La Società Italiana di Citologia

Una realtà scientifica che promuove l'aggiornamento professionale e l'inserimento dei giovani nel campo citologico

di **Antonella Pellegrini***

Se qualcuno mi chiedesse cosa accomuna i citologi, risponderei "l'arte del dubbio, o meglio ancora dei ragionevoli dubbi". Quando ci si mette al microscopio e si comincia lo screening di un vetrino, è necessario porsi e rispondere a una serie di domande (1):
- la popolazione cellulare presente nel vetrino corrisponde all'organo sede del prelievo?
- la popolazione cellulare è normale?
- sono presenti anormalità cellulari?
- le anormalità cellulari osservate a cosa sono riconducibili?
rappresentano l'espressione della risposta cellulare a un danno, cioè sono alterazioni reattive, o sono alterazioni associate alla malignità? Il normale per comprendere il patologico. La linea di confine tra questi tipi di alterazioni non è quasi mai netta. Anzi, di regola è molto sfumata, dando luogo pertanto a ragionevoli dubbi.

A questi dubbi, e alla necessità di confronto, la Società Italiana di Citologia (SICi) ha dato ascolto, a partire dal 2000, promuovendo sia iniziative di formazione per i giovani che volevano accostarsi alla citologia, sia iniziative di aggiornamento che sono state apprezzate da centinaia di professionisti in tutta Italia.

Negli anni più recenti, i corsi della Società, sempre accreditati secondo il programma nazionale di ECM, hanno avuto un'impostazione prevalentemente pratica, mettendo a disposizione di ciascun partecipante un microscopio individuale e set di vetrini sui quali esprimere la proprio valutazione diagnostica (Fig. 1).

Chi lavora in questo ambito sa bene quanto sia importante

* Presidente della SICi, la Società Italiana di Citologia.

Figura 1. Partecipanti al microscopio nella sala del Centro Formazione dell'ONB.

Figura 2. Confronto tra citologi e clinici durante il Corso di Citologia agoaspirativa broncopolmonare.

anche il confronto tra citologi appartenenti a realtà lavorative diverse, per migliorare la propria accuratezza e riproducibilità diagnostica, ma sa altrettanto bene quanto questo confronto non sia sempre facilmente realizzabile.

Proprio per questo motivo i corsi hanno sempre previsto, dopo la fase al microscopio individuale, momenti di discussione interattiva per verificare e confrontare i propri risultati, sotto la guida di docenti e tutor di alto profilo provenienti da varie Istituzioni nazionali.

Un altro aspetto a cui la SICi ha prestato particolare attenzione in questi ultimi anni è il confronto interdisciplinare, nella convinzione che la diagnosi finale e il piano di trattamento di un paziente debbano inglobare l'anamnesi, i risultati clinici e di laboratorio, la citologia e l'istologia (Fig. 2). Questa convinzione ha ispirato alcuni corsi di aggiornamento che hanno visto la partecipazione di Pneumologi, Broncoscopisti, Radiologi, Ginecologi, Urologi, Medici di famiglia, sia nella discussione di casi clinici complessi che nella condivisione multidisciplinare dei percorsi diagnostico-terapeutici:

- corso di aggiornamento in citologia agoaspirativa broncopolmonare – Maggio 2017;
- il citologo e il ginecologo si confrontano sulla prevenzione del cervicocarcinoma – Marzo 2018;
- il citologo e l'urologo si confrontano sul Paris System- Marzo 2018.

Il confronto tra citologi, tra citologi e clinici, la condivisione dei percorsi diagnostico-terapeutici sono possibili solo se viene utilizzato un linguaggio comune e comprensibile per tutti.

In questo caso, il linguaggio comune è rappresentato dalle classificazioni diagnostiche, attraverso le quali il citologo trasmette al clinico l'interpretazione della citologia in una forma chiara e rilevante. È stato il Sistema Bethesda per la refertazione della citologia cervicale (TBS 1988 e successive edizioni) ad aprire la strada al principio che la terminologia classificativa deve (2):

- trasmettere informazioni clinicamente rilevanti dal laboratorio al clinico;
- essere uniforme e ragionevolmente riproducibile tra i differenti laboratori e tra i differenti patologi;
- riflettere le più aggiornate acquisizioni scientifiche riguardanti la patologia in oggetto.

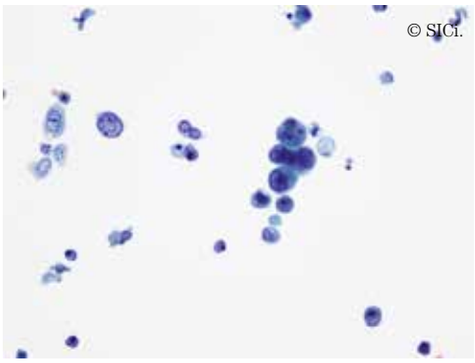
Successivamente al campo della citologia cervicale, sistemi di refertazione standardizzati sono stati sviluppati per la citologia di altri organi, in particolare tiroide, pancreas, ghiandole salivari, citologia urinaria (3, 4, 5, 6).

I succitati corsi di aggiornamento della SICi hanno trattato questo tema; in particolare il corso sulla prevenzione del cervicocarcinoma ha approfondito l'aspetto dell'appropriatezza della refertazione anche al di fuori dei programmi di screening organizzato, mentre i corsi riguardanti la citologia urinaria (2016 e 2018) sono stati impostati proprio sull'applicazione del nuovo sistema di refertazione, cosiddetto Paris System (6).

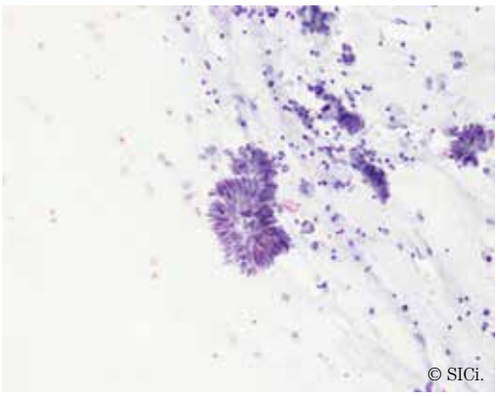
Altro importante tema di aggiornamento in questi corsi è stata la citologia in fase liquida, per mezzo della quale si ottiene un campione di cellule depositato in strato sottile sul vetrino, anziché strisciato come avviene nella citologia convenzionale (7). I set di vetrini sono stati selezionati dai docenti con lo scopo di fornire una casistica ricca ed eterogenea sulla quale i partecipanti potessero applicare i parametri morfologici specifici dello strato sottile, alla luce del Paris System (Fig. 3).

Un discorso a parte merita l'aggiornamento in citologia cervicale (Fig. 4). L'individuazione delle lesioni preneoplastiche, precursori del tumore della cervice uterina, si è da tempo basata, con grande successo ed efficacia, sulla lettura citologica dello striscio cervicale (Pap test). Su questa realtà sono intervenute le nuove tecnologie, quali la citologia in strato sottile, e le evidenze scientifiche sul ruolo eziologico del Papillomavirus umano (HPV) come causa necessaria del carcinoma cervicale.

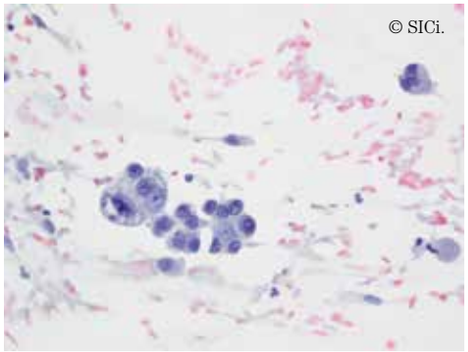
All'aggiornamento sulla lettura della citologia in strato sottile è stato dedicato nel 2017 un corso teorico-pratico, che ha riscosso interesse e successo tanto da rendere necessarie due riedizioni, che si sono svolte presso il Centro Formazione dell'Ordine Nazionale dei Biologi, con il patrocinio dell'Ordine stesso. Come detto sopra, le nuove conoscenze sull'HPV hanno determinato



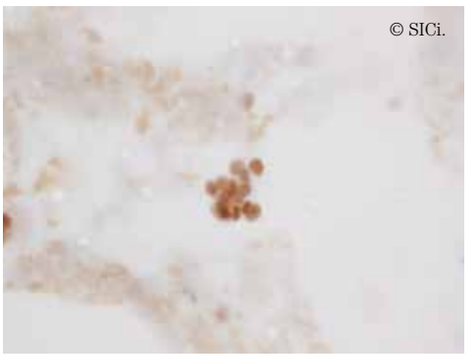
A sinistra, figura 3. Citologia urinaria in strato sottile. Colorazione Papanicolaou (40x). Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC sec.Paris System 2016).



A destra, figura 4. Pap test. Colorazione Papanicolaou (20x). Adenocarcinoma in situ (AIS sec. TBS 2001).



A sinistra, figura 5. Agoaspirato polmonare. Colorazione Papanicolaou (40x). Adenocarcinoma.



A destra, figura 6. Agoaspirato polmonare. Colorazione immunoistochimica positiva per TTF-1.

profondi cambiamenti nella prevenzione primaria e secondaria del cervicocarcinoma, rispettivamente con l'introduzione della vaccinazione anti-HPV e con l'implementazione del test HPV ad alto rischio oncogeno come test primario nello screening.

Questo nuovo modello di screening si basa sull'evidenza che il test HPV è più sensibile della citologia nell'individuare i precursori del carcinoma cervicale (lesioni CIN2+), ma presenta una minore specificità in quanto evidenzia anche infezioni virali transitorie, clinicamente non rilevanti. Per questo motivo la nuova strategia di screening prevede il Pap test per le donne più giovani (al di sotto dei 30-35 anni), tra le quali le infezioni sono maggiormente presenti e in gran parte destinate a regredire spontaneamente, e il test HPV per le donne di età superiore, seguito, in caso di positività, dal Pap test quale filtro per migliorare la specificità (8, 9, 10). È pertanto evidente che il Pap test non ha finito la sua lunga carriera, ma semplicemente ha una diversa collocazione nel nuovo modello di screening (11, 12).

Questo rende necessario per i citologi un ulteriore aggiornamento, in quanto la lettura della citologia di triage richiede non solo competenza ed esperienza, ma anche un diverso approccio, in equilibrio tra la consapevolezza di una maggiore frequenza di patologia e il rischio di sovradiagnosi. Anche la citologia di altri organi, soprattutto agoaspirativa (Fig. 5), richiede che il citologo abbia una sempre maggiore conoscenza della biologia molecolare: le Linee guida raccomandano sempre più, oltre all'immunocitochimica (Fig.6), l'utilizzazione delle indagini molecolari, ai fini di una più completa valutazione diagnostica, rispondente alle strategie terapeutiche con farmaci immunoterapici (13, 14).

In tema di citologia agoaspirativa, la SICi sta organizzando un corso di aggiornamento sulla citologia come strumento diagnostico della natura della patologia nodulare tiroidea. Il corso affronterà i punti critici di questa indagine diagnostica cardine, talvolta però limitata da problemi di adeguatezza del campionamento e da diagnosi "indeterminate". Verrà approfondito il tema della refertazione, con particolare riguardo all'aggiornamento 2014 della classificazione italiana, che l'ha resa confrontabile con le altre principali classificazioni utilizzate in ambito internazionale (15). Verranno anche illustrate le possibili indagini biomolecolari proposte recentemente in associazione all'esame citologico, al fine di migliorarne la performance diagnostica.

Il corso si svolgerà presso il Centro di Formazione dell'Ordine Nazionale dei Biologi, che lo ha patrocinato e ha messo a disposizione i microscopi per la parte pratica. Chi ha avuto modo di conoscere lo "spirito" della SICi avrà sicuramente capito che quanto ho scritto non è una celebrazione, ma è il tentativo di spiegare i presupposti e le finalità delle nostre iniziative e, a nome di tutto il Consiglio Direttivo, è un invito a segnalarci le criticità, le vostre richieste e suggerimenti. Chi invece non ci conosce deve avere fiducia e, qualora interessato alla citologia, partecipare ai nostri eventi formativi e seguirci sul sito www.citologia.org. ■

Bibliografia

1. Koss L.G. Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. J.B.Lippincott Company, 1961.
2. The 1988 Bethesda System for reporting cerval/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the
National Cancer Institute workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988, in Diagn. Cytopathol., vol. 5, n° 3, 1989, pp. 331–4.
3. The Bethesda System for Reporting Thiroid Cytopathology. S.Z. Ali, E.S. Cibas. Springer 2017.
4. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreatobiliary Cytology. M.B. Pitman, L.Layfield. Springer 2015.
5. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. W.C. Faquin, E.D. Rossi. Springer 2017.
6. The Paris System for Reporting Urinary Cytology- D.L. Rosenthal, E.M.Wojcik, D.F.I.Kurtycz. Springer 2016.
7. Ronco G, Confortini M, Maccallini V, et al. Health Technology Assessment - Uso della citologia in fase liquida nello screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiol Prev 2012; 36 (5) suppl 2.
8. Anttila A. et al. - European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition. Supplements.European Union, 2015.
9. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, et al. Health Technology Assessment-Ricerca del DNA di Papilloma virus umano (HPV) come test primario per lo screening dei precursori del cancro del collo uterino. Epidemiol Prev 2012; 36 (3-4) suppl.
10. Accordo Stato- Regioni, Rep Atti n. 156/CSR del 13 novembre 2014 - Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018.
11. GISCi, Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario e rivisitazione del ruolo del Pap test. 2010, www.gisci.it.
12. GISCi,Gruppo Italiano Screening del Cervicocarcinoma. La citologia di triage nei programmi di screening con HPV come test primario. 2013 www.gisci.it.
13. The 2015 World Health Classification of Lung Tumors
14. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida Tumori della Tiroide. Ottobre 2017.
15. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Palombini L, Orlandi F, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P, (2014) Italian Consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. J Endocrinol Invest DOI 10.1007/s40618-014-0062-0.