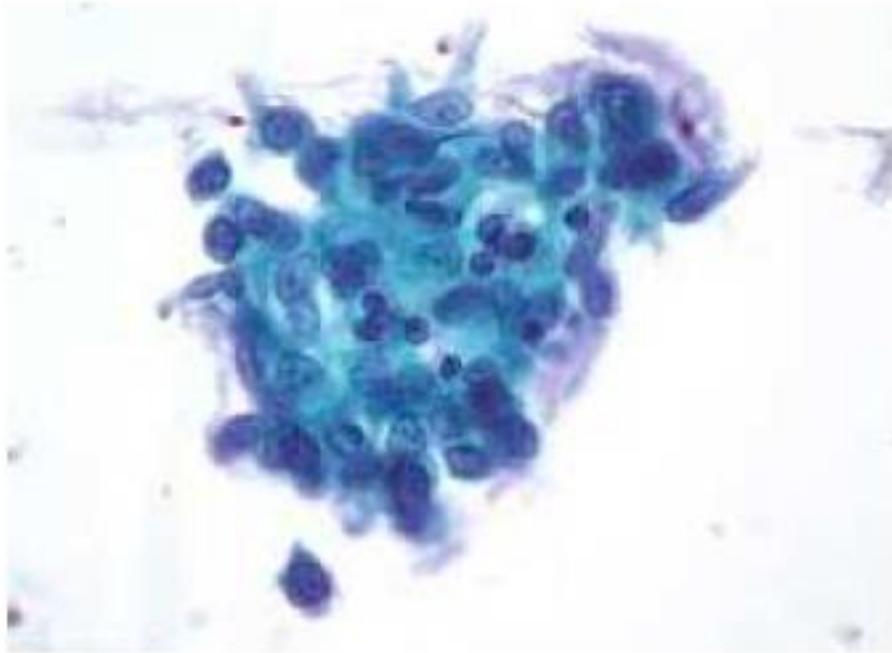
Cellule dei tubuli renali

Alterazioni reattive



Infezioni - candida





Granuloma post-BCG

CELLULE UROTELIALI ATIPICHE – AUC

Classe che soddisfa il bisogno di riempire il «gap» tra ciò che può essere chiaramente riconosciuto come normale e ciò che può essere chiaramente riconosciuto come patologico.

DEFINIZIONE

Campione citologico che contiene da lievi a moderate atipie citologiche (non architetturali).

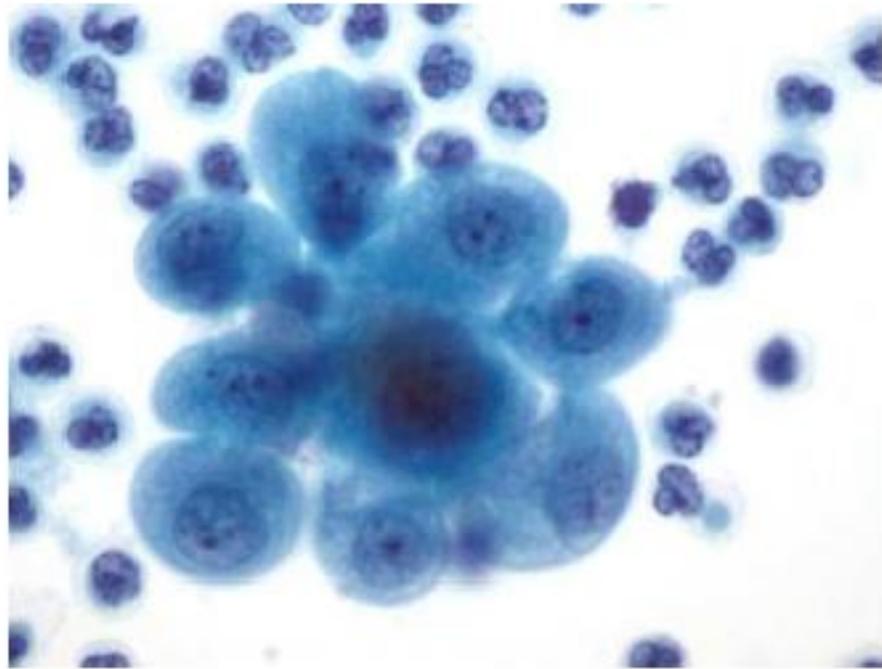
Escludere le modificazioni reattive da calcoli, infezioni, infiammazione, terapie.

Campioni nei quali, a causa di mal conservazione e modificazioni degenerative, il grado di atipia non può essere valutato con certezza.

CELLULE UROTELIALI ATIPICHE – AUC

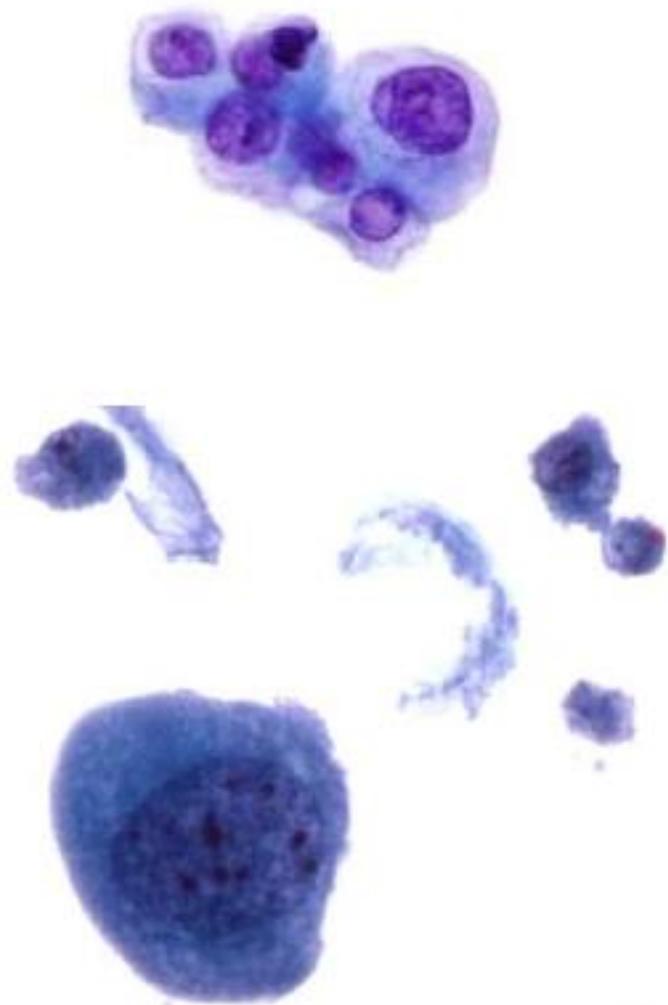
CRITERI

- Criterio maggiore (richiesto)
 - cellule uroteliali non superficiali e non degenerate con aumento del rapporto nucleo/citoplasma (>0.5)
- Criteri minori (almeno uno)
 - Ipercromasia nucleare
 - Membrane nucleari irregolari
 - Cromatina irregolare, grossolana

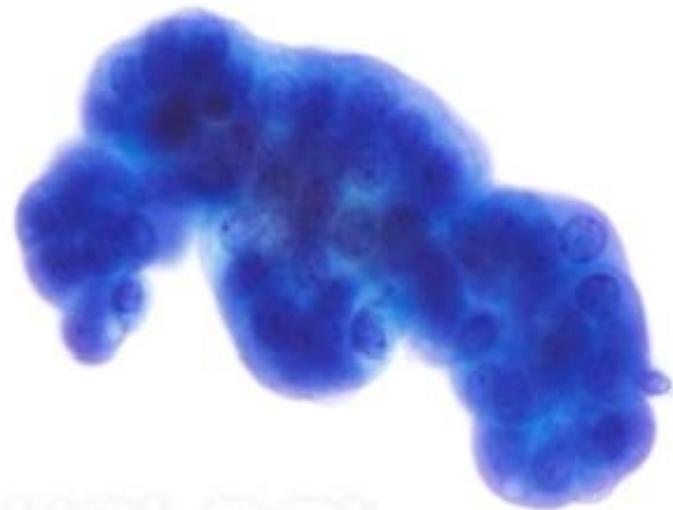


reattivo

atipico



reattivo



atipico



SOSPETTO PER CARCINOMA UROTELIALE DI ALTO GRADO

Cellule uroteliali con *atipie marcate*, non quantitativamente sufficienti per la diagnosi di carcinoma uroteliale di alto grado.

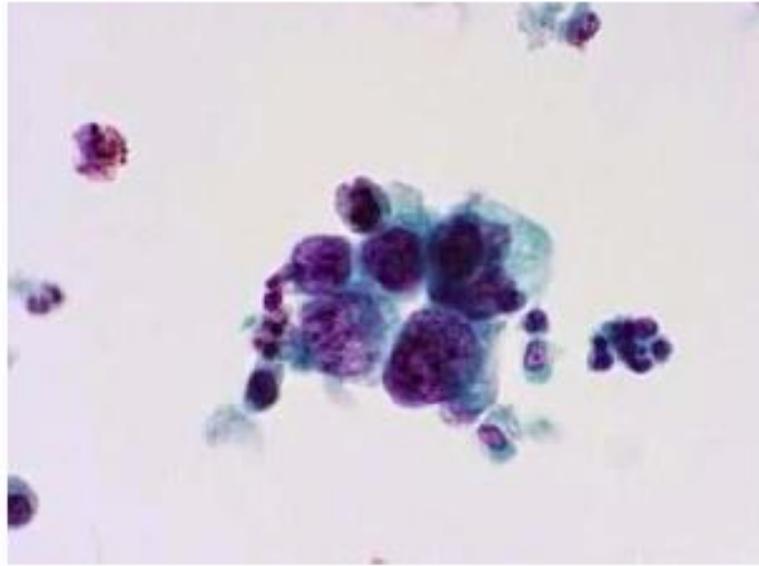
CRITERI

Richiesti:

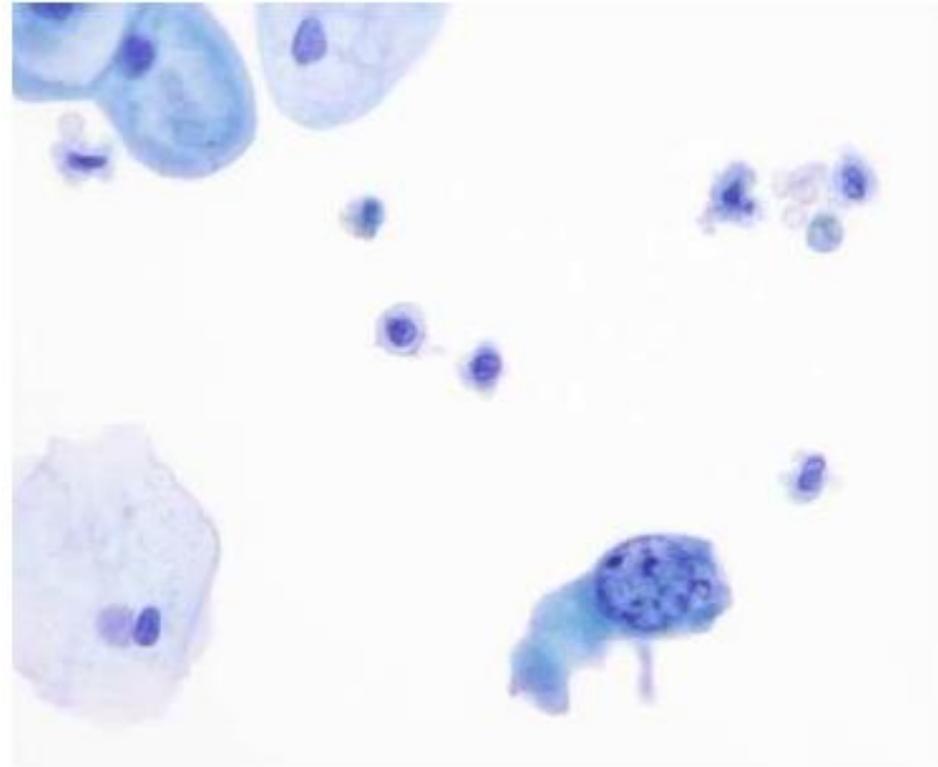
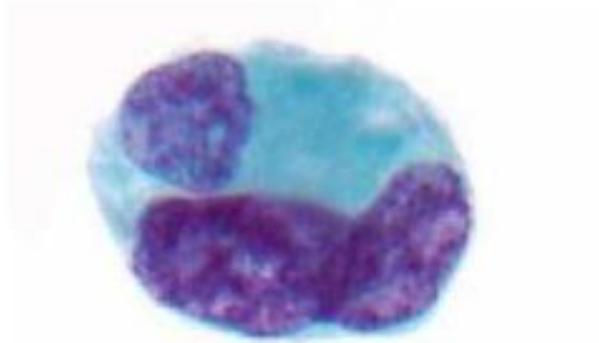
- Aumento del rapporto nucleo/citoplasma (almeno 0.5/0.7)
- Ipercromasia da moderata a severa

Almeno uno tra:

- Cromatina irregolare e azzollata
 - Membrane nucleari marcatamente irregolari
-



!! Meno di 5 cellule ben conservate !!!



CARCINOMA UROTELIALE DI ALTO GRADO

Il grado tumorale ha un valore predittivo di progressione e mortalità maggiore dello stadio.

Il carcinoma uroteliale di alto grado ha prognosi peggiore del basso grado, indipendentemente dallo stadio.

Prognostic Significance of the 2004 WHO/ISUP Classification for Prediction of Recurrence, Progression, and Cancer-Specific Mortality of Non-Muscle-Invasive Urothelial Tumors of the Urinary Bladder

A Clinicopathologic Study of 1,515 Cases

Chin-Chen Pan, MD,^{1,3} Yen-Hwa Chang, MD, PhD,² Kuang-Kuo Chen, MD, PhD,² Hui-Jung Yu, MD,^{1,3} Chih-Hao Sun, MD,^{1,3} and Donald M. T. Ho, MD^{1,3}

Hum Pathol. 2012 Dec;43(12):2097-108. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.008. Epub 2012 Apr 26.

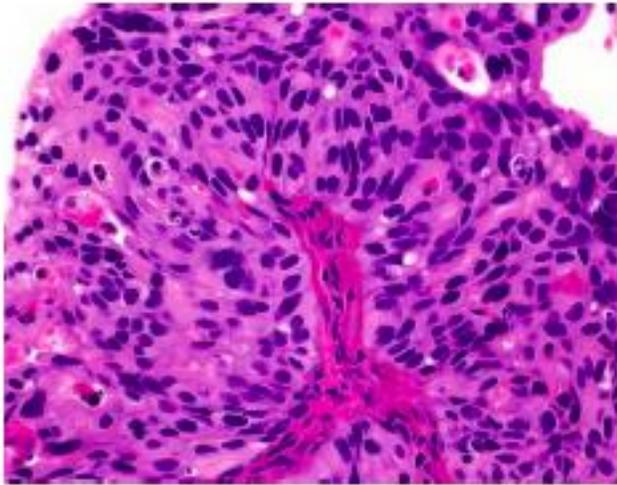
Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal.

Cheng L¹, MacLennan GT, Lopez-Beltran A.

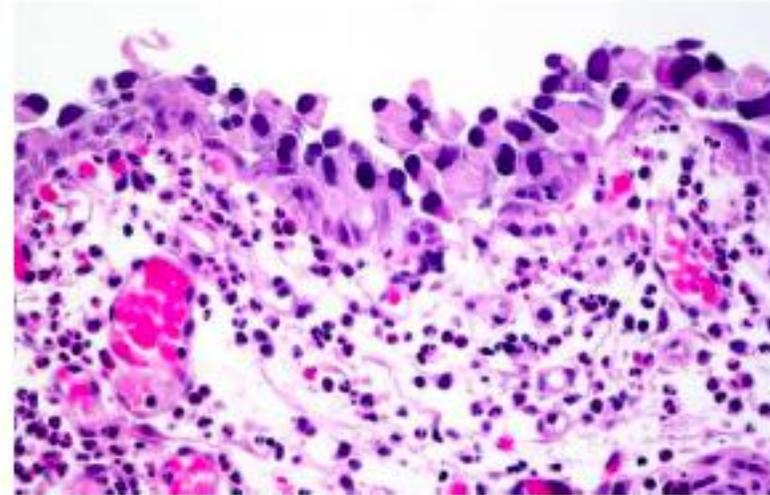
Recidiva nel 37% e progressione nel 40% dei pazienti con HGUC pTa.

IN ISTOLOGIA

Carcinoma papillare di alto grado



Carcinoma in situ



IN CITOLOGIA

Impossibile distinguere tra HGUC invasivo e non invasivo.

Il carcinoma in situ ha fondo pulito, senza emazie, molta flogosi e detriti cellulari.

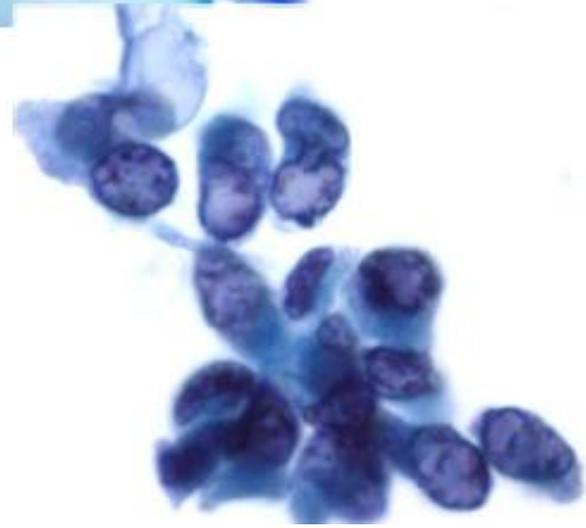
CRITERI CITOLOGICI

- Aumento del rapporto nucleo/citoplasma ($>0.5/.07$)
- Pleomorfismo nucleare
- Irregolarità della membrana nucleare
- Ipercromasia nucleare

- Sovrapposizione nucleare
- Apoptosi
- Nucleoli prominenti
- Necrosi

CRITERIO QUANTITATIVO

- Minimo 5 cellule ben conservate



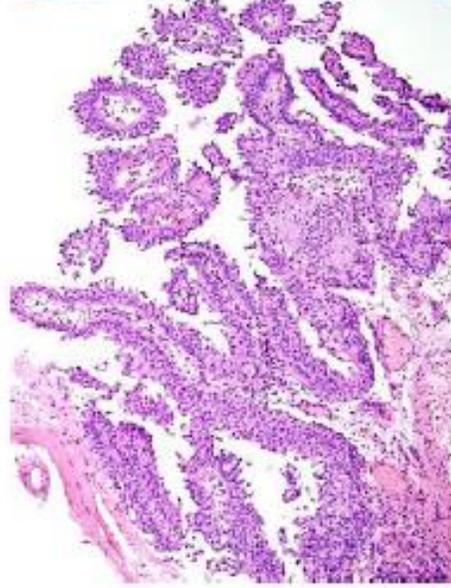
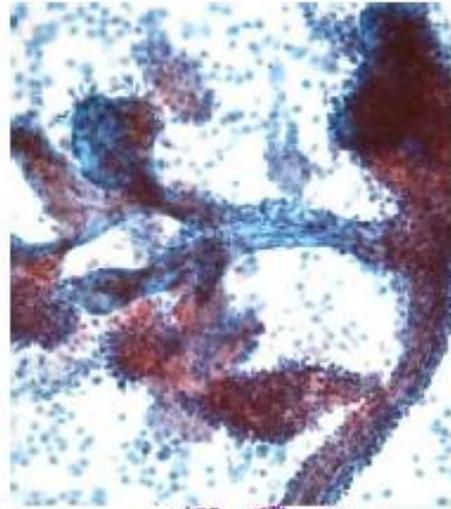
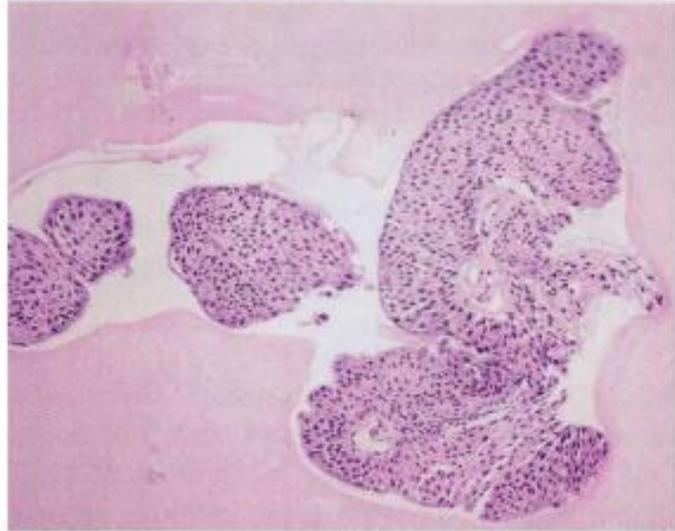
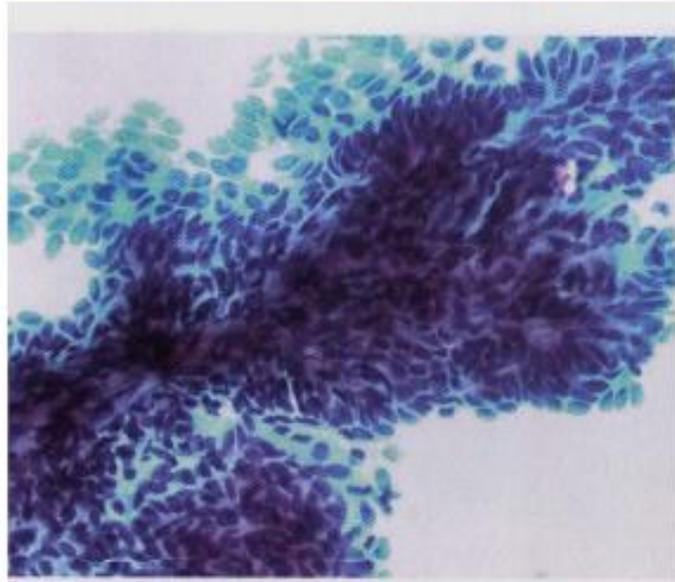
NEOPLASIA UROTELIALE DI BASSO GRADO (LGUN)

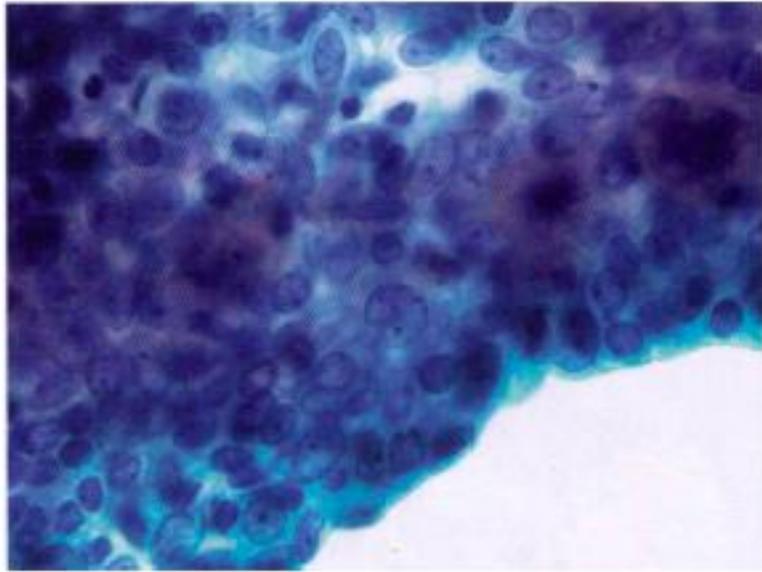
ISTOLOGIA

- Papilloma uroteliale
- Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità
- Carcinoma uroteliale papillare di basso grado

CITOLOGIA

Cluster papillari tridimensionali di cellule uroteliali con “overlapping” nucleare, con asse fibro-vascolare comprendente capillari.

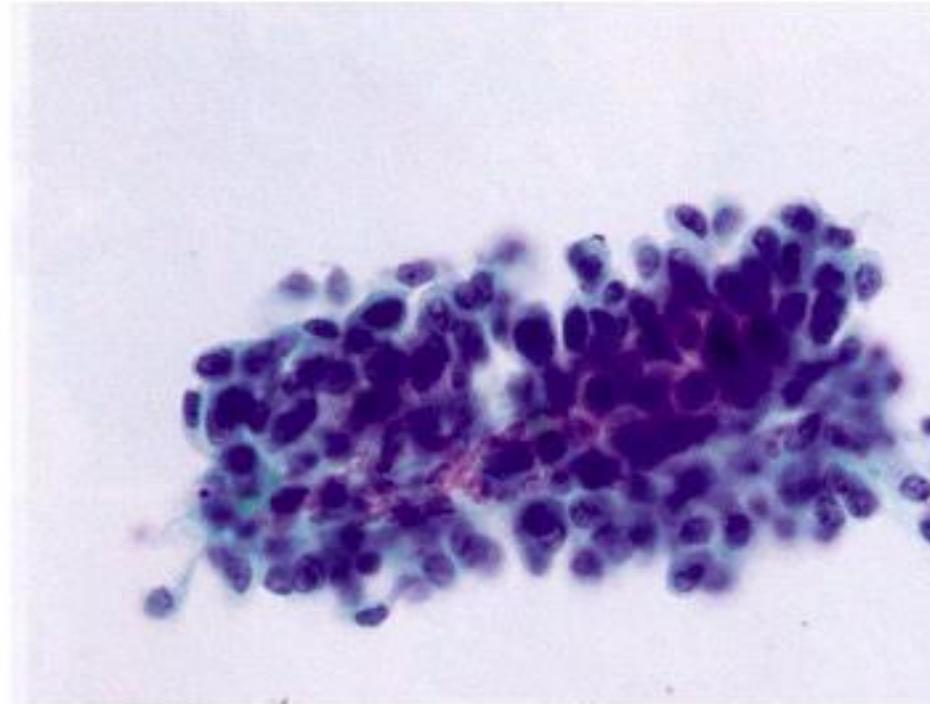
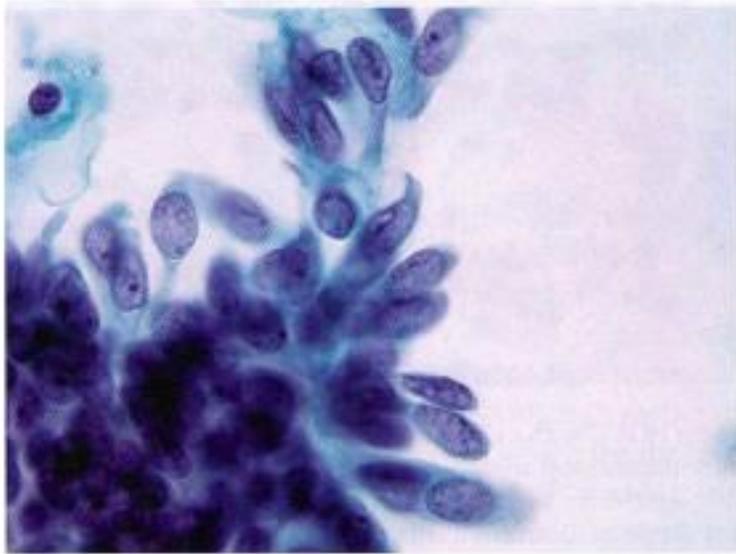




MA

Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado – suggestivo di neoplasia uroteliale di basso grado se:

- Assenza di asse fibro-vascolare
- Aggregati papilliformi pluristratificati
- Atipie cito-nucleari



RISCHI DI MALIGNITA' e MANAGEMENT

	Rischio	Management
Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado	0 – 10%	Follow-up
Cellule uroteliali atipiche	8.3 – 37.5%	Follow-up Uso di test ancillari
Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado	37.8 – 79% (dipendente dall'intervallo di tempo)	Cistoscopia, biopsia
Carcinoma uroteliale di alto grado	>90%	Cistoscopia, biopsia

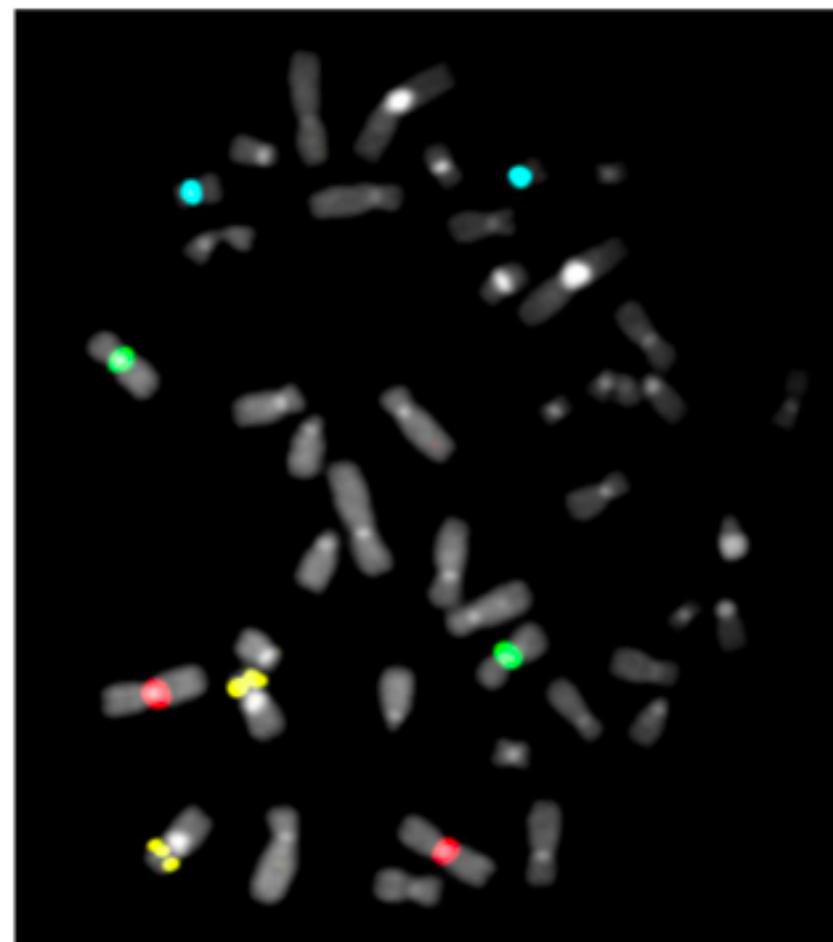
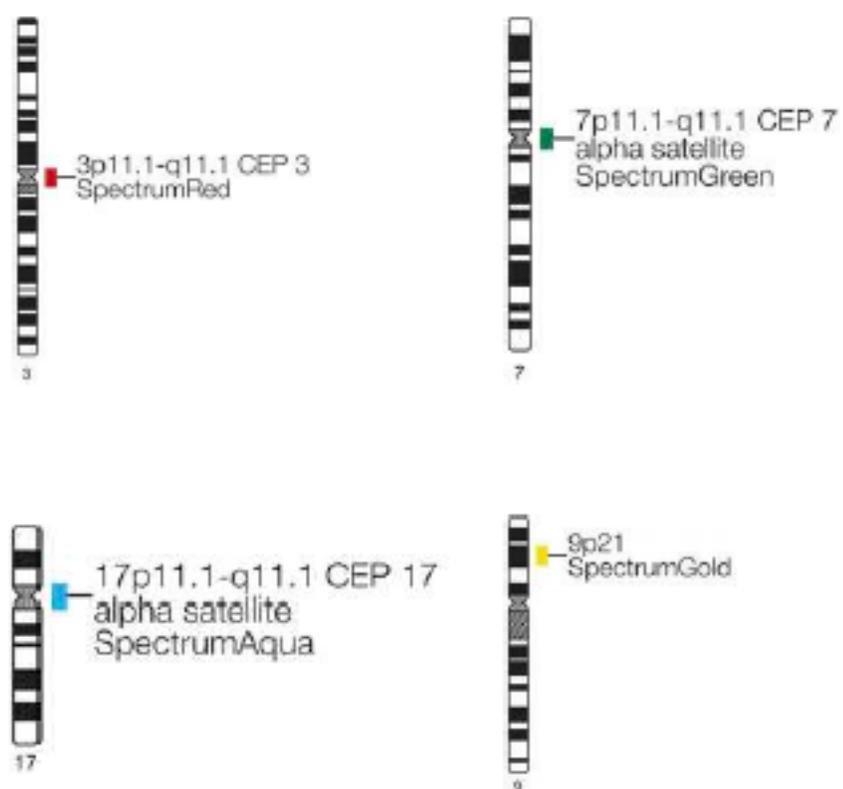
Biologia molecolare in citologia urinaria

Due tests approvati dalla FDA (Food and Drug Administration)

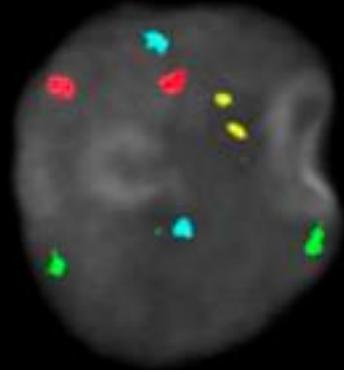
- UroVysion® (U-FISH; Abbott Laboratories, IL, USA)

Approccio a 4 colori per determinare simultaneamente

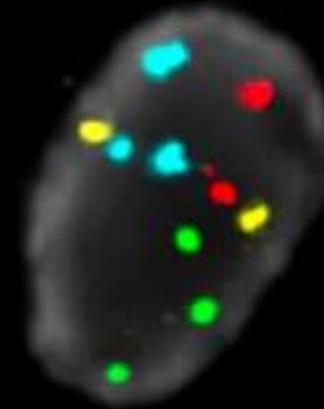
- aneuploidie dei cr. 3, 7 e 17
- stato genico di p16 in 9p21



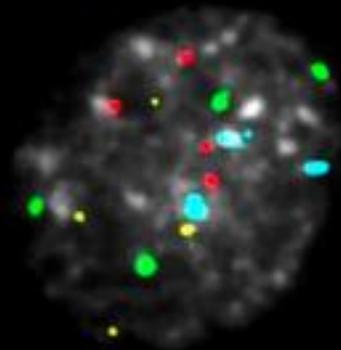
Cellula diploide
(2R2V2A2G)



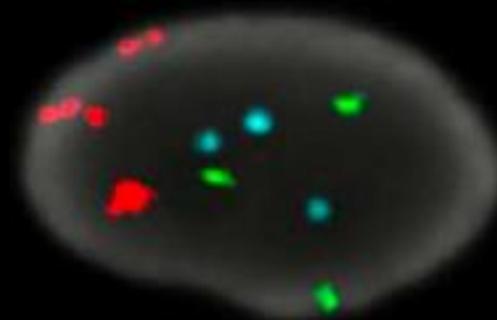
Gain cromosomi 7 e 17
(2R3V3A2G)

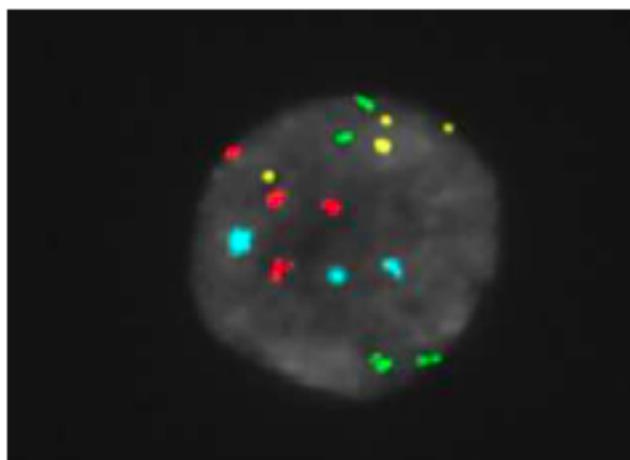


Gain cromosomi 3, 7 e 17 e
Gain del gene p16 (4R4V3A3G)



Gain cromosomi 3, 7 e 17 e
Loss del gene p16 (3R3V3A0G)





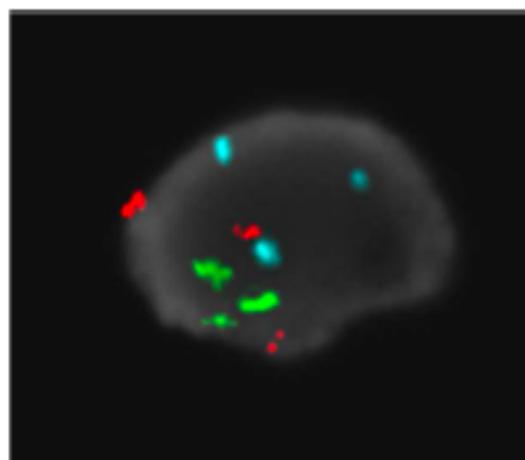
Se dopo aver contato **25 cellule**
morfologicamente anomale



$\geq 4/25$ cellule hanno
gain di 2 o piu cromosomi
(cr. 3, cr. 7, cr. 17)



TEST POSITIVO



Se dopo aver contato **25 cellule**
morfologicamente anomale



$\geq 12/25$ cellule hanno
perdita in omozigosi **del gene p16**
(zero segnali)



TEST POSITIVO

Applicazioni UroVysion®

- Cellule uroteliali atipiche in caso di cistoscopia negativa
- Cellule uroteliali atipiche in seguito a terapia con BCG
- Washing delle alte vie escrettrici (artefatti da prelievo possono portare a falsi positivi)

SINERGIA DIAGNOSTICA

