

**IVANA KHOLOVÁ**

patologian erikoislääkäri,  
apulaisylilääkäri  
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

**MARITA LAURILA**

patologian erikoislääkäri,  
apulaisylilääkäri  
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

**HEIKKI AHO**

dosentti, patologian erikoislääkäri,  
osastonylilääkäri  
TYKS-SAPA-liikelaitos, patologian  
palvelualue

**ESSI IKONEN**

LL, patologian erikoislääkäri  
KYS, patologia

**LEENA KROGERUS**

dosentti, patologian erikoislääkäri,  
osastonylilääkäri  
HUSLAB, Patologia, Jorvin sairaala

**PAULA KUJALA**

dosentti, patologian erikoislääkäri,  
ylilääkäri, erikoisalojohtaja  
Fimlab Laboratoriot Oy, Tampere

**ANU MÄKELÄ**

LT, patologian erikoislääkäri  
HUSLAB, Patologia, Meilahden  
laboratorio

**TUOMAS RAURAMAA**

LL, patologian erikoislääkäri  
KYS, patologia

**JUSSI TARKKANEN**

dosentti, patologian erikoislääkäri,  
osastonylilääkäri  
HUSLAB, Patologia, Meilahden  
laboratorio

## Pariisin luokitus – uusi virtsan sytologian luokitusjärjestelmä

- Virtsan sytologiseen irtosolunäytetutkimukseen on tullut uusi luokitusjärjestelmä TPS eli Pariisin luokitus.
- Uusi luokitus jakaa solumuutokset pahanlaatuisuudeltaan korkea-asteiseen uroteelikarsinomaan viittaaviin muutoksiin sekä lievempiin, matala-asteisiin muutoksiin.
- Uuden järjestelmän avulla pyritään parantamaan tiedonkulkua näytteen tutkijan ja klinikon välillä.

Virtsan sytologisiin irtosolunäytetutkimuksiin on tullut uusi luokitusjärjestelmä The Paris System for Reporting Urinary Cytology (TPS) eli Pariisin luokitus (1,2). Sytologisten tutkimusten luokituksia on viime vuosina uudistettu elinkohtaisesti. Kohdunkaulan irtosolunäytteiden Papanicolaoun luokista 0–5 luovuttiin ensimmäiseksi. Bethesdan luokitus on vakiinnuttanut paikansa Suomessa vähitellen 1990-luvulta lähtien, ja sen käyttöä suositellaan Käypä hoito -suosituksessa ja seulonnassa (3). Kilpirauhasten ohutneulabiopsiatutkimuksiin tuli oma Bethesda-järjestelmänsä (The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology) vuonna 2007 (4,5), ja sen jälkeen on ilmestynyt muita elinkohtaisia luokituksia. Papanicolaou Society of Cytopathology on kehittänyt haiman ja sappiteiden näytteiden luokituksen (6,7). Työn alla on Milanon luokitus sylkirauhasten ohutneulabiopsioille. Uudet luokitusjärjestelmät ovat tulossa myös keuhko- ja rintänäynteille (8).

noomaan sopiviin löydöksiin ja muihin löydöksiin (1,2).

Luokitus ja siihen liittyvät toimenpidesuositus on esitetty taulukossa (taulukko 1) ja algoritmi tulkinnasta kuviossa (kuvio 1). Verkossa on uuteen luokitukseen liittyvä kuvasto (Paris. soc.wisc.edu) (Liitekuvio 1).

### Virtsanäytteen riittävyyden arviointi

Soludiagnostiikassa näytteen riittävyyden ja edustavuuden arviointi on olennainen osa tutkimusta. Uusissa sytologisissa luokituksissa onkin pyritty asettamaan ehdot näytteiden diagnostiselle riittävyydelle.

Rakkohuuhtelunäytteiden riittävyyden arvioimiseksi on ehdotettu solumäärien laskeamista ja raja-arvoksi 2 solua 40-kertaisen suuren näkökentässä vähintään kymmenessä vierekkäisessä kentässä.

Lasketun virtsanäytteen riittävyyden arviointi on hankalampaa, eikä se juuri ole helpottunut uuden luokituksen avulla. On ehdotettu, että virtsaa on oltava yli 30 ml. Näyte saattaa kuitenkin olla diagnostiikan ulottumattomissa degeneraation, verisyyden tai muun peittävän materiaalin, esimerkiksi runsaan fluorin vuoksi, jolloin näytteen katsojan on aina mainittava tästä. Laskettu virtsanäyte katsotaan kuitenkin aina riittäväksi, jos löytyy yksikin atyyppinen solu (1,2).

### Negatiivinen näyte (NHGUC)

Suurin osa virtsan sytologisista näytteistä on korkea-asteisen uroteelikarsinooman suhteen negatiivisia (NHGUC). Näyte ei sisällä korkea-asteiselle uroteelikarsinoomalle tyypillisiä atyyppisiä soluja, eikä myöskään atyyppisiä soluja, jotka herättävät epäilyn siitä. Matala-asteisia uroteliaalisia neoplasioita löydös ei sulje pois, koska näissä muutoksissa atypia on lievää.

### Luokitus keskittyy suuren pahanlaatuisuusasteen syöpien diagnostiikkaan.

Virtsan sytologista diagnostiikkaa on pidetty ongelmallisena, koska sen sensitiivisyys ja spesifisyys ovat huonot etsittäessä pahanlaatuisuudeltaan matala-asteisia ei-invasiivisia muutoksia (low grade urothelial neoplasm, LGUN). Toisaalta korkea-asteisen uroteelikarsinooman (high grade urothelial carcinoma, HGUC) sytologinen diagnostiikka on sekä sensitiivistä että spesifistä. Pariisin luokituksen mukaan virtsan irtosolunäytteen morfologiset muutokset jaetaan käytännössä korkea-asteiseen karsi-

**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 1. painos. New York: Springer 2016.
- 2 Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R ym. The Paris system for reporting urinary cytology: The quest to develop a standardized terminology. Acta Cytol 2016;60:185–97.
- 3 Nieminen P, Timonen T. Bethesda-järjestelmä gynekologisessa sytologiassa. Suom Lääkäril 1994;49:3047–50.

**TAULUKKO 1.**

**Pariisin luokituksen luokat, ryhmäkuvaukset, syöpäriski ja toimenpidesuositus.**

Luokka	Ryhmäkuvaus	Syöpäriski	Toimenpidesuositus
Ei-diagnostinen näyte (Nondiagnostic/unsatisfactory)	Vähemmän kuin 2 uroteelisolua 10 vierekkäisessä HPF-kentässä Jos poikkeavia soluja vähänkin, näyte on edustava	< 5-10	Uusi näyte Kliinisen epäilyn tapauksessa kystoskopia 3 kk:ssa
Negatiivinen näyte (Negative for high grade urothelial carcinoma, NHGUC)	Ei HGUC-soluja Ei sulje pois LGUN-leesiota Soluryhmät jotka eivät sisällä sellaisia soluja kuin atyyppisissä kategorioissa	0-10	Seuranta klinikon harkinnan mukaan
Atyyppisiä uroteelisoluja (Atypical urothelial cells, AUC)	Suuri tuma-sytoplasmasuhde (vähintään 0,5) ja yksi seuraavista muutoksista: Hyperkromasia Epäsäännöllinen tumakalvo Karkea kokkaroitunut kromatiini	8-35	Seuranta klinikon harkinnan mukaan Harkitse apumenetelmät
Korkea-asteisen uroteelikarsinooman epäily (Suspicious for high grade urothelial carcinoma, HGUC)	Suuri tuma-sytoplasmasuhde (vähintään 0,5-0,7) Kohtalainen tai vahva hyperkromasia Toinen seuraavista piirteistä: Huomattavan epäsäännöllinen tumakalvo Karkea kokkaroitunut kromatiini Yksikin tällainen solu riittää diagnoosiin	50-90	Intensiivinen seuranta, kystoskopia, histologinen näyte
Korkea-asteinen uroteelikarsinooma (High grade urothelial carcinoma, HGUC)	Suuri tuma-sytoplasmasuhde (vähintään 0,7) Kohtalainen tai vahva hyperkromasia Huomattavan epäsäännöllinen tumakalvo Karkea kokkaroitunut kromatiini Muutokset vähintään 5 solussa	> 90	Intensiivinen seuranta, kystoskopia, histologinen näyte, levinneisyysasteen määrittely
Matala-asteinen uroteelineoplasia (Low grade urothelial neoplasm, LGUN)	Harvoin kyseeseen tuleva kategoria Fibrovaskulaarisen ytimen sisältävä papilla on varma merkki tästä kategoriasta	n. 10	Kystoskopia ja histologinen näyte
Muu pahanlaatuisen kasvain (Other: primary and secondary malignancies and miscellaneous lesions)	Ei-urotelialaiset kasvaimet Primaarinen levyepiteelikarsinooma, adenokarsinooma, pienisoluisen karsinooma Etäpesäkkeet ja suoraan rakkoon invasoivat kasvaimet	> 90	Intensiivinen seuranta, kystoskopia, histologinen näyte, levinneisyysasteen määrittely

- Ali SZ, Cibas E. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 1. painos. New York: Springer 2010.
- Arola J, Kholová I, Timonen T, Krogerus L. Bethesda-järjestelmä kilpirauhasen sytologiassa. Duodecim 2010;126:2449-53.
- Pitman MB, Layfield L. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology, 1. painos. New York: Springer 2015.

Tavallisin negatiivinen solulöydös koostuu hyvänlaatuisista pinnallisista uroteelisolusta sekä välikerroksen ja basaaliosan soluista. Varsinkin naisilla mukana on usein runsaasti levyepiteelisolukkoa. Näytteessä voi olla myös cystitis glandularis -muutoksen pohjalta hyvänlaatuisia lieriöepiteelisoluja, levyepiteeli-metaplasiaa tai joskus harvoin rakkularauhas-ten epiteelisoluja. Hoitoihin liittyvät solumuutokset, virtsakivet sekä polyoomavirusmuutokset kuuluvat myös tähän kategoriaan (1,2).

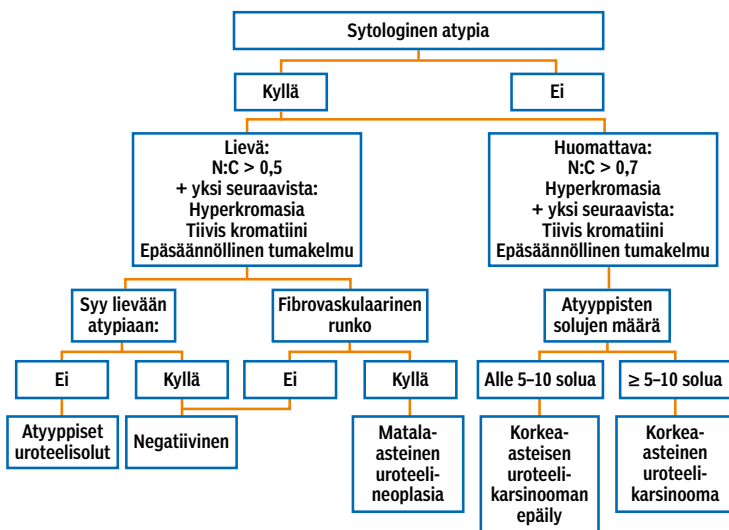
**Atyyppisiä uroteelisoluja (AUC)**

Merkitykseltään määrittelemätön atyyppiaryhmä kuuluu jokaiseen uuteen sytologia-luokitukseen (esim. gynekologisen Bethesdan ASC-US ja kilpirauhasen Bethesdan AUS/FLUS). Kliinisesti järkevä ja standardisoitu atyyppiaryhmä vaatii selvät määrittelyt, kvantitatiiviset kriteerit, vertailukuvapankit, riskinarviointi- ja jatkotoimenpidesuositukset (9).

Virtsanäytteessä löydöksen luokittelu atyyppiseksi uroteelisolueksi vaatii solujen suuren

KUVIO 1.

Algoritmi näytteiden tulkinnasta.



7 Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ ym. Standardized terminology and nomenclature for pancreaticobiliary cytology. The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. Cytojournal 2014;11 suppl 1:3.

8 Layfield LJ, Baloch Z, Elsheikh T ym. Standardized terminology and nomenclature for respiratory cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. Diagn Cytopathol 2016;44:399–409.

9 Pambuccian SE. What is atypia? Use, misuse and overuse of the term atypia in diagnostic cytopathology. J Am Soc Cytopathol 2015;4:44–52.

10 Wojcik EM. What should not be reported as atypia in urine cytology. J Am Soc Cytopathol 2015;4:30–6.

11 Van den Bussche CJ. A review of the Paris system for reporting urinary cytology. Cytopathology 2016;27:153–6.

12 Bubendorf L, Piaton E. UroVysion® multiprobe FISH in the triage of equivocal urinary cytology cases. Ann Pathol 2012;32:e52–6, 438–43.

solujen tuma-sytoplasmasuhteen (vähintään 0,5) ei-pinnallisissa ja ei-degeneroituneissa soluissa ja lisäksi yhden seuraavista muutoksista: hyperkromasiaa, epäsäännöllinen tumakalvo tai karkea kokkaroitunut kromatiini. Tähän ryhmään eivät kuulu sellaiset atyyppiset solut, joiden atypian syy on tiedossa, kuten virtsateiden tulehdukset (1,2,10).

**Epäily korkea-asteisesta uroteelikarsinoomasta (SHGUC)**

Tätä luokkaa käytetään, kun varmaan karsinoman diagnoosiin ei päästä. Solut eivät tällöin täytä kaikkia maligniteetin kriteereitä, solut ovat degeneroituneita, tai atyyppisiä soluja on niukalti (alle 5–10 solua). Atyyppisissä uroteelisoluuissa tuma kattaa vähintään puolet solun pinta-alasta (0,5–0,7) ja tumat ovat kohtalaisen tai huomattavan hyperkromaattisia. Lisäksi tumakelmu poimuilee huomattavasti tai kromatiini on tiivistä tai kokkareista. Yksikin vahvasti atyyppinen uroteelisolua voi olla epäilyttävä (1,2,11).

**Korkea-asteinen uroteelikarsinooma (HGUC)**

Koska virtsan perinteisen irtosolututkimuksen sensitiivisyys ja spesifisyys matala-asteisten uroteelineoplasioiden diagnostiikassa on ollut huono, Pariisin luokitus keskittyy korkea-asteisten syöpien diagnostiikkaan. Korkea-asteisen uroteelikarsinoman diagnoosille suositellaan seuraavia kriteereitä:

- tuma-sytoplasmasuhde vähintään 0,7 (tuma kattaa vähintään 70 % solun pinta-alasta)
- kohtalainen tai huomattava tumen hyperkromasia
- tumakalvo on huomattavan epäsäännöllinen
- tumen kromatiini on tiivistä tai kokkareista.

Kaikkien näiden kriteerien pitää täytyä vähintään viidessä atyyppisessä uroteelisolussa (ylävirtsatteiden näytteessä 10 solussa) (1,2,11).

**Matala-asteinen uroteelineoplasia (LGUN)**

Matala-asteisten uroteelineoplasioiden diagnostiikka virtsan solunäytteiden perusteella on ollut epäluotettavaa, sillä tutkimuksen sensitiivisyys ja spesifisyys ovat olleet huonot. Tähän kategoriaan kuuluvat virtsateiden kasvainten nykyisen WHO 2016 -luokituksen mukaiset uroteliaalinen papillooma, papillaarinen uroteliaalinen vähäinen malignin potentiaalinen neoplasia ja papillaarinen ei-invasiivinen matalan graduksen uroteliaalinen karsinooma.

Tässä luokassa sytologiset löydökset ovat samanlaiset kuin aikaisemmin näissä muutoksissa on kuvattu. Solumäärä on normaalia runsaampi, mutta jopa puolessa tapauksista melko normaali. Tummat ovat lievästi suurentuneita ja tumien muoto poikkeaa vain vähän normaalista. Tumajyvän erottuu vain noin neljänneksessä tapauksista. Selvimät diagnostiset piirteet ovat kuitenkin solujen lievästi pidentynyt muoto ja soluryhmät. Vain sellainen soluryhmä, jossa erottuu papillan stroomassa suoni (fibrovaskulaarinen runko), ovat diagnostisia.

Heikon herkkyuden vuoksi tätä kategoriaa tulisi käyttää vain harvoin. Aikaisemmin käytettiin Papanicolaou luokkaa 3 ja mainittiin, että matalan graduksen papillaarista kasvainta ei voida sulkea pois (1,2,11).

**Muut maligniteetit**

Virtsateiden primaarisista maligniteeteista valtaosa on uroteelikarsinomia ja muiden kas-

vaintyyppien osuus on alle 5 %. Muista kasvaintyypeistä yleisin on levyepiteelikarsinooma. Se voi esiintyä primaarisena kasvaimena, mutta se voi myös liittyä huonosti erilaistuneen uroteelikarsinooman levyepitelialiseen differentaatioon. Pieni osa virtsateiden kasvaimista on adenokarsinomia, etenkin jos rakko on korvattu suolirakolla. Muita harvinaisia primaarisia kas-

### *Virtsateiden primaarisista maligniteeteista valtaosa on uroteelikarsinomia.*

vaimia ovat pienisoluinen karsinooma, lymfooma ja sarkooma.

Muiden elinten kasvaimet voivat joko suoraan infiltroida tai metastasoida virtsateiden alueelle. Kasvainsolujen morfologia vastaa tällöin kyseisten primaarikasvainten sytologisia piirteitä (1,2).

#### **Lisätutkimukset**

Virtsan irtosolututkimus löytää huonosti erilaistuneet karsinoomasolut luotettavasti. Lisätestien käyttö matala-asteisten uroteelikarsinomien löytämiseksi ei ole toistaiseksi ollut kliini-

sesti perusteltua. Virtsan sytologialöydöksen tulkinta voi kuitenkin olla vaikeaa esimerkiksi uusiutumakasvainten varhaisessa diagnostikassa ja hoidon seurannassa. Näissä tilanteissa irtosoludiagnostiikkaa voi tarkentaa esimerkiksi virtsan fluoresenssi in situ -hybridisaatiotutkimuksella (FISH). Negatiivinen FISH-testituloksen voi olla merkittävä ja auttaa kliinikkoa hoidon valinnassa, jos atypialöydöksen ja kliinisen kuvan välillä on ristiriitaa.

Lisätutkimuksilla saadaan lisähyötyä parhaiten, kun ne tehdään standardoidusti ja tulkitaan yhdessä sytologisen ja kliinisen löydöksen kanssa (1,2,12).

#### **Lopuksi**

Virtsan sytologian uusi luokitusjärjestelmä mahdollistaa paremman tiedonkulun näytteen tutkijan ja vastauksen perusteella päätöksiä tekevän klinikon välillä. Hyöty on potilaan parhaaksi. Uusi järjestelmä vaatii uuden vastausjärjestelmän sisäistämisen, ja vastauskäytännöt on sovittava klinikoiden kanssa (Liitetaulukko 1).

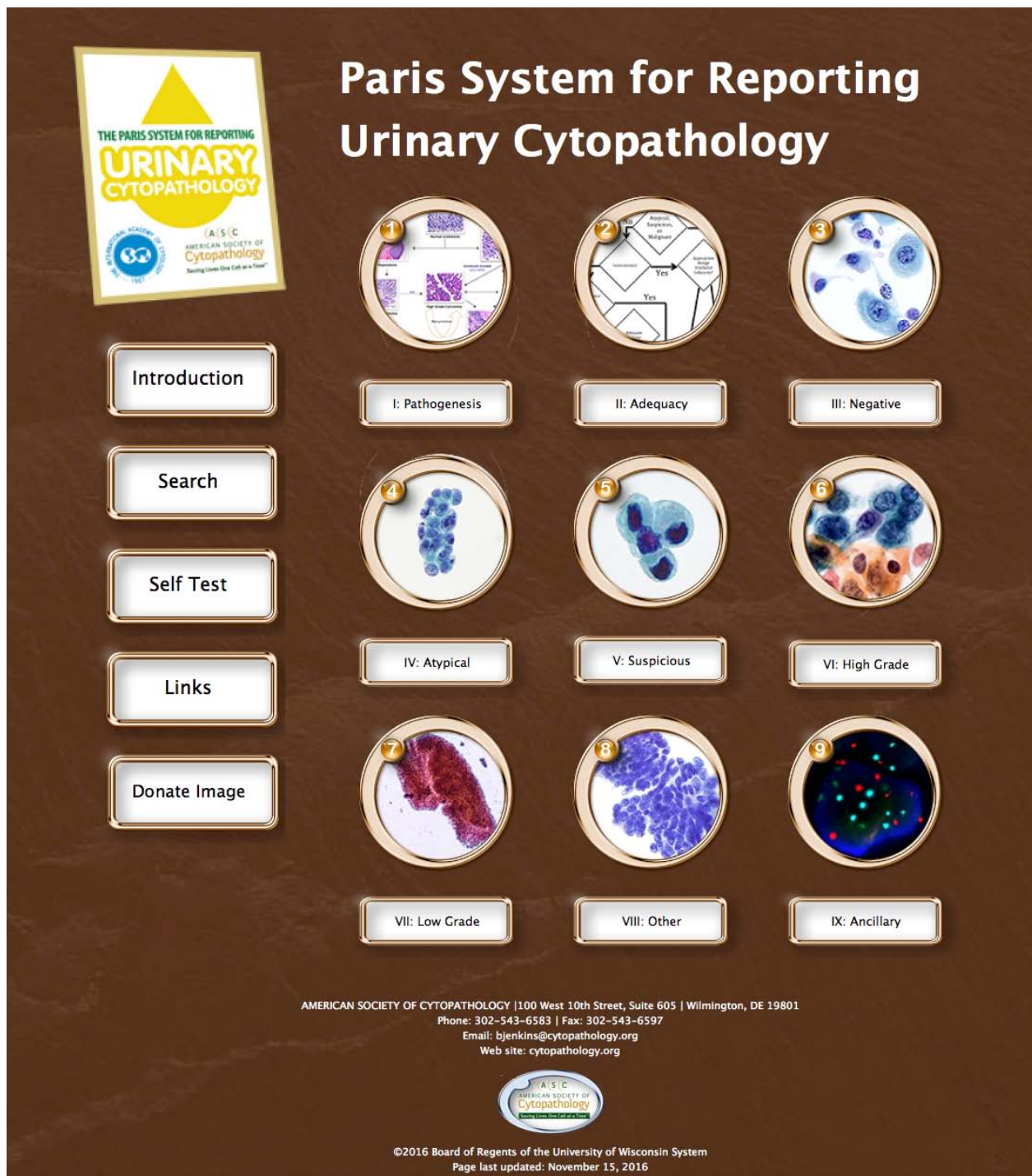
Suomen Kliinisen sytologian yhdistys kannattaa virtsan sytologian Pariisin luokituksen käyttöönottoa virtsan solunäytteiden raportoinnissa. ●

## LIITETAULUKKO 1.

**Ehdotus virtsasytologian raportin taulukoksi.****Pariisin luokituksen luokka (TPS)**

Ei-diagnostinen näyte	Kyllä Ei
Negatiivinen näyte	Kyllä Ei
Atyypisiä uroteelisoluja	Kyllä Ei
Korkea-asteisen uroteelikarsinooman epäily	Kyllä Ei
Korkea-asteinen uroteelikarsinooma	Kyllä Ei
Matala-asteinen uroteelineoplasia	Kyllä Ei
Muu maligni kasvain	Kyllä Ei
Suositus	Uusi näyte Seuranta klinikon harkinnan mukaan Intensiivinen seuranta, kystoskopia, histologinen näyte, Lisätutkimukset (FISH)

Algoritmi näytteiden tulkinnasta. Kuvaosoitteesta Paris.soc.wisc.edu pääset avaamaan linkejä eteenpäin.



The image shows a digital navigation interface for the Paris System for Reporting Urinary Cytopathology. It features a central grid of nine numbered circular icons, each representing a category of urinary cytology findings. To the left of the grid is a vertical sidebar with five rectangular buttons: 'Introduction', 'Search', 'Self Test', 'Links', and 'Donate Image'. At the top left is a logo for the Paris System, and at the bottom center is contact information for the American Society of Cytopathology.

## Paris System for Reporting Urinary Cytopathology

- 1: Pathogenesis
- 2: Adequacy
- 3: Negative
- 4: Atypical
- 5: Suspicious
- 6: High Grade
- 7: Low Grade
- 8: Other
- 9: Ancillary

AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY | 100 West 10th Street, Suite 605 | Wilmington, DE 19801  
Phone: 302-543-6583 | Fax: 302-543-6597  
Email: bjenkins@cytopathology.org  
Web site: cytopathology.org

©2016 Board of Regents of the University of Wisconsin System  
Page last updated: November 15, 2016