Questo articolo dà la possibilità agli iscritti all'Ordine di acquisire 6 crediti ECM FAD attraverso l'area riservata del sito internet www.onb.it.

Focus sulla citologia urinaria: il Paris System

La neoplasia uroteliale vescicale: fattori di rischio e strategie cliniche

di Antonella Pellegrini*

In Italia il tumore della vescica è il quarto tumore per frequenza nei maschi, con valori di incidenza più elevati al centro e al sud. Nelle donne la neoplasia è meno frequente, con valori di incidenza inferiori sia al centro che al sud, ed è responsabile del 1% di tutti i tumori femminili.

Nella popolazione generale il più importante fattore di rischio per i carcinomi della vescica e delle alte vie escretrici è il fumo di sigaretta. Il secondo fattore di rischio è l'esposizione occupazionale alle amine aromatiche. Numerosi studi hanno inoltre confermato l'associazione tra fattori occupazionali e tumore sia della vescica che delle alte vie escretrici, in particolare negli uomini per la lavorazione di tabacco, produzione di gomma, uso di coloranti e vernici.

L'ematuria è il principale, e spesso unico, segno iniziale di malattia osservabile nei pazienti con neoplasia uroteliale vescicale. La stadiazione clinica (classificazione TNM) delle neoplasie vescicali distingue le neoplasie non muscolo invasive (dove la malattia è confinata all'epitelio di transizione o alla sottomucosa) dalle neoplasie muscolo invasive (dove c'è invasione o superamento della tonaca muscolare).

Il grading istologico tiene conto invece del grado di atipia cellulare: la classificazione istologica WHO/ISUP 2004, poi WHO 2016, distingue le neoplasie uroteliali non invasive in basso grado e alto grado, nel tentativo di migliorarne la riproducibilità diagnostica e di stratificarle in categorie di significato prognostico (Tab.1).

Nonostante abbia ottenuto un buon livello di accettazione, neppure questa classificazione è riuscita ad eliminare del tutto la variabilità esistente tra patologi rispetto al grading.

Le Linee Guida AIOM del 2019 sui tumori dell'urotelio raccomandano di utilizzare la classificazione WHO 2004-2016, riportando eventualmente nel referto istologico anche il grading della precedente classificazione WHO 1973.

Ormai da molti anni si ritiene che la trasformazione neoplastica dell'urotelio segua due distinte vie: una via "iperplastica" e una via "displastica", come schematicamente semplificato e rappresentato nella Figura 1.

La via "iperplastica" è più comune (circa l'80% dei casi): inizia appunto con l'iperplasia dell'urotelio, progredisce a carcinoma uroteliale di basso grado (LGUC), è geneticamente stabile. Questi tumori hanno un elevato rischio di recidiva, ma un comportamento non aggressivo, con un basso rischio di progressione.

La via "displastica" è meno frequente e responsabile del 20% circa dei carcinomi uroteliali. Inizia con la displasia dell'urotelio e progredisce verso carcinomi papillari di alto grado oppure, in una minore percentuale, verso carcinomi uroteliali piatti, ovvero il carcinoma in situ, che è comunque per defini-

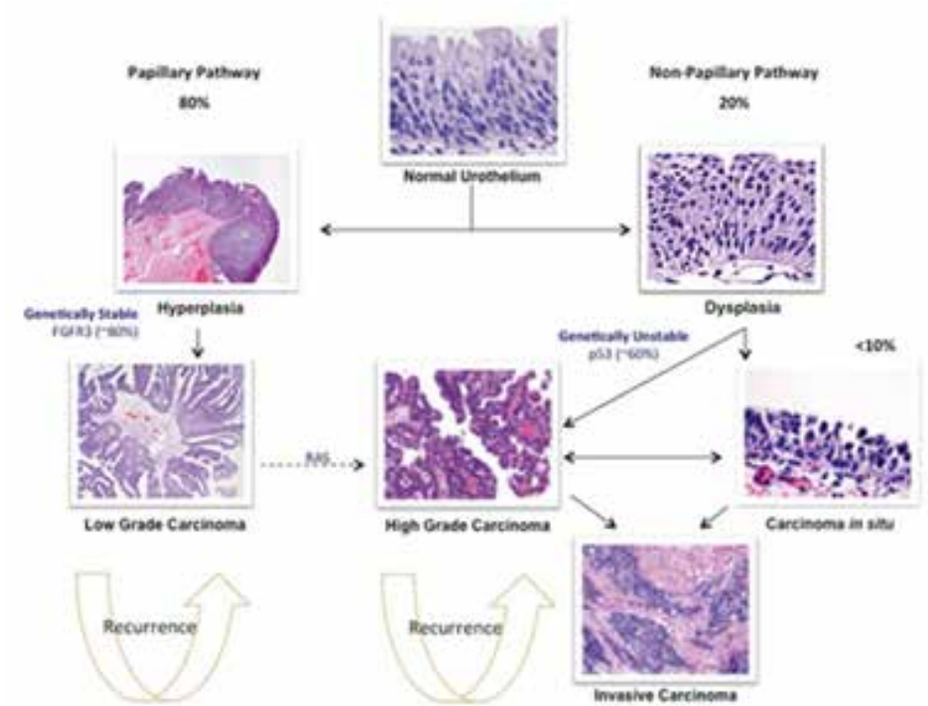
Tumori uroteliali non invasivi: differenze tra classificazione WHO 1973 e WHO/ISUP 2004 (poi 2016

WHO 1973	WHO/ISUP 2004 e WHO 2016
Papilloma	Papilloma
Grado 1	PUNLMP*
Grado 2	Carcinoma papillare di basso grado
Grado 3	Carcinoma papillare di alto grado
	Carcinoma in situ**

*Neoplasia uroteliale papillare a basso potenziale di malignità
** per definizione di alto grado
tumori papillari

Tabella 1.

* Presidente Società Italiana di Citologia (SICi).



zione di alto grado.

Questa via è geneticamente instabile ed è associata ad un alto numero di mutazioni addizionali.

Anche i carcinomi di alto grado (HGUC) hanno un rischio elevato di recidiva, ma soprattutto un alto rischio di progressione a muscolo invasivi.

Di grande importanza è che le anormalità molecolari caratteristiche dei carcinomi di alto grado si escludono reciprocamente con le anormalità molecolari che caratterizzano la via del basso grado "iperplastica".

Questo indicherebbe che le due vie sono completamente separate e, se venisse confermato, avrebbe un rilevante significato clinico, in quanto il carcinoma di basso grado e il carcinoma di alto grado corrisponderebbero a due malattie completamente diverse.

Esistono già alcune opinioni che il carcinoma di basso grado originato dalla via iperplastica non dovrebbe neppure essere chiamato carcinoma, in quanto nessun altro tumore nel corpo umano (tranne il carcinoma in situ) viene refertato da un patologo come "carcinoma", in assenza di invasione.

Al di là di queste considerazioni patogenetiche, le neoplasie uroteliali di reale significato clinico sono quelle che hanno la potenzialità di invadere il muscolo, cioè i carcinomi di alto grado. Nel caso di sospetto clinico di neoplasia uroteliale, l'inquadramento diagnostico si basa sull'uso complementare della diagnostica per immagini e/o cistoscopica e della citologia urinaria.

Della citologia urinaria si può dire tutto e il contrario di tutto: è un esame molto richiesto dai clinici (sia urologi che MMG) e rappresenta pertanto una percentuale significativa della quotidiana attività di citodiagnostica per molti laboratori; svolge un ruolo importante nella valutazione clinica dei pazienti a rischio di carcinoma uroteliale e nel monitoraggio di quelli con carcinoma uroteliale, ma spesso il referto citologico è equivoco e induce i clinici a sottovalutarlo, lasciandoli inoltre dubbiosi rispetto alla gestione del paziente.

La causa di questa percezione di insufficiente attendibilità va ricercata nellasua scarsa sensibilità per le neoplasie di basso grado e nella mancanza di una terminologia comune tra citopatologi, spesso associata ad una consistente percentuale di referti equivoci e/o atipici.

La sensibilità della citologia urinaria per i tumori di basso grado varia tra 21 e 53%. L'impatto clinico di questo limite non è però essenziale, dal momento che questi tumori sono facilmente individuabili con la cistoscopia dagli urologi esperti. Di contro, i citopatologi esperti possono individuare i carcinomi di alto grado, nei campioni adeguati, con un VPP >85 %.

La rilevazione di queste ultime lesioni è di particolare beneficio per quei pazienti la cui vescica può apparire endoscopicamente normale o diffusamente alterata in seguito a terapia intravescicale.

Pertanto, a dispetto delle apparenti contraddizioni, la citologia urinaria resta il gold standard per la rilevazione del carcinoma uroteliale, in quanto facilmente fruibile, non invasiva, altamente sensibile (tra 50 e 80%) e specifica (tra 26 e 88%) per il carcinoma uroteliale di alto grado.

Per quanto riguarda la terminologia, in passato sono state proposte numerose classificazioni per la citologia urinaria; queste però non hanno mai definito specifici criteri morfologici e non hanno mai espresso consenso sulla categoria "atipico" (Fig.2).

Cytologic Classification						Histologic Classification	
Papanicolaou 1947[5] (Papanicolaou Classification System)	Koss 1985[10]	Murphy 1984[11]	Ooms & Veldhuizen 1993[12]	Layfield et al 2004[13] (Papanicolaou Society of Cytopathology)	Hopkins Template*	Mostofi & Torloni 1973[9] (WHO*)	Epstein 1998[14] (WHO/ISUP)
I II	Benign cells, ATY 1 cells, few clusters	Negative	Negative	Negative	NUAM	Papilloma TCC, grade 1	Papilloma PUNLMP LGUC
III	Clusters, nuclear elongation, few ATY 2 cells	Dysplastic cells	Atypical, significance uncertain	Atypical urothelial cells	AUC-US	TCC, grade 2	
IV V	Malignant tumor cells, many ATY 2 cells	Suspicious Malignant cells	Suspicious Neoplastic cells present	Urothelial carcinoma	AUC-H Urothelial carcinoma	TCC, grade 3	HGUC

Abbreviations: ATY 1, atypical cells with hyperchromasia and predominantly round or oval contours; ATY 2, cells with hyperchromasia and nuclear membrane abnormalities; AUC-H, atypical urothelial cells cannot exclude high-grade urothelial carcinoma; AUC-US, atypical urothelial cells of uncertain significance; HGUC; high-grade papillary urothelial carcinoma; ISUP, International Society of Urological Pathology; LGUC, low-grade papillary urothelial carcinoma; NUAM, no urothelial atypia or dysplasia identified; PUNLMP, papillary urothelial malignancy of uncertain malignant potential; TCC, transitional cell carcinoma; WHO, World Health Organization.

Fig. 2. Cancer Cytopathology-January 2013. Owens et al.

Comparison of Classification Schemes for Urine Cytology and Histologic Classification of Papillary Urothelial Tumors.

L'idea di elaborare un sistema di refertazione anche per la citologia urinaria è scaturita durante il Congresso dell'Accademia Internazionale di Citologia, a Parigi nel maggio 2013.

Il termine "sistema di refertazione" non è casuale, in quanto si basa sui presupposti del Sistema Bethesda per la Refertazione della Citologia Cervicale (prima edizione 1994, edizioni successive 1991, 2001, 2014), che sono stati successivamente applicati anche alla citopatologia di altri organi.

L'impegno del Gruppo di lavoro del Paris System, basato sul consenso internazionale, si è concluso nel 2016 con la pubblicazione del libro "The Paris System for Reporting Urinary Cytology" e con il successo di questo cambiamento paradigmatico, enfatizzato nella stessa prefazione con la frase At Last We Have Standardized Terminology for Urinary Cytology!

Trattandosi di un "sistema" di refertazione, il Paris System ha cercato di colmare le lacune delle precedenti classificazioni, con lo scopo di definire rigorosi criteri morfologici e standardizzare la terminologia, affrontare il tema dell'adeguatezza del campione, ri-definire i criteri di "atipia", raggruppare le entità biologicamente assimilabili, migliorare la riproducibilità inter-osservatore e favorire la comunicazione con i clinici.

Pertanto è questo il filo conduttore del Paris System e il principio ispiratore delle categorie diagnostiche:

- Negativo per Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (NHGUC)
- Cellule uroteliali atipiche (AUC)
- Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado (SHGUC)
- Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC)
- Neoplasia uroteliale di basso grado (LGUN)

Il Paris System, proprio perché sistema di refertazione, fa precedere un giudizio sull'adeguatezza del campione alla valutazione citologica e alla relativa classificazione diagnostica.

Il termine "adeguatezza" è inteso esattamente come nel Sistema Bethesda, cioè l'utilità del campione in esame ai fini dell'obiettivo diagnostico: nel caso della citologia urinaria l'obiettivo è individuare il carcinoma di alto grado o le alterazioni citologiche che lo fanno sospettare.

È evidente quindi che un campione urinario raccolto in una condizione batterica acuta, costituito solo da cellule infiammatorie, è inadeguato per il suddetto obiettivo, mentre non lo è per rispondere ad un quesito clinico non oncologico.

L'adeguatezza è influenzata dalla combinazione di più elementi: il tipo di campione (urine spontanee o strumentali), la cellularità, il volume, e i reperti citomorfologici.

Partendo da questi ultimi, il reperto di una qualsiasi atipia rende il campione comunque adeguato, a prescindere dagli altri elementi, proprio come nel Sistema Bethesda.

Fig. 3. Algoritmo dell'adeguatezza dei campioni urinari
Il Paris System per la refertazione della citologia urinaria-Cap.2
M.T. Olson et al.

L'esiguità dei dati in letteratura non ha consentito di formulare un consenso rispetto al tipo di campione, cellularità e volume: pertanto il Gruppo di lavoro del Paris System ha proposto delle raccomandazioni, fondate su un algoritmo di adeguatezza (Fig.3).Lo scopo dell'algoritmo è sostanzialmente "educativo": trasmettere il messaggio della relazione esistente nel Paris System tra tipo di campione, cellularità e volume; indurre i laboratori a validare propri cut-off per ciascun ramo dell'algoritmo; delineare gli studi futuri necessari per avere una chiara base di evidenza che possa fornire cut-off di consenso riguardo al volume e alla cellularità per ciascun tipo di campione.

L'algoritmo non tiene intenzionalmente conto della metodica utilizzata per processare il campione (citocentrifugazione, strato sottile): il Gruppo di lavoro si aspetta infatti che vengano elaborati cut-off dipendenti dal tipo di processazione, come è avvenuto per i criteri di adeguatezza della citologia cervicale.

Anche per l'adeguatezza viene segnalata, nel capitolo conclusivo, l'esigenza di definirne meglio i parametri, basandosi sui dati che verranno raccolti ed elaborati in seguito all'auspicabile applicazione della terminologia standardizzata.

È importante ricordare l'obiettivo enfatizzato dal

Paris System: individuare il carcinoma di alto grado ed evidenziare quei casi che rappresentano per il paziente un rischio significativo di malignità. Pertanto, anche in analogia con il Bethesda System, vengono incluse nella categoria negativo tutte quelle entità che non pongono alcun rischio significativo, sulla base degli studi disponibili.

La categoria Negativo per Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (NHGUC) include tutte le alterazioni morfologiche riconducibili ad una specifica causa, non associata a malignità (es: alterazioni reattive, alterazioni da terapia, calcoli ecc.), e anche quei casi che possono presentare caratteri citologici suggestivi di neoplasia di basso grado, ma che sono negativi per carcinoma di alto grado.

L'esperienza e la conoscenza approfondita, sia della variabilità morfologica della popolazione uroteliale normale che dei reperti morfologici non neoplastici che presentano alterazioni benigne, sono fondamentali affinché il citologo possa applicare correttamente questo criterio.

Il riconoscimento di tali alterazioni è spesso impegnativo e potrebbe essere in parte facilitato da adeguate notizie cliniche, che purtroppo però sono molto spesso insufficienti.

Vediamo brevemente alcune condizioni che, presentando apprezzabili alterazioni cellulari, possono destare dubbi nel citologo, ma che non costituiscono un allarme ai fini del rischio di neoplasia per il paziente.

Le cellule uroteliali superficiali (cellule a ombrello), presentano spesso multinucleazione e cromocentri/nucleoli evidenti; mantengono però un basso N/C, in virtù dell'abbondante citoplasma, e devono pertanto essere considerate benigne/reattive.

Le cellule uroteliali degli strati più profondi, intermedie e basali, hanno meno citoplasma delle cellule superficiali, ma nuclei sostanzialmente delle stesse dimensioni, il che conferisce loro un più alto N/C: tuttavia la regolarità della membrana nucleare e la distribuzione uniforme della cromatina supportano la loro totale benignità.

Anche la presenza di frammenti di tessuto uroteliale benigno, sia nelle urine spontanee che in quelle strumentali, rende spesso ardua la valutazione del campione.

Nel primo caso la loro presenza può avere cause molteplici (palpazione addominale, manipolazione prostatica, esplorazione rettale, jogging antecedenti la raccolta del campione, litiasi) o essere in relazione a un processo infiammatorio, mentre nel secondo caso può essere causata da litiasi o essere semplicemente conseguenza della strumentazione stessa. Saranno i dettagli nucleari, qualora rispondenti ai criteri di benignità, a collocare tali campioni citologici nella categoria NHGUC.

In questo breve elenco dei quadri morfologici con maggiore difficoltà interpretativa devono essere inclusi anche i processi infettivi, che possono causare alterazioni reattive nell'urotelio. Meritano sicuramente di essere menzionate le famigerate "decoy cells", cellule uroteliali infettate dal virus Polyoma, rese famose da Leopold Koss nella seconda edizione del suo testo sacro "Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases", assimilandole ai richiami per la caccia alle anatre.

L'infezione virale determina infatti, in queste cellule, marcate alterazioni che possono essere misinterpretate come maligne e pongono una questione di diagnosi differenziale con il carcinoma di alto grado.

Ultime ma non meno importanti, le alterazioni da terapia (radioterapia, immunoterapia, chemioterapia), che producono nell'urotelio modificazioni rilevanti, ma non sempre facilmente riconducibili alla causa che le ha determinate, soprattutto in assenza di notizie cliniche al riguardo.

La valutazione citologica sarà NHGUC, qualora ovviamente non siano presenti altri elementi di atipia o malignità, in quanto i caratteri citologici che definiremmo "anormali" in un soggetto non in terapia sono invece "normali" nel soggetto in terapia.

L'introduzione delle categorie Cellule Uroteliali Atipiche e Sospetto per Carcinoma Uroteliale di Alto Grado è basata sulla ragionevole ammissione di quanto è normale che avvenga in morfologia, e cioè che in alcuni casi non può essere formulata una valutazione citologica nettamente definita.

La categoria "atipico" è frequentemente criticata, e non solo in citologia urinaria, in quanto mancante di specificità e di riproducibilità; lascia inoltre i clinici più titubanti rispetto al tipo di azione da intraprendere con il paziente.

Essa riflette però le reali possibilità e i limiti della diagnostica citologica.

Talvolta l'uso della categoria "atipico" viene interpretato come incompetenza del citologo, che non riesce a prendere una decisione definitiva, ma in realtà questo termine corrisponde ad una reale necessità di riempire l'intervallo tra ciò che può essere riconosciuto come chiaramente normale e ciò che può essere riconosciuto come chiaramente anormale, con la conseguente collocazione in categorie nettamente definite.

La categoria Cellule Uroteliali Atipiche (AUC) viene proposta dal Paris System come categoria citodiagnostica standardizzata, cioè con una chiara definizione, immagini di riferimento concordate e chiaro significato clinico (possibilità di malignità sottostante).

La definizione morfologica di AUC è rigida: cellule uroteliali non superficiali e non degenerate con alterazioni cellulari che soddisfino il criterio maggiore richiesto e un criterio minore.

Più dettagliatamente:

- Criterio maggiore richiesto: N/C aumentato (>0.5)
- Criteri minori (dei quali è richiesto solo uno)

- Ipercromasia nucleare
- Membrana nucleare irregolare
- Cromatina irregolare, grossolana

È utile ricordare che i termini ipercromasia nucleare e membrana nucleare irregolare si riferiscono al confronto con le cellule uroteliali superficiali normali.

Questa categoria deve essere quindi applicata a campioni che contengono cellule uroteliali con atipia citologica (non architetturale) da lieve a moderata: in altri termini, le alterazioni citologiche devono essere inferiori a quelle richieste per la categoria SHGUC.

Sebbene la definizione morfologica si riferisca a cellule non degenerate, la categoria AUC include anche i campioni nei quali, a causa della scarsa preservazione, non sia possibile valutare con certezza il grado di atipia.

Di contro, si enfatizza particolarmente che la sola degenerazione cellulare non giustifica un giudizio di AUC, dal momento che la scarsa conservazione cellulare è un riscontro previsto in un campione di urina.

Come già detto, le modificazioni reattive associate a calcoli, infezioni, infiammazione, terapia non devono essere valutate come AUC ma rientrano nella definizione di NHGUC.

Per dirlo in parole povere, il termine atipia non dovrebbe essere utilizzato semplicemente perché le cellule "non ci piacciono", in quanto nella maggior parte dei casi, applicando adeguatamente i criteri diagnostici, le alterazioni da noi osservate si adattano senza dubbio meglio alla categoria NHGUC.

Quanto più rigidi sono i criteri per la categoria AUC e meno frequentemente essa verrà usata e tanto maggiori saranno il significato clinico e l'utilità per il paziente.

C'è da dire però che, per quanto rigorosamente si applichino i criteri suggeriti, questa categoria è a rischio di essere troppo utilizzata e di essere scarsamente riproducibile, come avviene d'altronde per tutte le categorie che esprimono un dubbio, anche se ragionevole.

Gli autori del Paris System ne sono consapevoli, ovviamente, e auspicano nel prologo che il monitoraggio tra laboratori non solo ne riduca l'uso, ma possa anche contribuire a perfezionarne i criteri e il significato.

La categoria Sospetto per Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (SHGUC) è intesa come presenza di cellule uroteliali con atipia severa, ovvero maggiore di AUC, quantitativamente insufficienti per una diagnosi di HGUC.

La definizione morfologica di SHGUC è rigida: cellule uroteliali non superficiali e non degenerate con alterazioni cellulari che soddisfino due criteri maggiori e almeno un criterio minore.

Più dettagliatamente:

- 2 Criteri maggiori richiesti:
- N/C aumentato (da 0.5 a 0.7)
- Ipercromasia nucleare da moderata a severa
- Criteri minori (dei quali è richiesto almeno uno)
- Cromatina irregolare, azzollata
- Membrana nucleare marcatamente irregolare

Applicando le suddette peculiarità, la decisione di assegnare il caso alla categoria SHGUC o HGUC diventa solo una questione quantitativa.

Al momento della pubblicazione del Paris System, la mancanza di dati provenienti da studi rivolti al problema numerico impedisce di stabilire una soglia precisa al di sopra della quale si possa passare con sicurezza dal sospetto al positivo. È raccomandato però un cut-off compreso tra 5 e 10 cellule, sulla base del grado di atipie osservate e al livello di esperienza del citologo.

Anche il tipo di campione e l'eventuale precedente storia clinica di HGUC possono essere di supporto.

Per esempio, nei campioni di urine spontanee (per loro natura meno cellulari di quelli da strumentazione) di pazienti con precedente storia di HGUC, il reperto di un numero di cellule marcatamente atipiche inferiore a 5 può essere sufficiente, anche se raro, per una diagnosi di HGUC.

Il punto debole di questa categoria è insito nella sua definizione: infatti la necessità di studi e dati ulteriori, espressa dagli stessi Autori nel prologo, riguarda proprio la migliore collocazione del "sospetto", per valutare se esso debba restare una categoria a sé stante o essere incluso nella categoria HGUC.

Anche per la categoria Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (HGUC) il consensus del Paris System ha definito i criteri morfologici:

- Cellularità: almeno 5-10 cellule anormali
- N/C: 0.7 o maggiore
- Ipercromasia nucleare: da moderata a severa
- Membrana nucleare: marcatamente irregolare
- Cromatina: grossolana, azzollata

Altri caratteri citomorfologici rilevanti che possono essere riscontrati sono pleomorfismo e marcata variabilità anche delle dimensioni cellulari, nucleoli evidenti, mitosi, fondo infiammatorio, detriti necrotici.

Per quanto riguarda la cellularità, si può fare un discorso analogo a quanto già detto per la

categoria SHGUC: il tipo di campione e il livello di dimestichezza del citologo possono agevolare l'assegnazione alla categoria diagnostica.

Nel caso di un campione citologico proveniente da strumentazione sarà necessario individuare almeno 10 cellule con le atipie diagnostiche per HGUC, mentre in un campione di urina spontanea (fisiologicamente meno cellulare) potrà essere sufficiente un numero minore di cellule, purché rispondenti ai criteri diagnostici.

Una citologia urinaria positiva è clinicamente significativa, pur non potendo distinguere il carcinoma urotelia-

le di alto grado invasivo da quello non invasivo o dal CIS.

Sebbene la stesura del Paris System non perda mai di vista il suo leitmotiv, è stata comunque introdotta una categoria a sé stante per definire le condizioni in cui i caratteri citologici sono tali da poter formulare una diagnosi di Neoplasia Uroteliale di Basso Grado (LGUN).

Il Paris System include nella categoria LGUN tutte le neoplasie uroteliali papillari di basso grado. Questa posizione è basata sul consenso generale esistente riguardo all'inopportunità e all'impossibilità di differenziare in citologia i vari tipi di neoplasie uroteliali di basso grado (classificazione WHO/ISUP 2004): resta invece cruciale separare queste entità dal carcinoma di alto grado.

La distinzione citologica tra le lesioni di basso grado e l'urotelio normale è estremamente

difficile, dal momento che non ci sono apprezzabili atipie citologiche.

Pertanto la diagnosi di LGUN per il Paris System deve rispettare i seguenti rigidi criteri morfologici:

presenza di aggregati papillari tridimensionali (cioè aggregati di cellule con sovrapposizione nucleare, che formano "papille"), con un asse fibrovascolare comprendente i capillari. Questo criterio deve essere applicato a prescindere dal tipo di campione, cioè sia urine spontanee che strumentali.

Qualora i caratteri citologici siano fortemente suggestivi di una neoplasia papillare di basso grado (aggregati tridimensionali e aumentato numero di cellule singole, non superficiali, omogenee), ma non sia palesemente apprezzabile un asse fibrovascolare, la diagnosi citologica dovrebbe essere NHGUC, con un commento suggestivo di LGUN.

Quando disponibili, le notizie cliniche riguardanti il reperto cistoscopico e/o istologico dovrebbero essere correlate dal citologo al reperto microscopico, essendo di possibile sostegno alla sua valutazione. In tal caso, sarebbe opportuno esplicitarlo nel referto con una nota.

Gli autori del Paris System riconfermano nel prologo che lo scopo principale del loro impegno è stato standardizzare la terminologia per la refertazione della citologia urinaria e che lo scopo finale di quest'ultima è individuare il carcinoma di alto grado.

Indicano inoltre i principali temi che dovranno essere ulteriormente studiati e approfonditi, una volta trascorso un significativo periodo di utilizzazione appropriata dei criteri diagnostici.

Un tema particolarmente importante è la riproducibilità interosservatore, su cui gli studi sono ancora pochi.

Nel 2018 è stato pubblicato lo studio PIRST (Paris Inter-observer Reproducibility Study), che esamina il modo in cui la comunità di laboratorio ha risposto a un sistema di refertazione relativamente nuovo.

I partecipanti allo studio hanno mostrato massimo accordo sulla categoria "negativo" e sulla categoria "lesioni di alto grado". Come previsto, la riproducibilità interosservatore delle categorie AUC e SHGUC è stata peggiore, dimostrando ancora una volta che l'applicazione dei criteri morfologici, per quanto dettagliati e rigorosi, risente comunque della inevitabile soggettività.

Tenuto conto che il criterio diagnostico principale di queste due categorie è la quantificazione del N/C, è evidente che questo sarà un punto da affrontare nella seconda edizione del Paris System.

Come è stato dimostrato in precedenza dagli studi sulla riproducibilità delle categorie del Sistema Bethesda per la citologia cervicale, i sistemi diagnostici migliorano se vengono utilizzati su larga scala, con il training, l'esperienza e il tempo.

Per quanto riguarda la nostra pratica quotidiana di refertazione della citologia urinaria, riterrei già molto soddisfacente se il Paris System ci avesse fatto capire che i clinici, e i pazienti, non hanno bisogno delle nostre descrizioni morfologiche, seppur erudite, bensì di categorie diagnostiche delle quali conoscono il rischio e le opzioni di management. ■

Bibliografia

- Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DFI.The Paris System for reporting urinary cytology. Springer 2016
Koss LG. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. Lippincott 2006
- Koss LG, Hoda RS. Koss' cytology of the urinary tract with histopathologic correlations. Springer 2012.
- The 2016 WHO Classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Ed.Moch H, Humphrey PA,Reuter VE, Ulbright TM. IARC 2016
- Linee guida Tumori dell'urotelio Ediz.2019, Associazione Italiana di Oncologia Medica
- Owens CL, et al. A review of reporting systems and terminology of urine cytology. Cancer Cytopathology 2013;121:9-14.
- Glass R, Rosca O, Raab S, et al. Applying the Paris System for reporting urinary cytology to challenging cytology cases. Diagnostic Cytopathology. 2019;47:675-681
- Kurtycz DFI, et al. Paris Interobserver Reproducibility Study (PIRST). Journal of the American Society of Cytopathology. 2018; xx, 1-11
- Kurtycz DF, et al. The Paris System of reporting urinary cytology: strengths and opportunities. Diagnostic Cytopathology. 2020;48:890-895