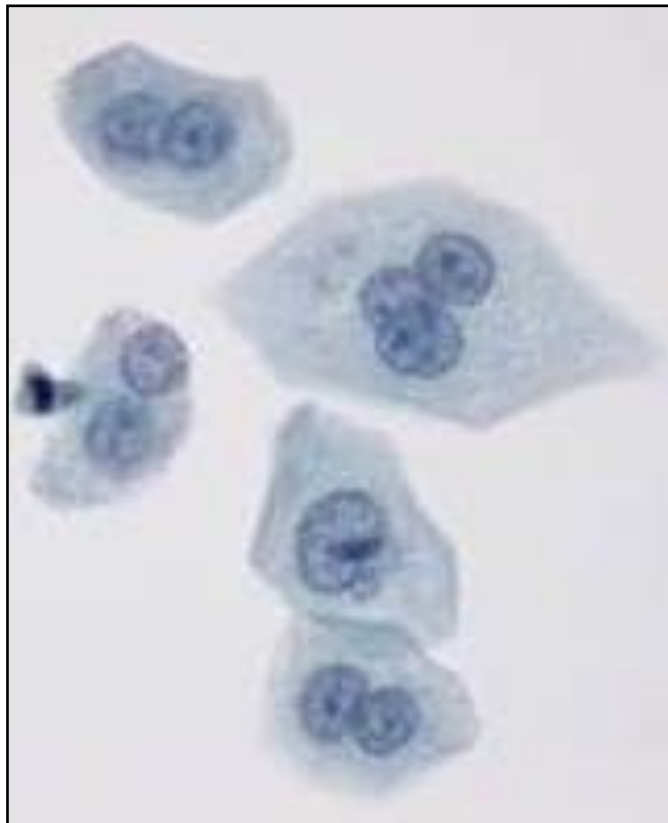


KOMPENDIUM I KLINISK CYTOLOGI

URINVEJSCYTOLOGI



Udarbejdet af bioanalytikerne
DORTHE EJERSBO
PREBEN SANDAHL
MARIANNE SCHOU MARTINY

Redigeret 2014

FORORD

Ikke-gynækologisk cytologi er en stadig voksende del af arbejdet på de patologiske institutter. Med den øgede centraliseringen af cervixcytologien er der flere cytologiafdelinger, der fremover vil have deres hovedarbejdsfelt indenfor ikke-gynækologisk cytologi. Desuden er der flere perioder af den kliniske undervisning i bioanalytikeruddannelsen, hvor studieordningen bedst opfyldes ved at fokusere på ikke-gynækologisk cytologi. Vi har derfor fundet det formålstjenligt at udarbejde kompendier i ikke-gynækologisk cytologi som supplement til Kompendium i klinisk cytologi, cervixcytologi.

Kompendierne vil udover dette om urinvejscytologi, komme til at omfatte et om de præanalytiske procedurer, serøse væsker samt respirationvejscytologi, der udover børstebiopsier, bronkialsekreter og BAL-væsker også vil indeholde finnålsdiagnostik.

Kompendiet bygger dels på eget undervisningsmateriale, dels på den engelsksprogede litteratur om emnet.

Dette er 3. udgave af urinvejskompendiet, der nu kan downloades gratis på Dansk Cytologiforenings hjemmeside. Vi vil meget gerne have tilbagemeldinger på fejl og mangler samt ideer til forbedringer, således at vi får et brugbart produkt, der forhåbentligt kan lette forståelsen og øge interessen for specialet Klinisk Cytologi.

Vi håber, at kompendiet vil komme til glæde og gavn både for kolleger og studerende og måske samlet set være med til at højne kvaliteten af den cytologiske undersøgelse rundt om på de danske patologiafdelinger.

3. udgave april 2014

Dorthe Ejersbo, afdelingsbioanalytiker, Vejle Sygehus

dorthe.ejersbo@rsyd.dk

Preben Sandahl, bioanalytikerunderviser, Aalborg Universitetshospital

pls@rm.dk

Marianne Schou Martiny, bioanalytikerunderviser, Aarhus Universitetshospital

marimart@rm.dk

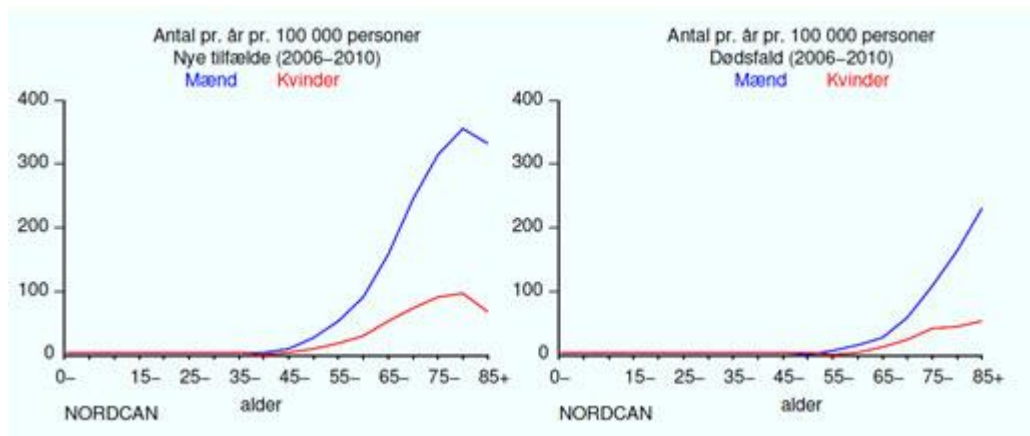
INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning.....	4
Anatomi og histologi.....	5
Epitelbeklædning.....	6
Indsamling af prøvemateriale.....	7
Fiksering.....	7
Ladt urin.....	7
Blæreskyllevæske.....	7
Kateter urin.....	7
Reservoir urin.....	7
Laboratorieprocedurer.....	8
Normale celler.....	9
Urotel.....	9
Pladeepitel, pladeepitelmetaplasi og hyperplasi.....	11
Cylinderepitel og cylinderepitelmetaplasi.....	12
Reservoir urin.....	12
Andre benigne fund.....	14
Krystaller.....	14
Urincylindre (casts).....	14
Renale tubulære celler.....	15
Celler fra sædblæren.....	15
Copora amylacea.....	15
Spermatozoer.....	15
Lithiasis (stendannelse).....	15
Egnethedskriterier.....	15
Inflammation og mikrobiologi.....	16
Bakterie.....	17
Svampe.....	17
Herpes virus og humant papillomvirus.....	18
Humant polyomavirus (Decoy celler).....	18
Cytomegalovirus.....	19
Trichomonas vaginalis.....	19
Schistosoma Hæmatobioum.....	20
Klassifikation.....	21
Neoplastiske forandringer.....	21
Ætiologi.....	22
Uroteliale tumorer.....	22
Histologi.....	22
Ledsagende dysplasi og carcinoma in situ.....	24
Cytologi.....	24
Planocellulært karcinom.....	28
Adenokarcinom.....	28
TMN klassifikation.....	29
Kontrol og behandling af blæretumorer.....	30
Kontrol og behandling af ikke invasiv tumor.....	31
Kontrol og behandling af invasiv tumor.....	32
Cystektomi.....	32
Strålebehandling.....	33
Kemoterapi.....	33
Komplikationer ved behandlingerne.....	33
Iatrogene celleforandringer i urotel.....	34
Læs mere.....	35

INDLEDNING

Undersøgelse af urin er en af de ældste medicinske metoder, da Ægypterne allerede to tusinde år før vores tidsregning beskrev både Schistosomiasis (infektion med blodikte) og hæmaturi (blod i urinen) på papyrus. Den første, der beskrev og illustrerede forskellige cytologiske forandringer inklusiv karcinom i urinprøver, var den polske læge Vilem Dusan Lambl i 1856.

Ser man samlet set på hyppigheden af neoplasier i urinvejene (nyre, nyrebækken, urinledere og urinblære) i Danmark, var der 2.596 nye tilfælde i 2010, heraf 1.668 patienter med blæretumorer, hvoraf ca. halvdelen er ikke-invasive. Mænd rammes generelt tre gange hyppigere end kvinder (figur 1). Blærecancer ses sjældent før 40 års alderen, da det tager mange år at udvikle sygdommen. De fleste patienter er ca. 70 år, når sygdommen diagnosticeres.



Figur 1: Blære kræfttilfælde fordelt på alder og køn.
(<http://www.cancer.dk> juni 2012)

Der findes i dag et pakkeforløb for kræft i blæren, som omfatter alle patienter med begrundet mistanke om eller påvist tumor i blæren. Patienter med symptomer på blærekræft henvises til en urologisk afdeling og får stillet diagnosen i et samarbejde med patologiafdeling og røntgenafdeling. Det vigtigste symptom ved kræft i blæren er makroskopisk hæmaturi (synligt blod i urinen). Omkring halvdelen af tumorerne vokser invasivt på diagnosetidspunktet. De resterende er uroteliale forstadier, som antages på et senere tidspunkt at blive ondartede, såfremt de ikke behandles. Denne skelnen er meget væsentlig m.h.t. udredning, behandling og kontrol.

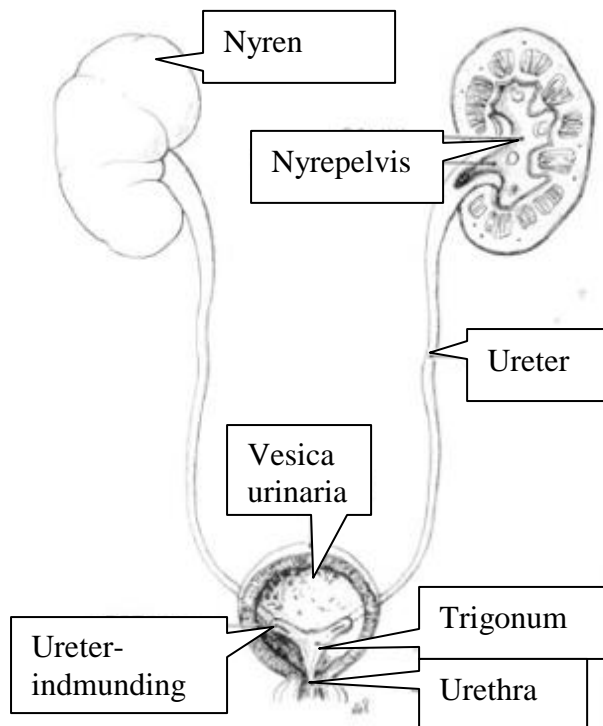
Den cytologiske undersøgelse af materiale fra de fraførende urinveje anvendes både til primær diagnostik, til screening og til kontrol efter tidligere neoplasi. Nyhenviste patienter undersøges primært med en urinprøve, hvis både cystoskopi (gr. cystes blære, kikkertundersøgelse af urinblæren) og billeddiagnostik er normale. Patienter, der er genetisk disponeret for arvelig non-polypøs colorektalcancer (HNPCC), har en øget risiko for at udvikle urinvejstumorer. De anbefales derfor at blive screenet vha. en urinprøve årligt eller hvert andet år fra 30 års alderen. De fleste patienter med urinvejstumorer kontrolleres cytologisk hver 4. måned, hver 8. måned eller årligt i en lang årrække, fordi sygdommen desværre ofte recidiverer.

Indikation for en urincytologisk undersøgelse

- Mistanke om neoplasi i de fraførende urinveje primært ved normal billediagnostik og cystoskopi
- Kontrol af tidligere neoplastiske forandringer
- Screening af risikogrupper (HNPCC)

ANATOMI OG HISTOLOGI

Urinvejene består af to nyrer (la. *ren*) og to urinledere (gr. *ureter*), urinblæren (herefter omtalt som blæren, la. *vesica urinaria*) samt urinrøret (gr. *urethra*) (figur 2). Nyrene producerer og udskiller urin ved en vedvarende filtrering af blodet. Herved udskilles affaldsstoffer, der stammer fra organismens stofskifte samt giftstoffer. Der dannes under normale forhold 1-2 liter urin pr. døgn. Urinens surhedsgrad varierer fra pH 4-8.



Figur 2. Anatomi af urinvejene. Området i blærevæggen imellem de to ureterindmundinger og urethra kaldes trigonum.

De fraførende urinveje er et transportsystem, der leder urinen fra nyrene til urinrørets udmundning. Urinen opsamles i nyrepelvis (nyrebækkenet) og afgår gennem ureter ved hjælp af peristaltiske kontraktioner ned i blæren, der fungerer som et reservoir for urinen mellem vandladningerne. Ureter munder ind i blæren svarende til dennes bagvæg. Urinen udtømmes fra blæren gennem urethra. Området i blærevæggen imellem de to ureterindmundinger og urethra kaldes trigonum (figur 2). Hos kvinder støder blæren opadtil og bagtil mod uterus. Urethra er hos kvinden kun 3-4 cm lang, mens den hos mænd er 18-20 cm. Her passerer urethra gennem prostata (blærehalskirtlen). Prostata producerer et hvidligt sekret, som gør spermen

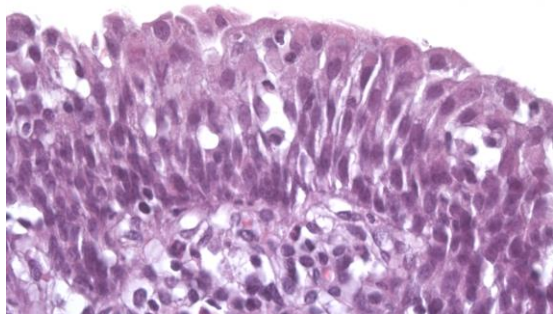
tyndtflydende. Sædblæren (vesicula seminalis), der munder ud i prostatisk urethra producerer et tykt, gult sekret, der også har betydning for spermatozoernes mobilitet.

Epitelbeklædning

De fraførende urinveje er overvejende urotelbeklædte, men der ses områder beklædt med plade- og cylinderepitel. Urotelet kaldes også overgangsepitel eller transitiocellulært epitel, da man mente, at urotelet var et overgangsepitel mellem plade- og cylinderepitel. Urotelet er et højt specialiseret epitel, der opretholder barrieren mellem urin og blodet. Det er stort set uigennemtrængeligt for vand, salt og andre faste stoffer, der findes i urinen. Dette opnås, ved at cellemembranen lumenalt i de superficielle urotelceller er fortykket samt at mellemrummene mellem de superficielle celler er uigennemtrængelige.

Urotelet er et særdeles elastisk epitel, der tilpasser sig volumenændringer, ved at lumenale vesikler med ekstra membranmateriale indlemmes i de superficielle cellers overflademembraner og samtidig udstrækkes den stærkt foldede basalmembran. Når blæren er fyldt, er der derfor kun få cellelag, hvorimod epitelet bliver mange cellelag tykt i en tom blære.

Urotel er et flerlaget epitel bestående af superficielle, intermediære og basale urotelceller (figur 3). Det øverste cellelag består af superficielle urotelceller, der hver dækker over to til tre dybereliggende urotelceller. Derfor kaldes de også dækceller eller paraplyceller. Under det superficielle cellelag findes et varierende antal cellelag af intermediære urotelceller, mens det basale cellelag kun består af et cellelag. Både de intermediære og de basale urotelceller har kontakt med basalmembranen. Basalcellerne er små og cylindriske i den afslappede blære og flade i den dilaterede blære. I modsætning til fx pladeepitelceller, der fornyes med ca. 4 dages mellemrum, afstødes urotelceller langsomt, op til et år. Afstødningen vil dog øges ved inflammation eller ved neoplasi.



Figur 3 HE. Blærevæggen med normalt urotel og underliggende stroma.

Urotelet i ureter og pelvis har færre cellelag end i blæren. Cellerne er større med flere kerner og markant variation i celleform, formentlig fordi cellerne har et lavere turn-over og eksfoliation end i blæren.

Urotelet i de fraførende urinveje kan undergå metaplastisk omdannelse både i form af pladeepitelmetaplasi, og glandulær metaplasi ved forskellige former for irritation fx inflammation og lithiasis (stendannelse). Den yderste del af urethra er beklædt med flerlaget uforhornet pladeepitel. Dette epitel kan hos kvinder strække sig helt op i trigonum. Pladeepitelet responderer på hormoner og efter menopausen bliver epitelet ofte atrofisk. Den mandlige urethra er beklædt med urotel. Stedvis ses flerlaget eller pseudolagdelt cylinderepitel, mens der yderst er flerlaget uforhornet pladeepitel.

INDSAMLING AF PRØVEMATERIALE

Prøvematerialet fra urinvejene er ladt urin, blæreskyllevæske, reservoir urin og kateterurin. Blæreskyllevæsker indsamles i forbindelse med en endoskopisk undersøgelse af urinblæren (cystoskopi). Det er vigtigt, at der oplyses, hvilken materialetype der er tilsendt afdelingen, da dette sammen med den anvendte præpareringsteknik er to faktorer, der i høj grad influerer på celleindholdet og cellemorfologien i den enkelte prøve.

Fiksering

Urin er et uegnet opbevaringsmedium for celler pga. surhedsgraden og den varierende osmolaritet af urinen. Cellerne i urinprøver degenererer derfor let, og det er vigtigt, at prøverne fikses umiddelbart efter opsamling eller prøvetagning. Urinprøver fikses i 50 % etanol v/v i forholdet 1:1. Fiksativet kan tilsættes iseddikesyre, der har en lyserende virkning på erythrocytter. Anbefalet prøvolumen vil afhænge af afdelingens præparationsteknik.

Ladt urin

Ved anvendelse af ladt urin anbefales det ikke at opsamle første morgenurin eller døgnurin til cytologisk undersøgelse for at undgå unødigt degeneration og autolyse af cellerne. Ladt urin indeholder under normale forhold få ofte enkeltliggende, ensartede intermediære urotelceller. Der ses ofte degenerative celleforandringer. Ladt urin indeholder i princippet materiale fra nyrepelvis til urethra, men vil også indeholde tilblanding fra de ydre genitalier specielt hos kvinder.

Blæreskyllevæske

Blæreskyllevæsken opsamles i forbindelse med en cystoskopi. Blærevæggen skylles med 50-100 ml. fysiologisk saltvand, der opsamles i en flaske med fiksativ. Herefter kan der eventuelt tages biopsier fra blærevæggen til samtidig histologisk undersøgelse.

Blæreskyllevæsker er generelt cellerige og cellerne er mere velbevarede end i en ladt urin og giver antagelig en større diagnostisk sikkerhed. Prøven viser kun forandringer i blæren. Cellebilledet er domineret af urotelceller lejret i grupper, desuden ses der flere superficielle urotelceller.

Kateterurin

Et kateter er et tyndt plastic rør, der kan føres op i blæren gennem urethra, hvorigennem urinen frit kan løbe ud i en plastikpose. Man kan også udhente urin specifikt fra ureter eller nyrepelvis ved hjælp af et kateter. Ved den cytologiske vurdering skal der tages højde for, at cellerne er reaktivt prægede på grund af instrumenteringen samt degenerativt prægede, fordi cellerne har opholdt sig længe i kateterurinen ved stuetemperatur. Prøven indeholder således ofte mange reaktive eller degenerativt ændrede urotelceller lejret i grupper.

Reservoir urin

Denne materialetype anvendes til kontrol af patienter, der har fået fjernet blæren (cystektomi) i forbindelse med behandling for blærecancer og har fået indsat en tarmlære til erstatning. Disse er typisk navngivet efter kirurgen eller hospitalet, der har udviklet operationsteknikken. Der er en risiko for at der udvikles et nyt urotelialt karcinom i ureter, nyrebækken eller en evt. bevaret urethra. Primært karcinom i tarmlæren ses ikke.

LABORATORIEPROCEDURER

Ved præparationsprocedurer af urinprøver gælder det om at få koncentreret velbevarede celler gerne på et mindre område på objektglasset. Urinprøver fra symptomatiske patienter indeholder ofte proteinøst materiale, blod og inflammatoriske celler. Det kan anbefales at anvende en præparationsteknik, der fjerner mest muligt af dette, så vurderingen af cytomorfologien ikke forstyrres af baggrunden.

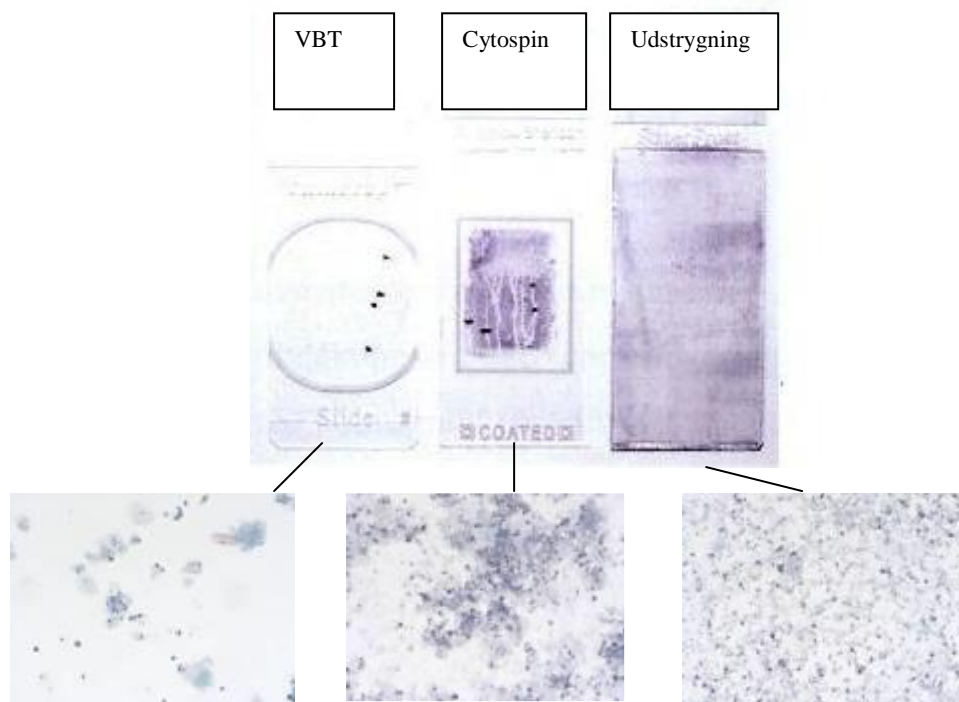
Udfordringer ved præparering af urincytologisk materiale

- at koncentrere et cellefattigt materiale
- at bevare cellemorfologien
- at sikre at cellerne adhærer til objektglasset i en tilstrækkelig mængde
- at et reduceret screeningsareal stadig indeholder repræsentative celler

Man kan koncentrere cellerne på flere forskellige måder fx centrifugering, cytocentrifugering, væskebaseret cytologi (VBT) og filtertechnik.

De hyppigst anvendte præparationsmetoder er cytocentrifugering, væskebaseret teknik (VBT), milliporefiltertechnik og udstrygning af et præcipitat (bundfald) efter centrifugering. Generelt giver væskebaseret teknik et begrænset screeningsareal, den bedste cytomorfologi og den reneste baggrund, mens udstrygningsteknik generelt giver en dårlig cytomorfologi med en uren baggrund (figur 4). I øvrigt afhænger cytomorfologien af præparationsvariationer indenfor de enkelte teknikker.

Da cellemateriale altid er alkoholfikseret, farves urinprøverne med Papanicolaou-farvningen (PAP).

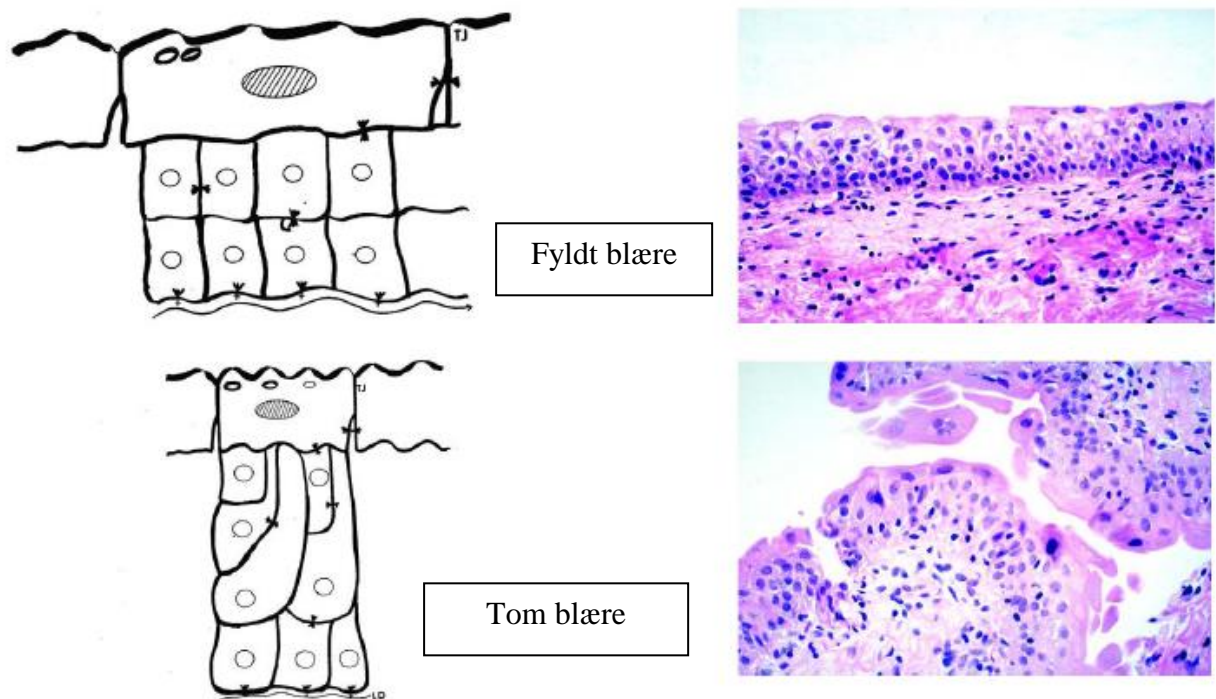


Figur 4. Samme urinprøve præpareret med Væskebaseret teknik VBT (ThinPrep), Cytospin (Megafunnel) og udstrygning (efter centrifugering). Den væskebaserede teknik giver den reneste baggrund.

NORMALE CELLER

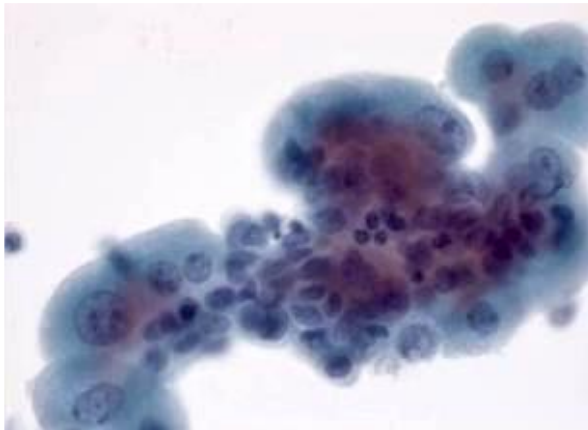
Urotel

Urotelet er et flerlaget epitel. Epitelet består af et lag af basale celler og et varierende antal lag af intermediære celler. Øverst er et lag af superficielle celler (dækceller, paraplyceller). Urotelceller er generelt meget størrelsesvarierende epitelceller og cellernes form præges af blærens kontraktive tilstand (figur 5). Cellerne kan være aflange eller cylinderformet, men er oftest ovale. Det normale cytologiske cellebillede indeholder urotelceller af forskellig modenhedsgrad og de varierer meget i størrelse, afhængig af hvilket cellelag de tilhører. Basale urotelceller er små celler på størrelse med en lymfocyt, mens de største mangekernede paraplyceller er på størrelse med en superficial pladeepitelcelle. Alle urotelcelletyper kan indeholde glykogen og de superficielle urotelceller kan indeholde mucin. Cellerne ligger enkeltvis, i løse sammenhængende grupper, sheets eller syncytier (specielt i skyllevæsker) (figur 6). Degenererede urotelceller kan indeholde et relativt stort, eosinofilt inklusionslegeme i cytoplasma. Man kender ikke årsagen, men fundet har ingen diagnostisk betydning.

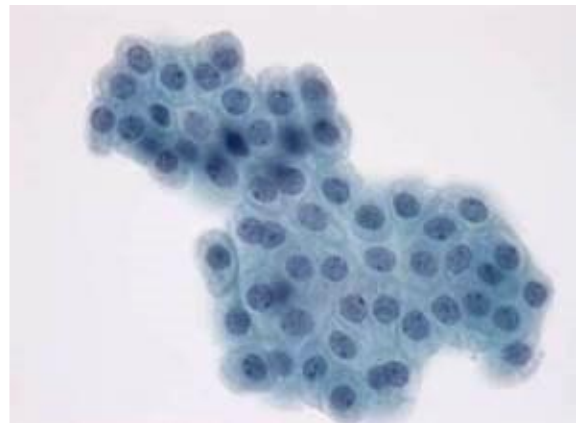


Figur 5. Urotelets tykkelse varierer afhængig af blærens kontraktive tilstand. Epitelet affladiges i en fyldt blære. Til venstre ses en tegning af epitelet i en fyldt og en tom blære. Til højre ses HE snit af en fyldt og en tom blære.

Basale og intermediære urotelceller er cytologisk ens. Cellestørrelsen varierer fra lymfocytstørrelse til størrelsen på parabasale pladeepitelceller (figur 7). Cellerne er runde til cylindroide (figur 8). Cytoplasma er blågrønt, tæt eller fint vakuoliseret med tydelige cellegrænser. Kernen er oval, oftest centralt placeret og generelt større end kernen i intermediære pladeepitelceller. Kromatinet er jævnt fordelt og varierer fra fint granuleret, ”salt og peber” kromatin til pyknotiske kerner, afhængigt af hvor velbevarede de er. Der kan ses mikronukleoler.

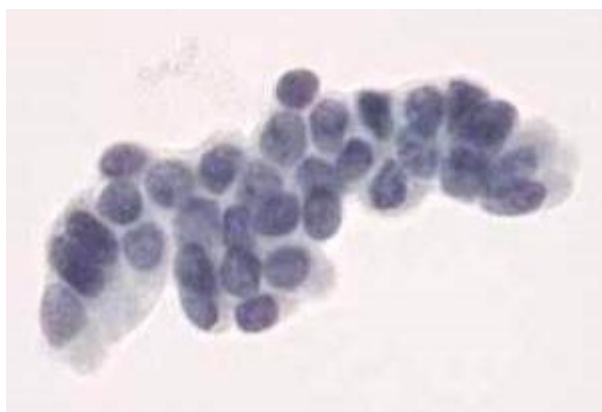


Figur 6. Tæt gruppe af urotelceller i en blæreskyllevæske.

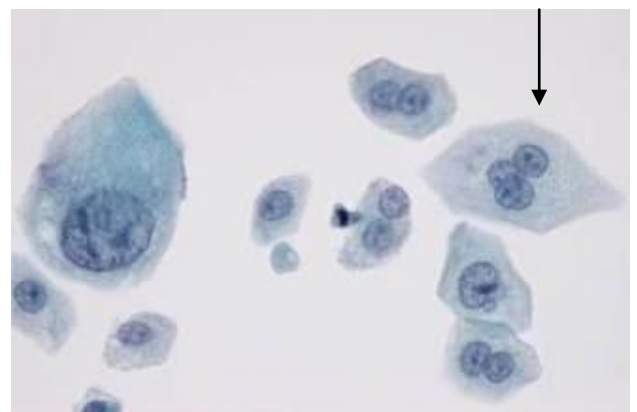


Figur 7. Sheet med velbevarede intermediaære urotelceller

Cytomorfologiske kriterier	Superficielle urotelceller	Intermediære og basale urotelceller
Celleform	Afrundede til polygonale	Rund evt. cylindroide
Størrelse	Variierende, men store celler (ca. 1400 μm^2) rigeligt cytoplasma svarende til en superficiel pladeepitelcelle Lav K/C ratio	På størrelse med parabasale pladeepitelceller eller mindre
Kerne	Ofte to- eller flerkernede, stor, rund, fint granuleret kromatinstruktur ofte en eller flere makronukleoler	Vesikulær kromatinstruktur
Cytoplasma	Blåligt, rigeligt, tæt eller vakuoliseret Velafrænset	Blåligt, homogent og velafgrænset eller yderst sparsomt (basale)
Cellejring	Enkeltliggende	Enkeltliggende eller i sheets



Figur 8. Intermediære og basale urotelceller bemærk cylinderformen.



Figur 9. Superficielle og intermediaære urotelceller. Bemærk den konvekse, paraplyformede overkant (!)

Superficielle urotelceller kaldes også paraplyceller, fordi de dækker over flere underliggende celler. De har et rigeligt cytoplasma og ofte to eller flere kerner, der kan variere lidt i størrelse. Kernerne indeholder typisk en eller flere makronukleoler. De kan have op til 50 kerner. De ses hyppigere i skyllevæsker fra ureter eller pelvis end fra blæren. De er på størrelse med en superficial pladeepitelcelle og har en lav K/C ratio. Cytoplasma er ofte vakuoliseret, men velafgrænset og det kan undertiden ses, at de har en konveks (hvælvet) overflade og en mere kantet flade mod de underliggende celler. Det giver dem en paraplylignende celleform (figur 9). Urotelcellerne i ureter og pelvis er større, har flere kerner og varierer markant mere i celleformen end det ses i blæren, formentlig fordi cellerne ikke afstødes så hyppigt.

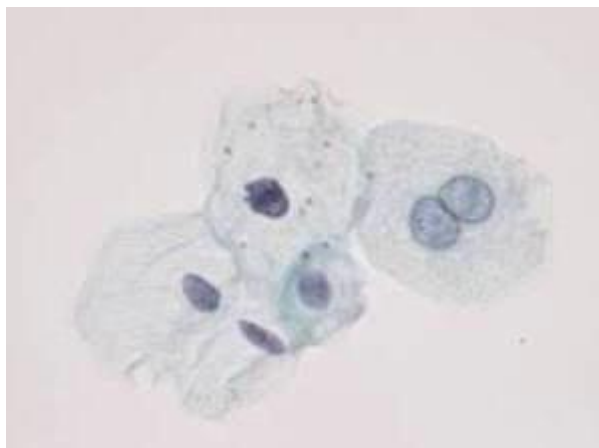
Reaktive forandringer kan forekomme i forbindelse med inflammation, sten, hyperplasi, stråle- og kemoterapi, bakteriel eller viral infektion, medikamenter eller instrumentering. Reaktive forandringer i urotelceller specielt de superficielle er derfor meget almindelige. Kernerne bliver større og der bliver flere. K/C ratio kan øges noget. Cytoplasmatiske vakuoler ses hyppigt i det mørkere farvede cytoplasma. Kernerne kan blive særdeles atypiske med grov kromatintegning og uregelmæssige makronukleoler. Kernemembranen kan virke uregelmæssig og optrukket. Ved degeneration bliver kernerne hyperkromatiske eller pyknotiske og karyorrhexis kan ses.

Pladeepitel, pladeepitelmetaplasi og hyperkeratose

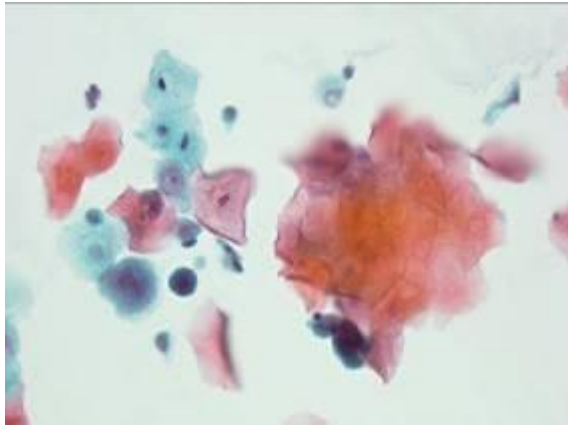
Hver anden kvinde og 5-10 % af alle mænd har normalt forekommende pladeepitel i trigonum (figur 2). I ladt urin fra kvinder kan pladeepitel repræsentere tilblanding fra vagina (figur 10).

Der kan desuden ses områder med metaplastisk pladeepitel i trigonum. Metaplasi er omdannelse af en differentieret celletype til en anden differentieret celletype. Ændringen er oftest reversibel. Metaplasi i blæren ses fx ved gentagen irritation eller ved infektion.

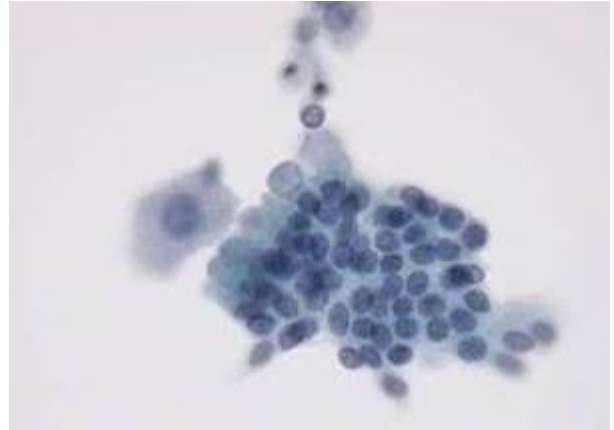
Der ses undertiden anukleære keratinholdige pladeepitelceller (hyperkeratose) (figur 11). Cellerne er på størrelse med en moden pladeepitelcelle og har orange cytoplasma. Cellerne ses ved keratinisering af pladeepitelet. Hyperkeratose kan være en reaktiv forandring, men kan også ses som led i en cancer. Flere og større keratinflager specielt i blæreskyllevæske bør rapporteres, således at patienten kan blive nøjere udredt. I ladt urin skal man hos kvinder være opmærksom på, at keratiniserende pladeepitelet kan være tilblanding fra vulva. Hos mænd kan det stamme fra glans penis. Man skal desuden være opmærksom på kontaminering af keratiniserende pladeepitel fra bioanalytikerens fingre ved håndtering af objektglas ved præparationen af uriner.



Figur 10. Pladeepitelceller og en superficial urotelcelle (th)



Figur 11. Anukleære pladeepitelceller



Figur 12. Gruppe af cylinderepitel

Cylinderepitel og cylinderepitelmetaplasi

Cylinderepitelceller er et sjældent fund både i ladte uriner og blæreskyllevæsker (figur 12). De kan stamme fra urethra eller fra bagvæggen af blæren i de såkaldte Brunn`s nests. Disse dannes ved, at urotolet gror fra overfladen af blæren ned i det underliggende lamina propia og danner centrale hulrum. Epitelbeklædningen affladiges og bliver cylinderformet. Disse forandringer regnes for at være af metaplastisk karakter. Såfremt der ses slimproducerende cylinderepitel, taler man om intestinal metaplasi. Cilierede cylinderepitelceller er sjældne. Det kan specielt i blæreskyllevæsker være vanskeligt at skelne intermediære urotelceller og cylinderepitel, idet urotelceller fra en tom blære kan være cylindriske med en tynd "hale", hvor de har været hæftet til basalmembranen.

Cylinderepitel fra prostata ses sjældent, men kan ses efter palpation af prostata. Disse celler er typisk kubiske celler med ensartede små runde kerner og de ligger i cellegrupper. Ses der makronukleoler bør man overveje indvækst af prostatacancer.

Normale cellefund i en urincytologisk prøve

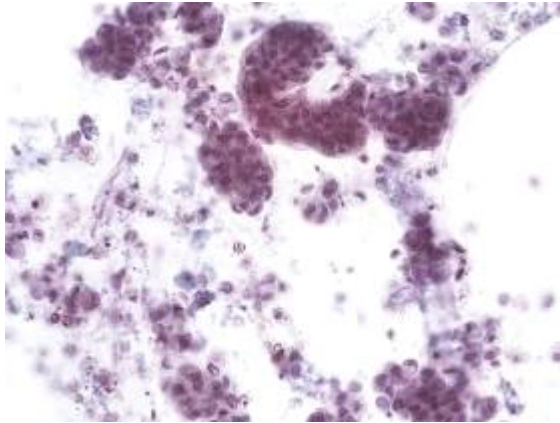
- Urotel (superficielle, intermediære og basale)
- Pladeepitelceller (især hos kvinder)
- Cylinderepitel (få)
- Leukocytter (få)

Reservoir urin

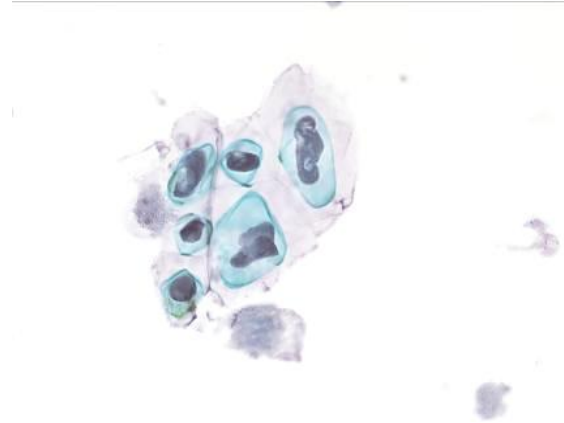
Den normale uotelbeklædte blære er erstattet af en blære dannet af et stykke tynd- eller tyktarm, hvorfor der overvejende ses intestinale cylinderepitelceller. Epitelet affladiges efterhånden. Reservoir uriner indeholder stærkt degenerative cylinderepitelcelle, der er degenererede, små og afrundede med uskarpt afgrænset og vakuoliseret cytoplasma. Kernerne er pyknotiske evt. med karyorrhesis. Der ses ofte meget slim samt talrige lymfocytter og makrofager (figur 13). Eventuelle urotelceller vil komme fra nyrepelvis eller ureter, men de vil være fåtallige og vanskelige at identificere.

Desuden kan der ses tilblanding i form af plantecellelignende strukturer med en tyk cellevæg, rigeligt cytoplasma samt mørk, udvisket centralt materiale (figur 14). Oprindelsen af strukturerne

er uvis, men de er formentlig relateret til håndteringen af stomien og har ingen klinisk relevans. Fundet kan forveksles med tilblanding fra fistel eller parasit æg.



Figur 13. Reservoirurin med degenerede epitelceller, granulocytter og rigeligt slim.



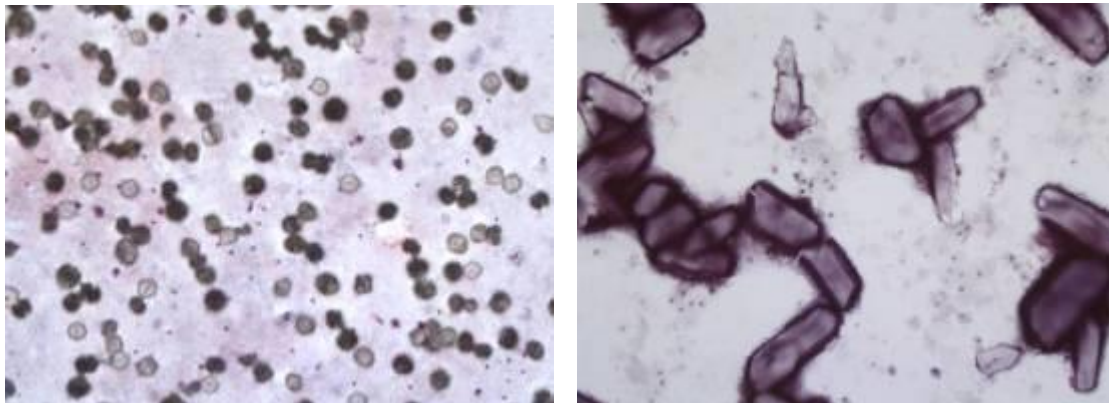
Figur 14. Tilblanding i reservoir urin i form af plantecellelignende strukturer med en tyk cellevæg, rigeligt cytoplasma samt mørk centralt materiale

Ladt urin	Overvejende intermediære urotelceller og meget få paraplyceller. Urotelcellerne er enkeltliggende. Cellegrupper ses sjældent.
Blæreskyllevæsker	Flere paraplyceller og de intermediære urotelceller er mere cylinderformede. I VBT ses flere aggregater af celler, der runder op og får pseudopapillær konfiguration.
Kateter urin	Meget cellerig og der ses flere dækceller end i ladte urinprøver. Cellerne er ofte reaktivt ændrede, flerkernede med nukleoler, og der ses hyppigere cellegrupper. Ved inflammation ses et lidt mere irregulært udseende af cellerne. Der er flere degenerede urotelceller med forstørrede kerner og dårligt definerede cellegrænser. Kromatinet er oftest fint granuleret, men kan være groft granulerede. Indeholder sjældent pladeepitel.
Reservoir urin	Overvejende degenererede intestinale cylinderepitelceller, der er små og afrundede. Cytoplasma er uskarpt afgrænset og vakuoliseret. Kernerne er pyknotiske evt. med karyorrhexis. Der kan ses slim. Ganske få urotelceller, om nogen.

ANDRE BENIGNE FUND

Krystaller

De fleste krystaller, der er uopløselige i alkohol, ses altovervejende i ladt urin og har ingen klinisk betydning. Deres tilstedeværelse afhænger af urinens kemiske bestanddele og de udfældes i uriner med enten lavt eller højt pH, men de er også temperaturafhængige. De kan ses både med fasekontrast og i lysmikroskopet (figur 15). I nogle tilfælde er krystallerne altdominerende i den cytologiske prøve, som så er uegnet til cytologisk bedømmelse.



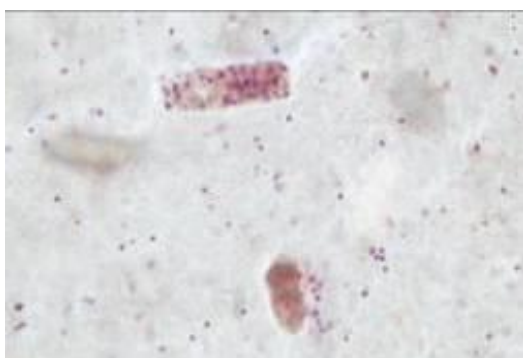
Figur 15. Eksempler på krystaller i urin prøver.

Urincylindre (casts)

Specielt i ladt urin kan man i sjældne tilfælde observere enkelte cylindriske strukturer (urincylindre) af forskelligt materiale, der har været ophobet i nyretubuli eller samlør pga. nyreskader. Materialet hobes op, afstødes og udskilles med urinen.

De kan opdeles i to grupper: acellulære (uden celler) eller cellulære cylindre. Acellulære cylindre er fx hyaline (glykoprotein) og granulære (protein eller debris) casts, som ofte ses hos raske mennesker og derfor ikke har nogen klinisk betydning. Cellulære casts er opbygget af enten leukocytter, erythrocytter eller tubulusceller (figur 16,17). Erythrocytcylindre opstår ved glomerulær sygdom i nyrene.

Leukocytcylindre indeholder neutrofile granulocytter og kan ses ved tubulær og interstitiel inflammation og glomerulære sygdomme. Cylindre opbygget af tubulusepitel ses ved tubulær nekrose, som er en af årsagerne til nyresvigt.



Figur 16. Urincylindre opbygget af tubulusceller og erythrocytter.



Figur 17. Erythrocytcylinder

Renale tubulære celler

Renale tubulære celler (celler fra nyrerne) ses sjældent i urinprøver under normale forhold. Nyretransplanterede patienter, hvor nyrerne er ved at afstødes eller patienter med sygdomme i nyreparenkymet kan afstøde tubulusceller.

Celler fra sædblæren

Celler fra sædblæren ses sjældent, men de kan være meget atypiske, især hos ældre mænd. Cellerne er i så fald bizarre med forstørrede, polyploide kerner og hyperkromatiske, degenerativt prægede kerner. Cytoplasma indeholder et gyldenbrunt lipokromt pigment (lipofuscin) og det er et vigtigt karakteristika, når de skal skelnes fra neoplastiske celler. De ses ofte sammen med spermatozoer og corpora amylacea

Corpora amylacea

Corpora amylacea (gr. *amylon* stivelse), der har en koncentrisk struktur og stammer fra prostata. Corpora amylacea består af udfældninger af visse glykoproteiner og amyloid. De kan med alderen undergå forkalkning. Tilstedeværelsen af disse legemer øges med alderen og har ingen diagnostisk betydning.

Spermatozoer

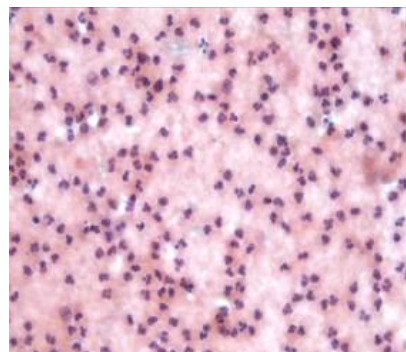
Når der er spermatozoer i et stort antal bør det rapporteres, da der kan være tale om retrograd ejakulation, hvor spermen løber baglæns op i blæren, fordi lukkemusklen mellem blæren og urethra ikke fungerer optimalt.

Lithiasis (stendannelse)

Urinsten (calculi) skyldes udfældning af calcium oxalat eller urinsyre krystaller og dannes sædvanligvis i nyrepelvis og kan variere i størrelse. Hvis de er meget små, kan de passere igennem de fraførende urinveje uden at give symptomer, men er de mere end 2 mm. i diameter kan de afklemme ureter. Denne obstruktion med dilation er meget smertefuld. Der kan forekomme hæmaturi efter den mekaniske beskadigelse af urotelet. Cytologisk materiale fra en patient med lithiasis kan være meget cellerige. I baggrunden ses erythrocytter og granulocytter og pseudopapillære celleflager med afrundede kanter. Cellerne kan være vanskelige at skelne fra en low grade forandring (se neoplastiske forandringer).

EGNETHEDSKRITERIER

Der afstødes normalt få celler fra epitelet i de fraførende urinveje. En ladt urinprøve vil derfor normalt indeholde få urotelceller. En urinprøve kaldes normalt ikke uegnet pga. for få celler. Afhængig af prøvetype og præparationsteknik kan urinprøven kodes cellefattig. Urinprøver kan være uegnede, hvis cellerne dækkes af fx protein, inflammation, blod eller krystaller (figur 18).



Figur 18. Uegnede urinprøver pga. Protein evt. inflammation

INLAMMATION OG MIKROBIOLOGI

En del af de patienter der henvises til udredning for blærecancer har en infektion. Inflammation i blæren (cystitis) kan være akut eller kronisk. Symptomerne ved akut cystitis ses nedenfor.

Symptomer ved akut cystitis

- Hæmaturi dvs. blodig urin
- Pollakisuri (gr. *pollakis*, ofte) dvs. hyppig vandladningstrang
- Dysuri (gr. *dys* mangelfuld) dvs. besværet vandladning
- Stanguri dvs. svie eller smerter ved vandladning
- Nykturi (gr. *nyktos*, nat) dvs. natlig vandladning
- Imperiøs (uimodståelig) vandladningstrang
- Pyuri dvs. pusindhold i urinen
- Smerter eller trykke over eller bag skambenet

Cystitis kan være abakteriel, eller følge af kemisk eller fysisk påvirkning af urotelet, men årsagen er som oftest fækale bakterier. Normalt ses der ikke leukocytter i urin. Deres tilstedeværelse tyder derfor på inflammation eller infektion i de fraførende urinveje. Der ses desuden ofte reparative og degenerative celleforandringer. Der kan endvidere ses forskellige specifikke mikroorganismer. Disse mikroorganismer kan være tilblanding fra vulva, vagina eller glans penis.

Cellebilledet ved inflammation/infektion

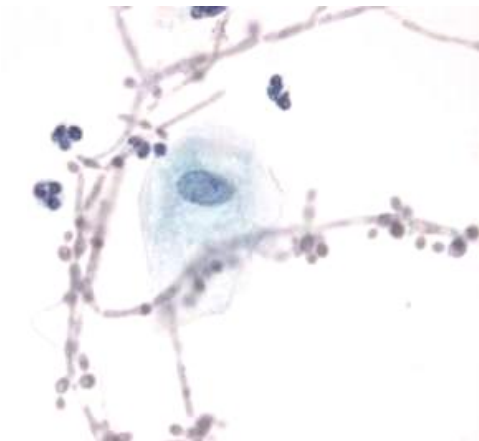
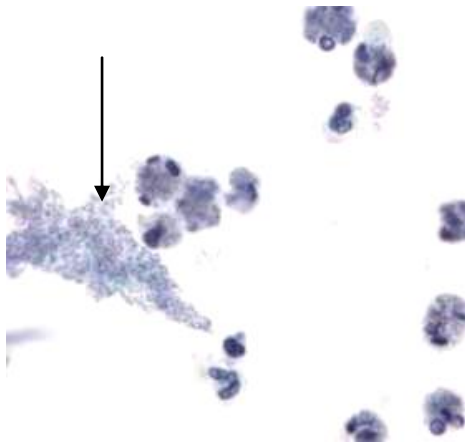
- Øget antal urotelceller
- Reparative forandringer
(kerneforstørrelse, fint granuleret kromatin, tydelig nukleole, uskarpe cellegrænser)
- Degenerative forandringer
(pyknotiske kerner, vakuoliseret cytoplasma, bevaret K/C ratio, eosinofile cytoplasmatiske inklusioner)
- Et øget antal neutrofile granulocytter
- Erythrocytter
- Makrofager
- Metaplastisk pladeepitel
- Hyperkeratose
- Mikroorganismer eller specifikke virale forandringer
 - Bakterier
 - Svampe
 - Herpes virus
 - Humant papillomvirus
 - Humant polyomavirus
 - Cytomegalovirus
 - Trichomonas vaginalis
 - Schistosoma hæmatobium

Bakterier

Urinen er normalt steril, men betændelse i urinvejene forårsaget af bakterier overordentlig hyppig, især hos kvinder. Kvinders livstidsrisiko for mindst én urinvejsinfektion estimeres til 50-100 %. Det skønnes, at der på årsplan er 200.000-300.000 tilfælde af urinvejsinfektion i Danmark. I de fleste tilfælde er de lige så uskadelige som hyppige, men bakterielle infektioner kan forårsage glomerulonefritis med dødelig udgang. Hyppigst drejer det sig om en infektion via urethra og de infektiøse bakterier er i næsten alle tilfælde overført fra gastrointestinal kanalen fx E coli, der forårsager op til 90 % af alle bakterielle cystitis tilfælde. Bakterier opformerer i urin, der opholder sig længere tid i blæren. Hos ældre mænd ses infektionen ofte i forbindelse med blæretømmingsproblemer fx ved prostatahyperplasi. Hyperplasi defineres som forøgelse af et fuldt udviklet organs størrelse som følge af proliferation af organets celler.

Stavformede eller kokkoide bakterierne kan ses i mikroskopet (figur 19), men kan kun identificeres ved dyrkning på mikrobiologisk afdeling.

Tuberkulose forårsaget af mykobakterier ses sjældent i de fraførende urinveje og i så fald sekundært til tuberkulose i nyrene. Bakterierne kan også påvises hos nogle patienter, der har fået behandlet en intraepitelial blæreneoplas med bacillus Calmette Guerin (BCG). Cellebilledet er domineret af reaktive urotelceller på en nekrotisk og lymfoid baggrund. Der ses Langhans kæmpeceller og grupper af epiteloïdceller. Påvisning af syrefaste stave med Ziehl Neelsen bekræfter diagnosen.



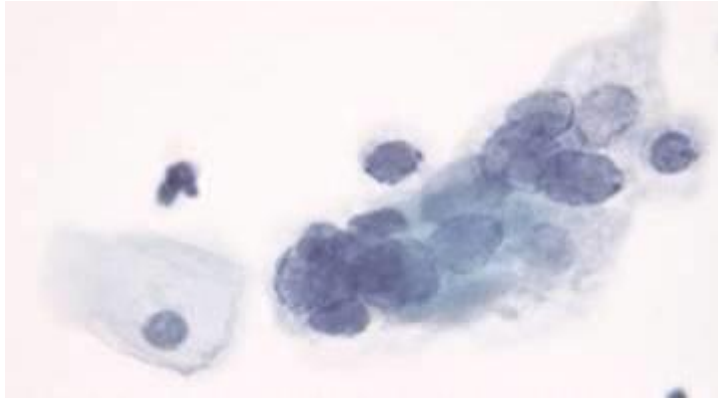
Figur 19. Neutrofile graunlocytter og coccoide bakterier (↓) Figur 20. Candida albicans

Svampe

Svampeinfektion kan ses lokalt i urinvejene eller som del i en systemisk svampesygdom. Den mest almindelige svamp i de fraførende urinveje er Candida albicans, der ses som hyfer eller hyppigst som gærceller (figur 20). Urotelcellerne bliver sjældent reaktivt forandrede, men der ses akut inflammation. Optræder der svamp i en ladt urin fra en kvinde, bør tilblending fra vagina overvejes. Candidiasis i urinvejene kan ses ved diabetes patienter, ældre patienter eller efter behandling med bredspektret antibiotika. Infektionen kan give store problemer hos immunsupprimerede patienter.

Herpes virus og Humant papillomvirus

Infektioner forårsaget af Herpes simplex og humant papillomvirus (HPV) kan ses i de fraførende urinveje og kan diagnosticeres på baggrund af specifikke cytomorfologiske forandringer i urotelet eller pladeepitelet.



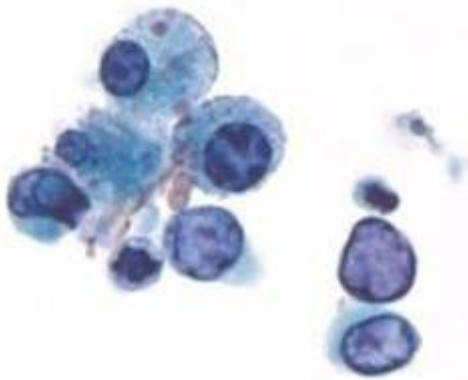
Figur 21. Herpesvirus inficerede celler

Herpes virus kan inficere urotelceller, men vil almindeligvis være associeret med en genital herpesinfektion. De herpes-inficerede celler er mangekernede. Kernerne molder og har matglasstruktur (figur 21). Der kan ses eosinofile kerneinklusioner.

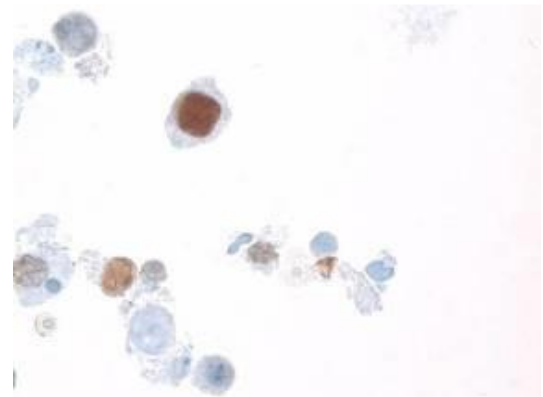
Humant papillomvirus (HPV) infektioner i urethra eller blæren er især forårsaget af lavrisiko HPV typerne 6 og 11. Kondylomerne kan være vanskelige at fjerne. HPV-inficerede celler kaldes koilocytter og de er karakteriseret ved abnorme kerner omgivet af en bred cytoplasmatisk opklaring.

Humant polyomavirus (Decoy celler)

I 1950'erne beskrev den amerikanske cytotechnolog Andrew Ricci som den første nogle urotelceller med store homogene kerner, der imiterede maligne urotelceller. Derfor kaldte han dem decoy celler (eng. *decoy*, at lokke). Først i 1971 blev humant polyomavirus identificeret i disse celler. Humant polyomavirus er i familie med humant papillomvirus (HPV), men i modsætning til HPV synes polyomavirus ikke at være karcinogen. Der er isoleret fem typer af polyomavirus i mennesker. BK-virus og JC-virus, der er opkaldt efter initialerne på de to patienter, hos hvem de første gang blev påvist, er de to typer, der kan inficere urinvejene. Infektion med BK-virus er uhyre almindelig, da mere end 90 % af alle børn har antistoffer imod denne type. Luftvejene er sæde for primærinfektionen, der sjældent bliver alvorlig og ofte er asymptomatisk. Efter primærinfektionen bliver virus latent i nyrer og urinvejsvæv. BK-virus kan reaktiveres ved reduceret t-celleimmunitet som opstår ved fx immunsuppression. BK-virus kan påvises i urin fra 25-40 % af alle organtransplanterede patienter. Hos nyretransplanterede patienter kan infektionen forårsage alvorlig nyreskade (interstitiel nephritis), der kan føre til afstødning af nyren. Cytologisk undersøgelse af ladt urin kan bruges til påvisning af en polyomavirusinfektion.



Figur 22. Polyomavirus inficerede urotelceller.
Der ses lyse transparente inklusioner omgivet af en fortykket kernemembran



Figur 23. Urotelceller med SV-40 positive kerner ved immunkemisk påvisning

Der beskrives to cytodagnostiske stadier af infektionen: inklusions- og postinklusionsstadiet. Inklusionsstadiet er det tidspunkt, hvor decoy cellerne enten indeholder de klassiske blålige eller lyse (pale) inklusioner i kernen. Urotelceller med disse inklusioner varierer i størrelse og kan blive meget store. Virus danner en tæt, blålig homogen inklusion, der smelter sammen med kernemembranen. Nogle gange ses en tynd, klar halo mellem inklusion og kernemembran. De lyse transparente kerner med en fortykket kernemembran afspejler formentlig, at virionerne er ekstraheret af kernen. Cellerne har ofte excentriske kerner og en kort cytoplasmatisk hale (komet celler) og cellerne er altid enkeltliggende. Postinklusionsstadiet er karakteriseret af decoy celler, der har tabt det meste af deres virusindhold. De forstørrede kerner virker tomme, samtidigt med at kromatinet fremtræder i form af tydelige kromocentre ('fishnet-stocking' mønster). Kernemembranen er altid glat (figur 22). Cellerne kan indeholde eosinofile inklusioner i cytoplasmaet. Der kan være varierende mængder af diagnostiske celler fra ganske få til mange. Alle inficerede celler vil have SV-40 positive kerner ved immunkemisk påvisning (figur 23).

Cytomegalovirus

Cytomegalovirus er medlem af herpes virus familien. Denne virus kan inficere nyfødte, patienter med nedsat immunforsvar fx patienter, der behandles med kemoterapi, transplanterede, patienter med lymfom/leukæmi eller AIDS patienter, hvor den ofte vil være fatal. Hos andre har infektionen et mildt og asymptomatisk forløb, men den kan forårsage hepatitis. De inficerede celler kan være tubulusceller fra nyrerne eller urotelceller, men der vil typisk være meget få diagnostiske celler til stede. De diagnostiske celler er store og enkeltliggende med én stor (cytomegali) blå, intranukleær inklusion med en tydelig halo omkring. Haloen er omgivet af en optrukket kernemembran. Disse celler kaldes derfor ugleøjeceller. Infektionen ses sjældent i cytologiske prøver. Virus kan også påvises med immunkemisk teknik.

Trichomonas vaginalis

I urincytologiske prøver fra begge køn kan der i sjældne tilfælde ses tilstedeværelse af *Trichomonas vaginalis*, der er en lille protozo. Organismen er oval og kendetegnet af en lille aflang, excentrisk kerne (figur 24). Trichomonaderne klæber ofte på pladeepitelcellerne i urethra eller blæren. *Trichomonas* kan hos kvinder være tilblanding fra en primær infektion i vagina. Hos mænd kan *trichomonas vaginalis* forårsage non-gonococcal urethritis eller prostatitis.

Schistosoma hæmatobium

Schistosomiasis (bilharziose, efter den tyske læge Theodor Bilharz, som var den første der beskrev årsagen til sygdommen) er en sygdom forårsaget af blodikter. Det antages, at der er over 200 millioner tilfælde på verdensplan. Der findes fem forskellige blodikter, der forårsager sygdommen. *Schistosoma hæmatobium* lever i ferskvand og er almindelig i Mellemøsten og Afrika. I Europa findes sygdommen kun som importeret sygdom hos immigranter og rejsende. I perioden 2003-2008 blev 49 patienter behandlet for schistosomiasis på Rigshospitalet. Dårlige sanitære forhold medførende fæces – og urinforurening af ferskvand og tilstedeværelse af en ferskvandssnegl er afgørende for udbredelsen af *Schistosoma*. Parasitten har en kompleks livscyklus, der involverer en eller flere mellemværter. Æg fra parasitten udskilles med urinen og klækkes i ferskvand. Larver frigøres fra ægget og trænger ind i en ferskvandssnegl, hvor den gennemgår en metamorfose til myriader af nye forstadier. Disse frigøres fra sneglen og kan gennembore humant hud typisk i forbindelse med ophold i vandet. Forstadierne til schistosomerne (*Schistosomula*) vandrer via værtsens blodkar til hjertet og videre til vena porta. De udvikles til kønsmodne orme i leveren. De er 1-3 cm. lange og føres herfra til blodkar omkring blæren. De kopulerer og vandrer så ned til urinblærens væg, hvor æggene lægges. De voksne orme lever 5-10 år. Når æggene er modne, gennemtrænger de urotelet og udskilles med urinen.

Det sygdomsbillede, parasitterne fremkalder, skyldes dels lokale immunreaktioner og fibrose, dels symptomer i blæren, hvis funktion påvirkes. Det vigtigste symptom på kronisk infektion er makroskopisk hæmaturi og dysuri. I oldtiden blev Ægypten omtalt, som landet hvor drengene har menstruation. Inficerede patienter har en stærkt øget risiko for udvikling af planocellulært karcinom i blæren forudgået af pladeepitelmetaplasi. Cystoskopisk ses en leukoplaki. Infektionen er derfor den hyppigste årsag til blærecancer, i de områder hvor blodikten lever. Infektionen diagnosticeres ved fund af æg fra parasitten i urinprøver eller blærebiopsier ved mikroskopi. Ægget er stort (150x50 µm), aflangt og spidser til i den ene ende med en lille karakteristisk torn. Membranen er tyk og halvgennemskinnelig. Det er ikke altid de tager imod farve i en PAP-farvning (figur 25). Æg fra *Schistosoma mansoni* og *Schistosoma japonicum* påvises i fæces.



Figur 24. *Trichomonas vaginalis* og to pladeepitelceller.



Figur 25. Æg fra *Schistosoma hæmatobium* omgivet af neutrofile granulocytter

KLASSIFIKATION

Til klassifikation af forandringer i urinvejene har man i Danmark indtil 1. januar 2009 anvendt Bergkvist klassifikation, nu anbefales det at anvende WHO 2004 klassifikationen.

Cytologisk anvendes følgende diagnoser på cytologisk materiale: Uegnet prøve, normale celler, uroteliale tumorer, hvor der skelnes mellem invasive og ikke-invasive tumorer. Desuden ses planocellulære og adenokarcinom samt andre tumorer

WHO 2004 klassifikationen

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Uroteliale tumorer invasive og ikke-invasive tumorer • Planocellulært karcinom • Adenokarcinom • Neuroendokrine tumorer • Andre tumorer |
|---|

NEOPLASTISKE FORANDRINGER

Tumorer i urinvejene er hyppigst i blæren, men forandringerne kan ses alle steder, hvor der er urotel, altså i nyrepelvis, ureter, blæren og urethra.

Der diagnosticeres ca. 1800 nye tilfælde af blæretumorer om året i Danmark, heraf påvises 75 % hos mænd. Sygdommen ses sjældent før 40 års alderen, og er hos begge køn hyppigst mellem 50 og 80 år med et toppunkt omkring 70 år. Det tager 20 til 30 år at udvikle blæretumorer.

Symptomer på blæretumorer er hyppigst hæmaturi, men hos en del patienter ses blæreirritations symptomer (pollukisuri og dysuri), gentagende blærebetændelse samt smerter eller trykken over eller bag skambenet. Patienter uden symptomer, der får påvist blæretumorer er typisk patienter, der er i kontrol for tidligere blæretumorer.

På diagnosetidspunktet er 50 % af blæretumorerne invasive, og af disse er halvdelen muskelinvasive.

Primære tumorer i de fraførende urinveje er i 94 % af tilfældene uroteliale tumorer. De resterende neoplasier udgøres af 2 % planocellulære karcinomer, 2 % adenokarcinomer og resten af andre tumortyper. Der er mange varianter af uroteliale tumorer. De hyppigste varianter er uroteliale tumorer med planocellulær eller glandulær uddifferentiering. Det vil sige, at der ses neoplastiske forandringer i plade- eller cylinderepitel samtidig med uroteliale forandringer.

Tumorer i de fraførende urinveje

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Uroteliale tumorer <ul style="list-style-type: none"> - planocellulær uddifferentiering - glandulær uddifferentiering • Planocellulære karcinomer • Adenokarcinomer • Neuroendokrine tumorer • Mesenkymale tumorer • Andre tumorer |
|--|

Ætiologi

Der er flere kendte risikofaktorer for udvikling af tumorer i de fraførende urinveje. Cigaretrykning er forbundet med en tre gange øget risiko for udvikling af blærecancer. Antal pakkeår er i sig selv ligefrem proportional med øget risiko og en tilsyneladende mere aggressiv sygdom.

Andre kendte karcinogener findes i arbejdsmiljøet. Benzenderivater og aromatiske aminer eksponeres i stål- og aluminium industrien samt i farve, gummi, tekstil og kemikalieindustrien. Frisører har desuden en øget risiko ligesom tidligere strålebehandling mod bækkenet samt indtag af fenacetin og cyklofosamid er kendte risikofaktorer. Patogenesen ved planocellulært karcinom er irritative tilstande i blæren så som Schistosoma hæmatobium infektion (på verdensplan), anvendelse af kateter gennem lang tid og kronisk blæreinfektion. Patogenesen ved adenomatøse blæretumorer kendes ikke. Kostfaktorer er kun minimalt associeret med udvikling af tumorer i blæren. Desuden har patienter, der er genetisk disponeret for arvelig non-polypøs colonrektalcancer (HNPCC), en øget risiko for udvikling af urinvejstumorer.

Uroteliale tumorer

Den klassiske uroteliale neoplasie er opbygget af en forgrenet bindevævsgrundstok med en overfladebeklædning bestående af mere eller mindre forandret urotel. Bindevævsgrundstokken er meget karrig og oftest bredbaset. Papillomerne fremtræder fligede (figur 26,27,31,32).

Blæretumorer er i 90 % af tilfældene papillære uroteliale tumorer, mens kun 4 % er nonpapillære ofte flade karcinomer in situ forandringer, der ikke kan ses ved cystoskopi af blæren (figur 29).

Tumorerne vokser på diagnosetidspunktet invasivt i 50 % af tilfældene og ikke-invasivt i resten. 10 % af patienterne med primært ikke-invasiv blæretumor vil senere udvikle en invasiv voksende blæretumor. Tumorerne er ofte multifokale dvs. de findes flere steder i urinvejene. I ca. 20 % af de uroteliale tumorer i blæren ses en planocellulær uddifferentiering. I nyrepelvis ses den planocellulære uddifferentiering i ca. 45 % af tilfældene. Den kliniske betydning af den planocellulære uddifferentiering er ikke helt klarlagt, men giver formentlig en dårligere prognose. Diagnosen planocellulært karcinom stilles kun på rene planocellulære karcinomer.

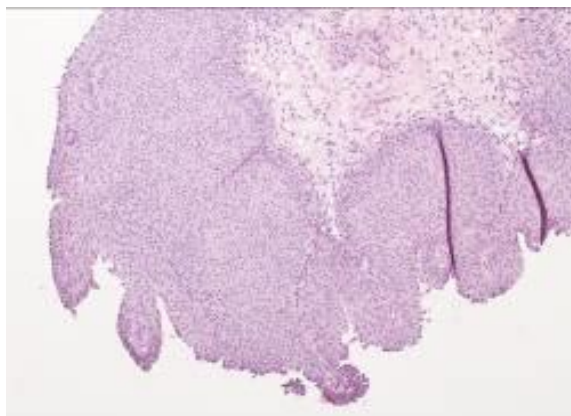
I 6 % af de uroteliale tumorer ses en glandulær uddifferentiering. Den kliniske betydning af denne uddifferentiering er ukendt.

Histologi

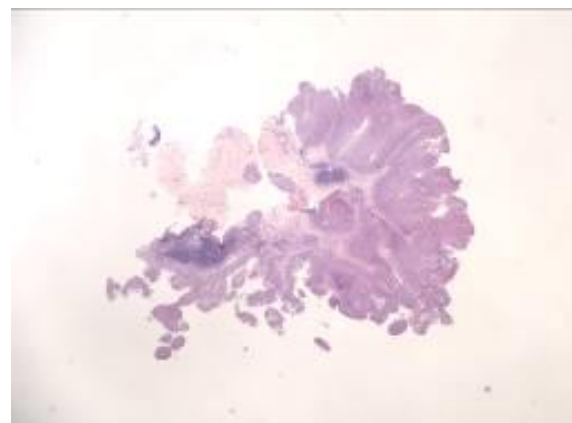
Uroteliale tumorerne graderes histologisk i papillom, papillær urotel neoplasie med lavt malignitetspotentiale (PUNLMP), low grade og high grade forandringer jf. WHO 2004 klassifikation. Low grade tumorer har lav tendens til at blive invasive, mens high grade forandringerne ofte bliver invasivt voksende. PUNLMP er papillære neoplasie, der vokser langsomt og ikke har tendens til at spredes.

I tabellen herunder beskrives det histologiske billede ved Bergkvist og WHO 2004 klassifikationen. Kun histologisk kan man vurdere om forandringerne er invasivt voksende eller ej. Ved papillom ses et normalt udseende urotel, mens der ved PUNLMP ses et fortykket urotel, med lette celleforandringer. Ved low grade forandringer ses en let ændret arkitektur og cytologiske forandringer (figur 26,27). Et karakteristisk fund er spredtliggende hyperkromatiske kerner og mitoser. Ved high grade forandringer ses udtalt disorganisering af urotelet med polaritetstab, tab af superficielle celler, kernevariation og typisk mange mitoser (figur 29). Se nedenstående tabel.

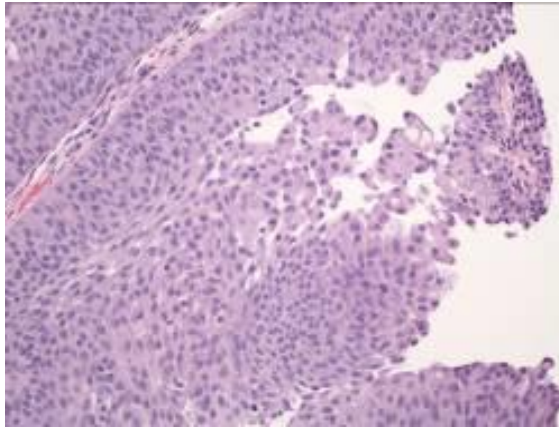
Bergkvist 1965		WHO 2004 klassifikation	
Grad	Karakteristik	Grad	Karakteristik
0	Urotel med normal tykkelse og med upåfaldende urotelceller	Papillom	Papillære struktur beklædt med normalt udseende urotel
I	Urotelet er let og uregelmæssigt fortykket. De cellulære forandringer adskiller sig ikke sikkert fra det normale urotel	PUNLMP Papillary Urotelial Neoplasm of Low Malignant Potential	Fortykket urotel uden tab af polaritet. Kernerne kan dog være let forstørrede og ligge tættere en normalt. Nukleoler mangler eller er upåfaldende
II	Fortykkelse af urotelet med moderate cellulære ændringer, som bla. omfatter variation i størrelsen af celler og kerner. Tendens til tab af polaritet	Low Grade	Let ændret arkitektur og cytologiske forandringer som kan ses ved lav forstørrelse. Spredtliggende hyperkromatiske kerner og mitoser er et karakteristisk fund
III	Betydelige cellulære forandringer med stor variation i størrelse og form af celler og kerne. Flerkernede kæmpeceller kan forekomme	High Grade	Svær grad med udtalt disorganisering af urotelet med polaritetstab, tab af superficielle celler, kernevariation og typisk mange mitoser.
IV	Svære og anaplastiske cellulære forandringer med fuldstændig tab af uroteliale mønstre		



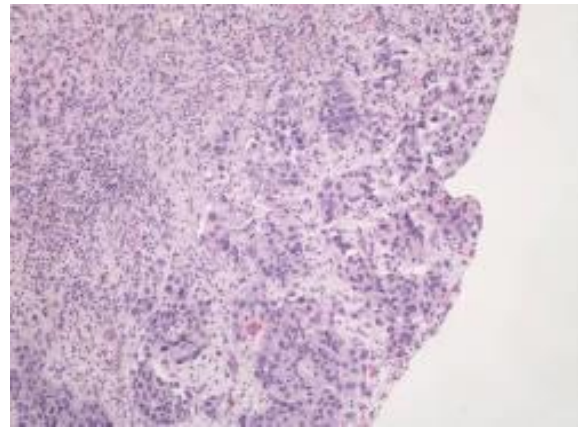
Figur 26. HE, PUNLMP



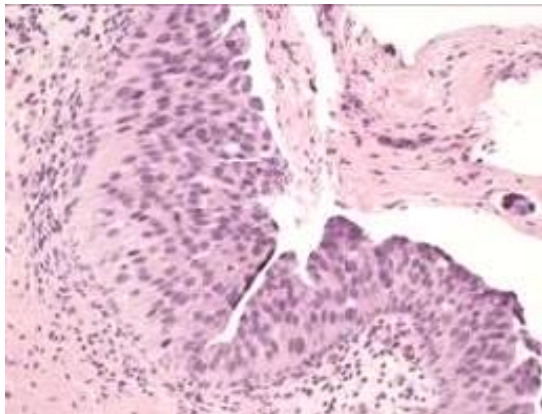
Figur 27. HE, Low grade



Figur 28. HE, Low grade



Figur 29. HE, High grade



Figur 30. HE, Karcinom in situ (CIS)

Ledsagende dysplasi og karcinom in situ

De fleste blæreneoplasier er papillære urotheliale tumorer, men 4 % er fladeformede forandringer. Disse opdeles i dysplasi og urotelialt karcinom in situ (CIS) (figur 30).

Dysplasi skal ikke graderes og svarer til low grade forandringer. Karcinom in situ forandringer er flade forandringer, der oftest forekommer multifokalt i urotelet. Forandringerne ses hyppigst sammen med invasivt voksende tumorer, men kan også ses alene. Tilstedeværelsen er en væsentlig prognostisk faktor.

Det anslås, at mindst 60 % af CIS tilfældene vil progredierte til invasivt karcinom inden 5 år. Dysplasi og CIS forandringer kan ikke ses ved cystoskopi og giver ikke specifikke symptomer, hvorfor cytologien spiller en vigtig rolle ved diagnostikken. Forandringerne graderes som high grade forandringer.

Cytologi

Uroteliale tumorer klassificeres cytologisk i low grade og high grade forandringer jf. WHO 2004 klassifikation. Diagnoserne papillom og PUNLMP stilles ikke på cytologisk materiale, idet der ikke ses atypi i cellerne. Diagnosen kan derfor ikke stilles på cytologisk materiale. Sjældent ses aggregater af celler med bindevævsgrundstok forenelig med en papillomatøs tumor. Den cytologiske gradering afhænger af celleatypien i gruppen (figur 33).

Ved low grade forandringer er prøverne ofte cellerige. Cellerne er lejret i aggregater. Kernen er forstørret ca. 1½ normal urotelcellekerne. Kernerne er runde til ovale og tager form af hinanden.

Kromatinet er grovere granuleret, men som hovedregel jævnt fordelt og fint granuleret. K/C ratio er 1:2 i modsætning til normalt normal 1:3 (figur 34,35).

Ved high grade forandringer er cellulariteten i prøven høj og der ses mange grupper eller vævsfragmenter, men der ses også enkeltliggende celler. Kernerne er dobbelt så store som en normal urotelcelle, hyperkromatiske med irregulære kerneformer. Kromatinet er overvejende groft granuleret. Der er oftest nukleoler i cellerne. Nukleolerne er evt. irregulære, multiple eller makronukleoler. K/C ratio er 1:1½ eller 1:1. Mange af high grade tumorerne er delvis nekrotiske eller ulcererede, derfor ses der erythrocytter, leukocytter og tumordiatese (figur 36-39).

Cellerne kan blive så malignt strukturerede, at det ikke kan erkendes, at de forandrede celler er urotelceller.

Der ses et fald i antallet af desmosomer med forøgelse af tumorgraden, det vil sige jo højere tumorgradering, des mindre sammenhængende celler.

Atypi-diagnosen er ikke en del af klassifikationssystemet men bruges i tilfælde, hvor cytomorfologien afviger fra de benigne forandringer, men dog ikke opfylder kriterierne for low- og high grade forandringer. Forandringen kan skyldes betændelse, irritative tilstande eller en neoplasi. Diagnosen bør sjældent bruges, og i beskrivelsen af præparatet bør indgå de differentialdiagnostiske overvejelser. Den videre udredning af patienten vil afhænge af klinik og cytoskopiske fund.

I WHO klassifikationen er det cytologiske billede ikke beskrevet udover de celleforandringer, der er beskrevet ved det histologiske billede. Derfor inddrages cytomorfologien, som den er beskrevet ved Bergkvist klassifikation.

Specificiteten af den cytologiske undersøgelse er høj uanset tumor type dvs. antallet af falsk positive diagnoser er lavt. De morfologiske forandringer ved low grade forandringer er ikke så udtalte og sensitiviteten er lav (ca. 30 %), mens den er høj for high grade forandringer (80-90 %), hvor forandringerne er mere udtalte.



Papillær neoplasi uden invasion



Papillær neoplasi med invasion



Fladeformet dysplasi

Figur 31. Cytologisk fund af celler af lav malignitetsgrad komme fra papillære neoplasi uden eller med invasion samt fladeformet neoplasi.



Papillær neoplasi uden invasion



Papillær neoplasi med invasion



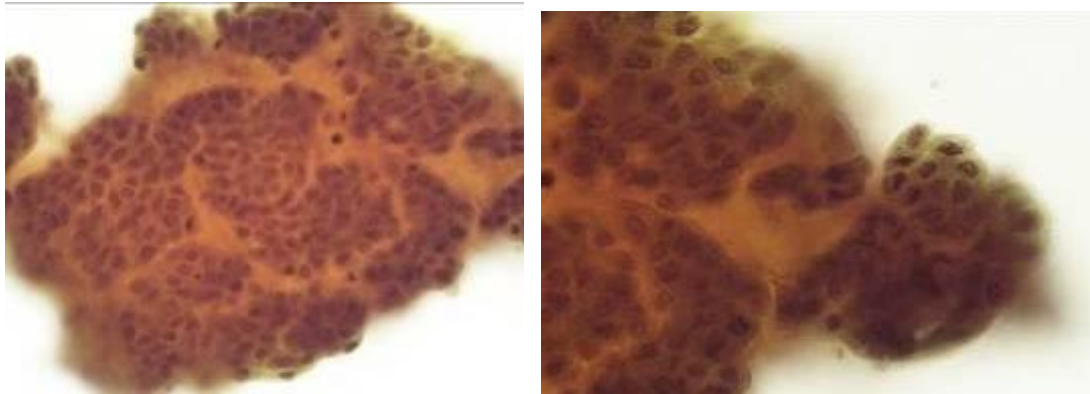
Fladeformet karcinom in situ



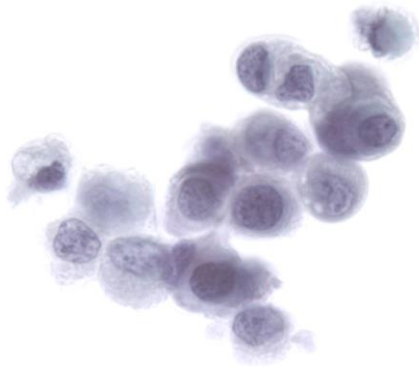
Karcinom

Figur 32. Cytologisk fund af celler af høj malignitetsgrad kan komme fra papillære neoplasi uden eller med invasion, fladeformet karcinom in situ eller et karcinom.

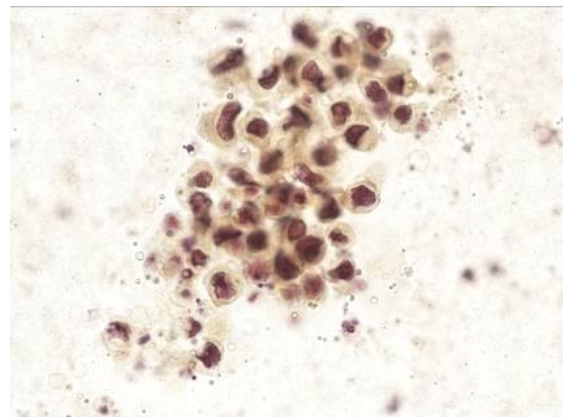
WHO 2004	Bergkvist	Cytomorfologi	Histologisk læsion
Papillom	Grad 0	Normale celler Diagnosen stilles ikke cytologisk	Papillom
PUNLMP	Grad I	Mere cellerig end normalt Ingen celleatypi Øget antal erythrocytter Diagnosen stilles ikke cytologisk	PUNLMP Papillary Urotelial Neoplasm of Low Malignant Potential
Low grade	Grad II	Ofte cellerig prøve Cellerne er lejret i aggregater Kernen er ca. 1½ x normale urotelkerner Kerner runde til ovale der evt. tager form af hinanden Kromatinet er grovere granuleret dog som hovedregel jævnt fordelt, fint granuleret K/C ratio 1:2 (normal 1:3)	Papillær ikke-invasiv tumor Papillær invasiv tumor Fladeformet dysplasi
High grade	Grad III	Høj cellularitet i prøven Mange grupper eller vævsfragmenter Enkeltliggende celler Kernerne er 2x normale urotelceller Hyperkromasi Irregulære kerneformer Overvejende groft granuleret kromatin Ofte nukleoler evt. irregulære, multiple eller makronukleoler K/C ratio 1:1½ eller 1:1 Mange af grad III tumorerne er delvis nekrotiske eller ulcererede, derfor ses der erythrocytter, leukocytter og tumordiatese	Papillær ikke-invasiv tumor Papillær invasiv tumor Invasivt ikke-papillær karcinom carcinom in situ
	Grad IV	Cellerne er malignt strukturerede, og det kan ikke erkendes, at de forandrede celler er urotelceller Diagnosen stilles sjældent cytologisk	



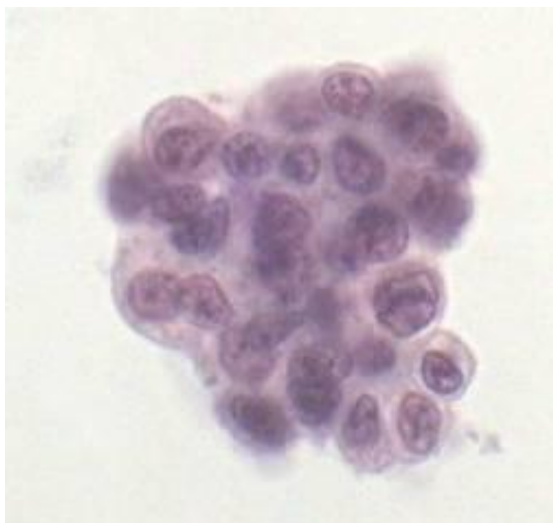
Figur 33. Sjældent forekommende gruppe af urotelceller med bindevævsgrundstok foregentlig med en papillomatøs tumor



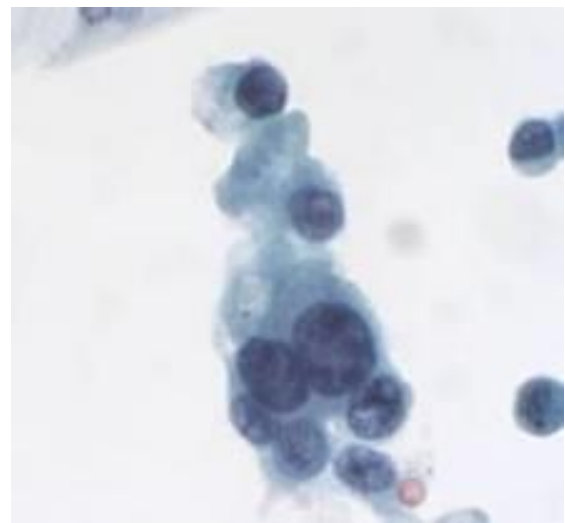
Figur 34 .Low grade forandringer



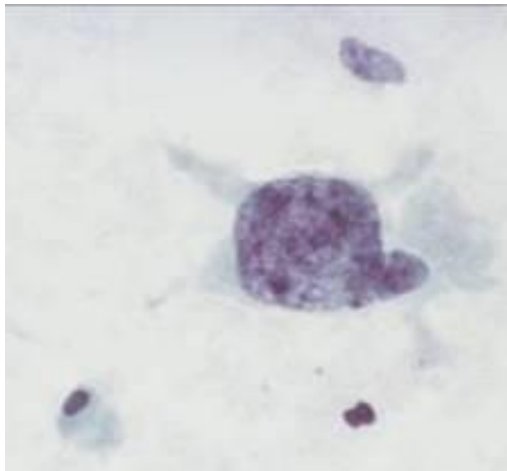
Figur 35 .Low grade forandringer



Figur 36. High grade forandringer



Figur 37. High grade forandringer



Figur 38. High grade forandringer med høj K/C ratio



Figur 39. High grade forandringer

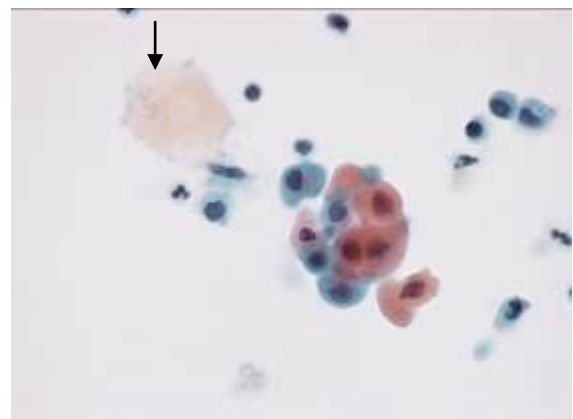
Planocellulært karcinom

Planocellulære karcinomer er hyppigst keratiniserende. Cellebilledet vil være domineret af orangefile pleomorfe celler med opaque kerner (figur 40). Der ses ofte samtidig hyperkeratose (figur 41) og tumordiatese. Ved lavere differentierede planocellulære karcinomer er keratiniseringstendensen mindre udtalt. I Danmark forudgås planocellært karcinom ofte i mange år af pladeepitelmetaplasi uden dysplasi. Patienter med flager af keratiniserende pladeepitelceller eller hyperkeratose bør kontrolleres.

Planocellulært karcinom i blæren er hyppigst i Afrika (specielt ved Nilen), Sydamerika og Caribien på grund af forekomsten af *Schistosoma hæmatobium*.



Figur 40. Keratiniserende planocellulært karcinom



Figur 41. Anukleær pladeepitelcelle som tegn på hyperkeratose (↓)

Adenokarcinom

Primære adenokarcinomer i de fraførende urinveje ses sjældent. Cellerne er typisk lejret i tredimensionelle grupper med ekscentrisk lejrede kerner med makronukleoler. Cellerne kan eventuelt være slimproducerende.

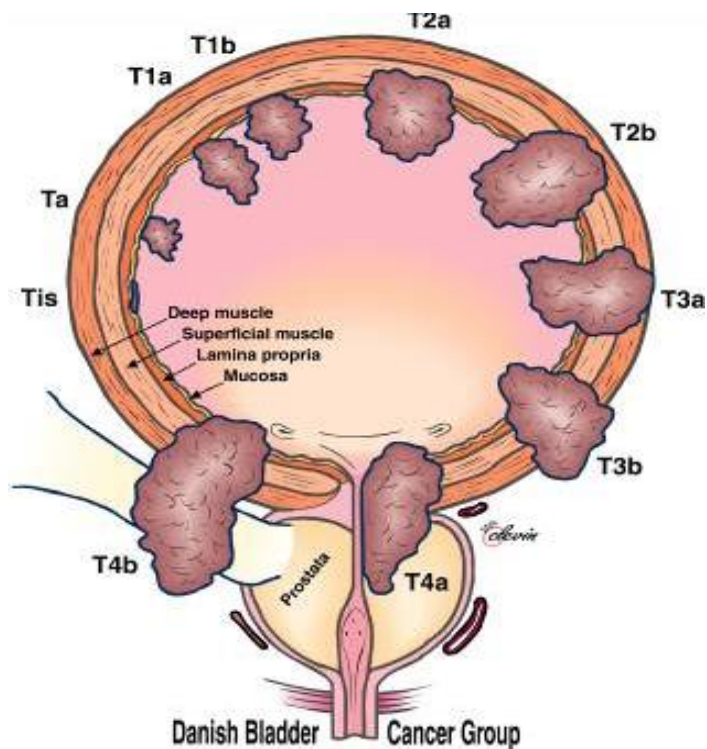
Prostata og renalcelletumorer kan også være årsag til, at der findes adenokarcinomeceller i urinprøver. Disse tumorer diagnosticeres sjældent ved hjælp af urinvejscytologi, idet tumorerne først sent i forløbet afstøder celler til urinvejene.

TMN KLASSIFIKATION

Blæretumorens status beskrives ved TMN klassifikation. Tumorerne graderes og derudover beskrives evt. forekomst af ledsagende dysplasi i urotelet. Se nedenstående tabel og figur 42.

Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke	
T0	Primærtumor ikke påvist	
Ta	Ikke-invasiv papilomatøs tumor	
Tis	Carcinoma in situ	
T1*	Tumorinfiltration i suburoteliale bindevæv	
T2	Anvendes ved infiltration i blærevæggens muskulatur uden mulighed for at kvantitere dybdevæksten	
	T2a	Tumorinfiltration i indre halvdel af blærevæggens muskulatur
	T2b	Tumorinfiltration i ydre halvdel af blærevæggens muskulatur
T3	Tumorinfiltration i perivesikalt væv	
	T3a	Mikroskopisk
	T3b	Makroskopisk
T4	Tumorinfiltration i naboorganer, pelvis- eller abdominalvæg	
	T4a	Infiltration i prostata, vesicula seminalis, uterus, vagina, tarm eller gennemvækst af serosa
	T4b	Infiltration i pelvis- eller abdominalvæg
Nx	Oplysning om lymfeknudestatus foreligger ikke	
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser	
N1	Metastase i én lymfeknude i bækkenet (perivesikalt, i fossa obturatoria, langs iliaca externa, iliaca interna eller præsacralt)	
N2	Flere lymfeknudemetastaser i bækkenet	
N3	Lymfeknudemetastaser lateralt for a. iliaca communis, men under aortabifurkaturen (ellers M1)	
Mx	Oplysning om fjerne metastaser foreligger ikke (udgået af nyeste TNM klassifikation, men bibeholdes i DK)	
M0	Ingen fjerne metastaser	
M1	Fjerne metastaser	

TNM-stadie inddeling (TNM klassifikationen, Union International Contre le Cancer (UICC) 2009)



Figur 42. TNM-stadie inddeling (TNM klassifikationen, Union International Contre le Cancer (UICC) 2009

KONTROL OG BEHANDLING AF BLÆRETUMORER

I regi af Sundhedsstyrelsen er der udarbejdet pakkeforløb for patienter med mistanke om kræft i blæren. I pakkeforløbet er beskrevet hvorledes patienter med begrundet mistanke om kræft i urinvejene bør udredes, diagnosticeres og behandles inkl. en evt. efterbehandling.

Det vigtigste symptom ved kræft i blæren er makroskopisk hæmaturi (synligt blod i urinen). Det antages, at der på landsplan årligt henvises ca. 5.000 nye patienter til udredning for makroskopisk hæmaturi. Patienter med udelukkende ikke synlig hæmaturi og uden ledsagesymptomer skal ikke gennemgå et pakkeforløb. Antallet af disse kan ikke estimeres.

De ca. 1.800 nydiagnosticerede urinvejtumorer pr år skønnes at være resultatet af undersøgelse af ca. 19.000 patienter, som henvises og udredes i eller udenfor et pakkeforløb. Endvidere påvises ny tumor i urinblæren ved skønsmæssigt 3.800 patienter med tidligere behandlet tumor i blæren. Disse patienter har nyopstået tumor i blæren, og de indgår i pakkeforløb som nye patienter. Dette bringer det samlede antal af udredninger i pakkeforløb op på ca. 23.000 forløb per år.

Selvom der ikke udløses et pakkeforløb, skal patienten muligvis alligevel undersøges med henblik på eventuel kræft eller anden sygdom i urinvejene. Risiko for at have kræft i blæren ved makroskopisk hæmaturi er angivet til at være mellem 10-34 % afhængigt af alder og ledsagesymptomer. Samtidigt er makroskopisk hæmaturi et symptom ved 80-90 % af alle nyopdagede tilfælde af kræft i blæren. Ikke synlig hæmaturi er i forhold til makroskopisk hæmaturi ikke forbundet med samme risiko for kræft i blæren. Hvis den ikke synlige hæmaturi er

ledsaget af smerter i blæreregionen og/eller vandladningsgener, er risikoen for kræft i urinvejene ca. 10 % hos patienter over 40 år, og der er således begrundet mistanke om kræft i blæren. Mere end 50 % af patienter med nyrecancer vil opleve tilfælde med hæmaturi.

Symptomer på blærecancer

- Synlig blod i urinen
- Patienter over 40 år med gentaget ikke synligt blod i urinen påvist ved undersøgelse med urinstix uden andre symptomer
- Patienter under 40 år med gentaget ikke synligt blod i urinen med symptomer i form af smerter i blæreregionen og/eller vandladningsgener

Når kriterierne for et pakkeforløb er opfyldt, vil patienten blive henvist til videre udredning enten hos en praktiserende speciallæge eller en sygehusafdeling. Udredningen omfatter cystoskopi, CT-urografi og evt. urincytologi.

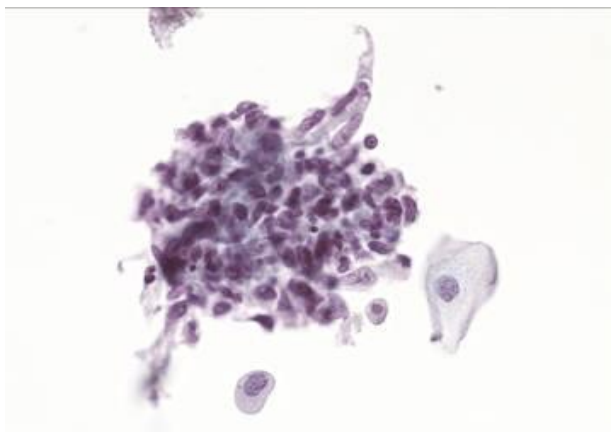
Påvises der ved cystoskopi en tumor, eller viser den samtidige urincytologi abnorme celler, planlægges cystoskopi i bedøvelse med fjernelse/biopsi af tumor i blæren TUR-B (Trans Urethral Resektion i Blæren).

I 2010 blev der følge Årsrapporten fra Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DBCR) udført ca. 4.500 TUR-B (eksklusive cystoskopi med biopsi). Antallet af cystoskopi med biopsi anslås til udgøre nogenlunde samme antal.

Kontrol og behandling af ikke invasiv tumor

De fleste (85-90 %) af de ikke invasive tumorer vil efter fjernelse af tumor være færdigbehandlede. De overgår herefter i kontrolforløb evt. med skyllebehandling med Mitomycin, der er et cytostatikum, for at forebygge recidiver.

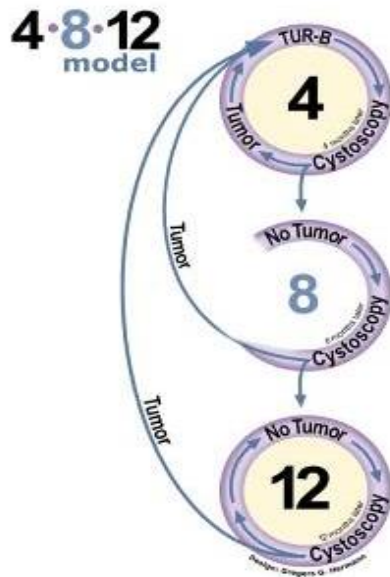
De fladeformede neoplasier (karcinom in situ) Ta high grade tumorer behandles med skylning med Bacillus CalmetteGurin (BCG - tuberkulosevaccine). Denne behandling vil i mange tilfælde aktivere patientens immunforsvar, således at forandringerne forsvinder. Der kan i sjældne tilfælde ses cytologiske forandringer som følge af BCG behandlingen (figur 43).



Figur 43. Ladt urin fra tidligere BCG behandlet patient med gruppe af epiteloide celler.

Det formodes at de patienter, der får recidiv ikke har fået fjernet alt tumorvæv ved TUR-B, eller at man har overset små tumorer eller dysplasi.

Patienterne kontrolleres med cystoskopi med samtidig histologi og/eller urincytologi hver 4. 8. til 12. måned (figur 44). Det resulterer i ca. 13.000 cystoskopier per år. Princippet i denne model er at fjerne al primært tumorbvæv i blæren ved hyppige (hver 4. måned) cystoskopier/TUR-B evt. i kombination med kemoterapi. Når der ikke er recidiv og hele blæren er rensset for tumorbvæv og dysplasi, kan intervaller for cystoskopi forlænges til 8 måneder. Er der ikke recidiv her forlænges intervallet til 12 måneder. Patienterne kontrolleres i fem år, og er der ikke recidiv, vil en del af patienterne kunne afsluttes (se nedenstående figur).



Figur 44. 4-8-12 model til follow-up af lav-risiko og mellem-risiko tumorer. Design GG Hermann

Kontrol og behandling af invasiv tumor

Det anslås, at godt 50 % eller 400 til 500 patienter med invasive tumorer i blæren ikke er færdigbehandlede efter TUR-B. De vil enten blive tilbudt endnu en TUR-B med efterfølgende blæreskylninger med BCG eller metramycin, cystektomi (operativ fjernelse af blæren) eller strålebehandling eller kemoterapi.

For de mere fremskredne cancere vil behandlingen være af mere palliativ (lindrende) karakter end egentlig kurativ (helbredende).

Når patienten histologisk har fået påvist en invasiv tumor i blæren, skal stadiet fastslås. Dette sker ved at sammenholde svar på histologien, billeddiagnostikken og fund ved palpationen. Før endelig stadiet fastslås, kan det være nødvendigt med yderligere biopsi, hvis man ved palpationen eller ved billeddiagnostikken har fået mistanke om metastaser.

Cystektomi

Radikal cystektomi med fjernelse af lymfeknuder er standard behandling for lokaliseret muskelinvasiv blærecancer (stadium T2-4, N0, M0). Cystektomi er en større kirurgisk operation og kræver, at patienten har en god almen tilstand. I 2010 blev der i Danmark udført ca. 200 cystektomier.

Ved cystektomi hos mænd fjernes blæren, prostata og vesicula seminalis, hvis der er cancer i urethra fjernes også denne. Hos kvinder fjernes blæren samt genitalia interna og urethra.

I forbindelse med cystektomi anvendes tre former for urinafledning:

- Våd stomi (Bricker afledning) Metoden har været anvendt i flere år og anvendes hos de fleste af patienterne. Der anvendes ca. 15 cm af terminale ilium som kunstig blære/reservoir. Denne forbindes med uretere og ilium føres ud til en stomi, hvor urinen opsamles i en urostomipose.
- Tør stomi (kontinent pouch). Her anvendes højre colon halvdel + ca. 15 cm af terminale ilium eller 70-80 cm af terminale ilium. Reservoiret udmunder på huden i en åbning (tør stomi). Åbningen dækkes af et plaster. Reservoiret kan efter nogle måneder rumme ca. ½ liter og skal via åbningen tømmes med kateter ca. hver 4.-5 time i dagtiden og ca. 1 gang om natten.
- Neoblære. Her erstattes blæren med et reservoir dannet af et stykke ilium, som placeres på blærens tidligere lokalisation. Uretere og urethra forbindes til tyndtarmsstykket og vandladningen sker gennem urethra. Ca. halvdelen af patienterne bliver inkontinente og skal bruge ble evt. kun om natten.

Kontrol af patienterne vil afhænge af behandlingen og enten foregå på en urologisk afdeling eller onkologisk afdeling.

Strålebehandling

Patienter med T2 til T4a-tumorer med enten N-status ukendt eller med N0-N1 og uden tegn på fjernmetastaser, som ikke tilbydes cystektomi, kan tilbydes kurativ strålebehandling. Palliativ strålebehandling mod blæren kan anvendes ved hæmaturi og kan lindre smerter også fx ved knoglemetastaser.

Kemoterapi

Patienter med T4b-tumorer, N2-N3 eller M+, patienter med recidiv efter cystektomi eller strålebehandling kan tilbydes systemisk kemoterapi.

KOMPLIKATIONER VED BEHANDLING

Behandling med BCG, Mitomycin, cystektomi, stråleterapi eller systemisk kemoterapi kan give komplikationer. Disse beskrives nedenfor.

BCG

- cystitis gener i form dysuri, pollakisuri og hæmaturi
- almen sygdomsfølelse
- influenzalignende symptomer
- temperaturforøgelse

Symptomerne forsvinder oftest efter et par døgn

Mitomycin

- Svie ved vandladning og hyppig vandladning

- udslæt på håndflader og omkring kønsorganer

Cystektomi

- mortalitet ved indgrebet under 2 %
- Over halvdelen af patienterne oplever komplikationer fx i form af infektioner
- reoperation pga. problemer med urinafledningen. Disse afhænger af operationstype men kan fx være lækage, bandageringsproblemer, hudproblemer, retention, striktur og inkontinens
- Størstedelen af patienterne oplever problemer med træthed, ernæring og seksualitet.

Stråleterapi

- svie ved vandladning
- hyppig vandladning
- smerter i blæren
- irritation i rectum
- diarre
- mavesmerter
- besvær med at holde på afføringen
- rødme af huden
- kvalme
- træthed og vægttab

Systemisk kemoterapi

- træthed
- nedsat appetit
- nedsat immunforsvar
- hårtab
- påvirkning af føleenerver
- påvirkning af nyrefunktionen

Iatrogene celleforandringer i urotelet

Kemoterapi

Medikamenter som Cyclophosphamid, Mitomycin og Busulfan kan forårsage svære atypiske forandringer i urotelet efter intravesikulær eller systemisk behandling med disse stoffer. De anvendes ved cancerbehandling, behandling af lupus erythematosus, psoriasis eller i forbindelse med immunsuppression ved transplantation. De forårsager i første omgang en øget afstødning af urotelet, der kan vare i mange uger. Den epiteliale nekrose, som stofferne bevirker, vil efterfølges af atypiske reparative forandringer og regeneration.

Cellebilledet ved fx Cyclophosphamid-påvirkning vil være præget af hæmoragisk cystitis og svært atypiske urotelceller, der imiterer cancer. Cellerne bliver større, cytoplasmaet er vakuoliseret og kernerne forstørres så meget, at K/C ration forøges. Desuden kan cellerne få bizarre former. Kromatinet er særdeles hyperkromatisk og varierende i grovhed. Der ses ofte en til to makronukleoler, der kan være uregelmæssige. Der kan ses karyopyknose og karyorrhesis. Tilstedeværelsen af mangekernede celler tyder på cellulær regeneration dvs. terapeutisk effekt. Dette er alt i alt en vanskelig differentialdiagnose til urotelial cancer.

Cellebilledet i forbindelse med intravesikulær behandling med fx Mitomycin forårsager mere reparative celleforandringer i de superficielle urotelceller, der dog bevarer den lave K/C ratio. Cytoplasmaet virker degenereret, vakuoliseret og tattet. Der ses multinukleation.

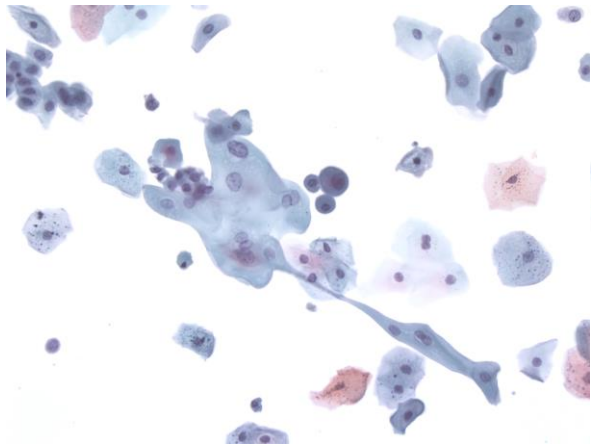
Strålebehandling

Det anbefales ikke at undersøge urinprøver fra patienter, der tidligere er strålebehandlet idet prøven vil være vanskelig at vurdere.

Cellebilledet viser strålepåvirkede celler, der kan blive op til 5 x større end normale urotelceller, men K/C ratio bevares. Der kan ses mangekernede celler og makronukleoler. Der er nukleær og cytoplasmatisk vakuolisering. Cellerne kan ændre farvbarhed og bliver mere amfofile. Baggrunden vil være præget af akut inflammation og debris (figur 45).

Laserterapi

Denne behandling bevirker, at urotelcellerne ændrer form og bliver tenformede. Dette artefakt skyldes formentlig varmepåvirkning. Man bør derfor ikke stille en positiv diagnose på baggrund af dette artefakt (figur 46).



Figur 45. Strålefølger



Figur 46. Termisk artefakt

LÆS MERE

- Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. Dansk BlæreCancer Gruppe DaBlaCa. Maj 2012
- <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>
- Pakkeforløb for kræft i blære og nyre
- <http://www.sst.dk/publ/Publ2012/SYB/KPforloeb/KraeftBlaereNyre.pdf>
- DeMay R.M. *The Pap Test*. Chicago. American Society of Clinical Cytology Press, 2005.
- Bibbo M, Wilbur D. *Comprehensive cytopathology*, 3. udgave. Saunders, 2009.
- Eble John N et al, *Pathology and Genetics of Tumours of Urinary Systems and Male Genital Organs*. WHO, IARC Press Lyon, 2004.
- Ali Z. Syed, *Urinary cytopathology with histopathologic correlations*, Desmosmedical 2010
- Koss L.G., Hoda R.S *Koss's Cytology of the Urinary Tract with Histopathologic Correlations*. Springer. 2012.