

GRAU EN MEDICINA

TREBALL DE FI DE GRAU

ESTUDI DEL VALOR DE LA CITOLOGIA  
D'ORINA EN EL DIAGNÒSTIC DEL  
CARCINOMA UROTELIAL D'ALT GRAU EN LA  
TRANSICIÓ AL SISTEMA DE PARÍS

Presentat per: Pablo Ulldemolins Aznar

Tutora: Prof. Dra María Esther Roselló Sastre

Unitat Predepartamental de Medicina



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:**

**ESTUDI DEL VALOR DE LA CITOLOGIA D'ORINA EN EL DIAGNÒSTIC DEL CARCINOMA UROTELIAL D'ALT GRAU EN LA TRANSICIÓ AL SISTEMA DE PARÍS**

**ALUMNO/A:** PABLO ULLDEMOLINS AZNAR

**DNI:** 20908418S

**PROFESOR/A TUTOR/A:** ESTHER ROSELLÓ SASTRE

**MARIA  
ESTHER|  
ROSELLO|  
SASTRE**

Firmado  
digitalmente por  
MARIA ESTHER|  
ROSELLO|SASTRE  
Fecha: 2021.04.09  
14:29:48 +02'00'

Fdo (Tutor/a): .....

*«En el passat, mai vaig ocultar el meu desdeny pel famós lema del xef Gusteau: “Tothom pot cuinar”, però al fi me n’adone del que volia dir en realitat: tothom no pot convertir-se en un gran artista, però un gran artista pot provenir de qualsevol lloc.» Anton Ego. Ratatouille.*

## Índex

<b>Resum</b> .....	<b>1</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>2</b>
Extended Summary .....	<b>3</b>
Introduction.....	3
Methods.....	4
Results .....	4
Conclusions.....	5
<b>Introducció</b> .....	<b>6</b>
<b>Materials i Mètodes</b> .....	<b>9</b>
Cohort de Pacients .....	9
Classificació Citològica .....	9
Correlació Patològica.....	11
Anàlisi Estadística .....	11
Consideracions Ètiques.....	12
<b>Resultats</b> .....	<b>13</b>
Avaluació de Precisió Diagnòstica i Risc de Malignitat.....	15
<i>Odds Ratio</i> de les Categories Citològiques.....	16
Influència de l'Experiència en la Precisió Diagnòstica .....	17
Influència de la Indicació Clínica en la Precisió Diagnòstica.....	18
<i>Odds Ratio</i> Ajustada per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau de les categories del Sistema de París .....	19
<b>Discussió</b> .....	<b>20</b>
<b>Agraïments</b> .....	<b>26</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>27</b>
<b>Annex</b> .....	<b>30</b>

## Resum

**ANTECEDENTS:** El Sistema de París ha substituït al Sistema Papanicolaou com sistema diagnòstic de citologies d'orina. L'evidència actual fa avinent que el Sistema de París ha aconseguit augmentar la sensibilitat i el valor predictiu negatiu (VPN) sense perdre especificitat, i establir un risc de malignitat propi per a cada categoria diagnòstica. L'objectiu d'aquest estudi és conèixer els canvis que ha experimentat la sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu (VPP), VPN i el risc de malignitat en aquesta transició.

**METODOLOGIA:** Avaluació de prova diagnòstica mitjançant una cohort retrospectiva a la qual es comparen dues sèries, una de 400 citologies per al Sistema Papanicolaou i l'altra de 400 citologies al Sistema de París. **RESULTATS:** Per a la detecció de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau descrivim al Sistema de París millor especificitat (93.82% vs. 98.64%;  $\chi^2 = 11.825$ , p-valor=.001) i VPP (70.6.% vs. 39.5%;  $\chi^2 = 4.550$ , p-valor=.044), sense canvis significatius a la sensibilitat (37.5% vs. 53.5%  $\chi^2 = 1.558$ , p-valor=.299) i VPN (94.8% vs. 96.4%;  $\chi^2 = 1.169$ , p-valor=.183). El risc de malignitat experimenta un canvi estadísticament significatiu per a la categoria atípia (40.0% vs. 1.6%;  $\chi^2 = 20.282$ , p-valor=.001), mentre la resta de categories romanen sense canvis estadísticament significatius. **CONCLUSIÓ:** El Sistema de París ha aconseguit millorar l'especificitat i el valor predictiu positiu i estableix un risc de malignitat propi per cada categoria, permetent fonamentar un seguiment clínic específic per cada resultat.

**PARAULES CLAU:** Citologia d'orina, Sistema de París, Sistema de Papanicolaou, Carcinoma Urotelial, Carcinoma Urotelial d'Alt Grau.

## Abstract

**BACKGROUND:** Paris System has replaced Papanicolaou System as reference for reporting urinary cytology. Nowadays it is believed that the Paris System has improved the sensibility, the negative predictive value (NPV) without losing specificity, and it has established the risk of malignancy for each cytological category. The aim of this study is to determine the changes on sensibility, specificity, positive predictive value, NPV and risk of malignancy in this transition. **METHODS:** Evaluation of the diagnostic power of urinary cytology through retrospective cohort comparing two series, one composed of 400 cytologies for Papanicolaou System and another composed of 400 cytologies for Paris System. **RESULTS:** Paris System has got better specificity (93.82% versus 98.64%;  $\chi^2 = 11.825$ , p-value=.001) and PPV (70.6% versus 39.5%;  $\chi^2 = 4.550$ , p-value=.044) without changes in sensibility (37.5% versus 53.5%  $\chi^2 = 1.558$ , p-value=.299) and NPV (94.8% versus 96.4%;  $\chi^2 = 1.169$ , p-value=.183) for the detection of High-Grade Urothelial Carcinoma. The risk of malignancy for the atypical category increases from low to high levels (40.0% versus 1.6%;  $\chi^2 = 20.282$ , p-value=.001), keeping the other categories without significant statistical changes. **CONCLUSION:** Paris System improves specificity and positive predictive value, and establishes a better risk of malignancy for each category, which will allow the clinician to determine a specific management for each result.

**KEY WORDS:** Urine cytology, Paris System, Papanicolaou System, Urothelial Carcinoma, High-Grade Urothelial Carcinoma.

## Extended Summary

### Introduction

Urine cytology is one of the capital tests on the diagnosis, follow-up, and prognosis of Urothelial Carcinoma. In 2013, the Paris System for the diagnosis of urinary cytology was developed with the consensus of pathologists and urologists, and it is considered as the first clear, universal and unifying standard for urologic cytology samples. Opposite to the previous standard method, the Papanicolaou System, the Paris System prioritizes only the detection of High-Grade Urothelial Carcinoma.

The Paris System improves sensibility and negative predictive value for High-Grade Urothelial Carcinoma but keeping high specificity for the detection of high-grade lesions. Moreover, it helps to focus a risk of malignancy for each category and it is supposed to decrease the number of atypical cytologies, although this is not the experience in some series. Other subjects under discussion are the role of haematuria on the accuracy of diagnosis, and the interobserver variability of the results.

Spain is one of the countries with the highest incidence and mortality for Urothelial Carcinoma in Europe, and experts predict an increase in the future.

The aim of this work is double: First, we will analyze and compare the accuracy of diagnosis (sensibility, specificity, positive predictive value, and negative predictive value) to detect Urothelial Carcinoma and High-Grade Urothelial Carcinoma of the Paris System in front of the Papanicolaou System. Second, we will estimate and contrast the risk of malignancy for Urothelial Carcinoma and High-Grade Urothelial Carcinoma for each category of the Paris System in front of the Papanicolaou System.

The secondary aims are:

1. To define the impact of the Paris System on the number of atypical cytologies.
2. To recognize the odds ratio for Urothelial Carcinoma and High-Grade Urothelial Carcinoma for each category of the Paris System in front of the Papanicolaou System.
3. To compare the accuracy of diagnosis for Urothelial Carcinoma between pathologist experimented with reporting urinary cytology on the Paris System and the Papanicolaou System (cytopathologist) and general pathologist not experimented on urinary cytology (pathologist).

4. To study the possible changes in the accuracy of diagnosis for High-Grade Urothelial Carcinoma if the clinical sign is haematuria.

## **Methods**

The study was conducted through a retrospective cohort to evaluate two diagnostic systems: the Paris System and the Papanicolaou System.

We randomly included urinary cytologies of patients from our Department, coming from the Urology Service in 2016, when our center used the Papanicolaou System for reporting urinary cytology, and the same kind of urinary cytologies of 2018, when our center used Paris System for the cytology reports. We excluded cytologies considered unsatisfactory, considered pathological but with non-urothelial pathology, or requested for another Service.

The sample size was composed of 400 cytologies of the Papanicolaou System, and 400 more of the Paris System, keeping a distribution male:female 2.75:1. We randomly chose 100 reports for each of the three experimented cytopathologists of our center and 100 more of the pool of our pathologists not experimented in urinary cytopathology. We created a subgroup with the gold standard follow-up (a bladder biopsy in less than 12 months after cytology). The 2016 WHO's classification of Urothelial Carcinoma was used for the diagnosis of biopsy material.

The statistical analysis was carried out with the IBM SPSS software (version 25). Descriptive statistics, comparison of scores between the categories of the explanatory variables and correlations were performed.

## **Results**

We studied 400 cytology reports of 2016 (Papanicolaou System) and 400 reports of 2018 (the Paris System). Patient mean age was  $69 \pm 13$  years for 2016 serie and  $69 \pm 11$  years for 2018 serie ( $p > 0.5$ ). As for clinical indications, there were no relevant differences between 2016 serie and 2018 serie: history of bladder tumor (61.3% versus 59.3%;  $p\text{-value} = .563$ ), haematuria (21.3% versus 24.7%;  $p\text{-value} = .240$ ) and other indications (17.4% versus 16.0%;  $p\text{-value} = .570$ ). As for diagnosis in the biopsy subgroup, there were no relevant differences between 2016 and 2018 series: Urothelial Carcinoma was present in 12.5% versus 11.8% ( $p\text{-value} = .675$ ) and High-Grade Urothelial Carcinoma in 7.0% versus 8% ( $p\text{-value} = .591$ ).



When comparing both series, Papanicolaou versus Paris, we found similar results for the category of POSITIVE (3.0% versus 2.0%; p-value=.365) but there were statistically relevant differences in the category of SUSPICIOUS (6.5% versus 2.3%; p-value=.003), ATYPICAL (16.0% versus 2.5%; p-value=.000) and NEGATIVE (74.5% versus 93.3%; p-value=.000).

When studying the accuracy of both series (Papanicolaou versus Paris), the Paris System has a higher specificity (93.82% versus 98.64%; p-value=.001) and positive predictive value (70.6% versus 39.5%; p-value=.044) than Papanicolaou System to detect High-Grade Carcinoma. However, we find that the Paris System has less sensitivity (37.5% versus 53.5%; p-value=.299) and negative predictive value (94.8% versus 96.4%; p-value=.183) than Papanicolaou.

We compared the risk of malignancy for Urothelial Carcinoma and High-Grade Urothelial Carcinoma in Papanicolaou and Paris series. The most significant change was in the atypia category, which increased from 1.6% to 40% ( $\chi^2=20.282$ , p-value=.001). Atypia category was not related in our series with risk to High-Grade Urothelial Carcinoma in the Papanicolaou System (OR=.37, CI= .07-2.13; p-value=.355), but it evolved a risk factor of carcinoma in the Paris System (OR=14.88, CI=33.81-58.00; p-value=.000).

Comparing the pathologist group, we found that the cytopathologist group had more sensitivity (42.9% versus 10.5%; p-value=.024) and negative predictive value (94.4% versus 82.7%; p-value=.001) than the pathologist group, but less specificity (98.9% versus 100.0%; p-value=.589) and positive predictive value (80.0% versus 100.0%; p-value=1) in the Paris System serie. However, in the Papanicolaou System serie the cytopathologist group had more specificity (97.0% versus 88.2%; p-value=.001), positive predictive value (61.9% versus 41.2%; p-value=.203) and negative predictive value (92.1% versus 90.4%; p-value=.651) but less sensitivity (37.1% versus 46.7%; p-value=.754), than the pathologist group.

Finally, we couldn't describe any relevant differences in the urinary diagnosis between haematuria and other clinical signs.

## **Conclusions**

In our hands, the Paris System gives a better approach in the diagnosis of Urothelial Carcinoma, with higher specificity and negative predictive value than the Papanicolaou System, but it has still a low sensitivity and Positive predictive value. Experience on urinary cytology can increase the low sensitivity of the test. Moreover, the Paris System decreases the number of atypical diagnoses, and focuses on atypical diagnosis as a risk factor for Urothelial Carcinoma and High-Grade Urothelial Carcinoma.

## Introducció

Abans inclús que sumeris i babilonis descrigueren l'anàlisi d'orina en tauletes d'argila -encara conservades- fa 6 mil anys, la uroanàlisi ja s'inclouïa a l'arsenal diagnòstic bàsic de qualsevol practicant. Tanmateix, la veritable revolució en aquesta senzilla tècnica esdevé en 1954, quan G. Papanicolaou fructifica als seus experiments, i la simple presa d'orina trasmuda en una de les proves prínceps del diagnòstic, seguiment i pronòstic del Carcinoma Urotelial: la citologia d'orina; tal és l'èxit de la seua empresa que el seu ús se'n va estendre en pacients amb alteracions de la via urinària (cistectomitzats, nefrectomitzats). G. Papanicolaou va definir al seu treball 4 categories diagnòstiques per qualsevol citologia exfoliativa: Negatiu per cèl·lules malignes, atípies de caràcter incert, atípies sospitoses de malignitat i positiu per cèl·lules malignes <sup>(1-4)</sup>.

Amb la difusió del sistema ideat per G. Papanicolaou sobrevingueren múltiples modificacions regionals, i el diagnòstic citològic del Carcinoma Urotelial es va transfigurar en una prova amb resultats poc definitius que creaven confusió entre patòlegs, clínics i pacients sobre el seguiment òptim per cada resultat; especialment, quant a la -recurrent-atípia de caràcter incert que va acabar definint un alt nombre de citologies sense un significat patològic precís <sup>(1-3)</sup>. Afortunadament, en 2013 es realitzà el Congrés Internacional de Citologia a París, on va sorgir una classificació unificadora, clara i inequívoca de la citologia d'orina: el Sistema de París <sup>(4)</sup>. El Sistema de París va fixar com a objectiu prioritari la detecció del Carcinoma Urotelial d'Alt Grau per definir quatre categories específiques de la citologia d'orina: Negatiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (NCUAG), Atípia Citològica de Significat Incert (AUC), Sospita de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (SCUAG) i Positiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (CUAG).

El Carcinoma Urotelial d'Alt Grau és una lesió maligna amb alt risc de progressió, creixement infiltrant i capacitat metastàtica; i ha de ser confrontat amb el Carcinoma Urotelial de Baix Grau, neoplàsia no múscul-invasiva recidivant, amb baix risc de progressió o metastasi (<20% al cap de 5 anys), i més prevalent que la primera <sup>(1, 4-6)</sup>. Per una banda, el Sistema de París aconseguiria millorar la sensibilitat i el valor predictiu negatiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau en bufeta i vies urinàries superiors; per altra banda, mantindria una alta especificitat per a la detecció de les neoplàsies més agressives <sup>(6-8)</sup>. A més a més, el Sistema de París seria capaç de proporcionar un risc de malignitat definit per cada categoria diagnòstica, facilitant la interpretació clínica dels resultats citològics <sup>(1, 4, 9)</sup>.

Potser el canvi més significatiu del Sistema de París ha estat disminuir el nombre de citologies atípiques -tradicional “calaix de sastre” al Sistema Papanicolaou- en més d'un 50% tant per citologies de via inferior com específiques de via superior <sup>(6,9-11)</sup>. Consegüentment, assoleix que l'etiqueta d'atípia es concrete en la categoria AUC amb un risc relatiu significatiu. Així mateix, per aquesta categoria estableix un risc de malignitat d'entre el 21-68% per Carcinoma Urotelial i d'entre el 8-61% per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau <sup>(1, 12-17)</sup>. En definitiva, el Sistema de París aconsegeix que els nous protocols clínics consideren AUC com un resultat citològic positiu, amb tot el que comporta <sup>(13-15)</sup>.

Això no obstant, diferents estudis detecten que el nombre d'AUC està condicionat pel mètode de recollida de l'orina, existint menys diagnòstics com AUC si la mostra s'obté de forma instrumentalitzada en lloc de per micció espontània <sup>(10,12,15)</sup>. De fet, alguns autors exposen inclús un augment d'AUC amb el Sistema de París. A més, critiquen que el Sistema de París trasllada el Carcinoma Urotelial de Baix Grau a un segon pla, de manera que aquestes lesions s'expressen com NCUAG, AUC o CUAG i vicien el risc de malignitat previst per cadascuna d'aquestes definicions <sup>(18,19)</sup>. Paral·lelament, existeixen estudis que fan valdre l'aparent absència de concordança interobservador al diagnòstic de les categories intermèdies (AUC, SCUAG) <sup>(13,18)</sup>.

Així mateix, el Sistema de París no està validat per a la que és la primera indicació de citologia: hematúria <sup>(1,16)</sup>; per la qual cosa alguns autors suggereixen retirar la citologia com a prova rutinària, ja que descriuen una baixa sensibilitat i una taxa de falsos positius no menyspreable que aboca a proves invasives innecessàries <sup>(18,20)</sup>.

En 2015 Espanya va ser el 1r país en incidència i el 4t en mortalitat per Carcinoma Urotelial d'Europa i la Comunitat Valenciana la 3a regió espanyola amb més incidència. Hui dia, el càncer de bufeta és a Espanya i a la Comunitat Valenciana el 6é tumor més incident amb una incidència de 40 casos/100.000 habitants-any. Aquesta posició es manté a la província de Castelló (Comunitat Valenciana), a la qual pertany el nostre centre, l'Hospital Universitari General de Castelló, on el càncer de bufeta va deixar 59 morts i 239 nous casos diagnosticats en 2020. Tot i que a escala global s'observa una tendència decreixent, la previsió és que a Espanya augmente la incidència: pel 2040 es pronostiquen fins a 56 casos/100.000 habitants-any <sup>(1, 21-23)</sup>.

En acabat, actualment existeix un debat amb afins i detractors sobre el Sistema de París, que sembla ben definit per pacients amb alt risc (home-ancià-fumador amb símptomes irritatius), però amb interrogants sobre els canvis que ha suposat a la precisió diagnòstica i al risc de

malignitat de les categories diagnòstiques, criteris essencials en la gestió clínica <sup>(1)</sup>. No falten els dubtes al voltant de l'efecte que ha suposat l'adopció del Sistema de París sobre el nombre de citologies atípiques, i en la concordança interobservador; així com quin paper pren la història clínica en la precisió diagnòstica de la citologia.

En conseqüència, els investigadors d'aquest treball de fi de grau proposem aportar nous arguments mitjançant un estudi d'avaluació de prova diagnòstica retrospectiva en el qual es pondere la interpretació clínica, per formar part en si mateixa del seguiment real de les proves, com demanden diversos autors <sup>(9, 12, 13, 15)</sup>. L'estudi es realitzà al servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital General Universitari de Castelló, on la incidència actual i esperable del càncer de bufeta posen en relleu l'interès d'aquest projecte.

L'objectiu principal d'aquest treball és doble, per un costat estimar i comparar la precisió diagnòstica (sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu) per detectar Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau del Sistema Papanicolaou i del Sistema de París, a les mostres de citologia d'orina del 2016 i 2018 de l'Hospital General Universitari de Castelló; i per altre costat, conèixer el risc de malignitat propi de cadascuna de les categories citològiques en ambdós sistemes.

Adicionalment, pretenem definir l'impacte del Sistema de París sobre el nombre de citologies atípiques respecte al Sistema Papanicolaou; clarificar l'*odds ratio* per Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau de cada categoria diagnòstica en ambdós sistemes; apercebre les diferències a la precisió diagnòstica per Carcinoma Urotelial entre els patòlegs en experiència en diagnòstic citològic (citopatòlegs), amb comparació a un grup de patòlegs sense experiència en diagnòstic citològic (patòlegs) tant al Sistema Papanicolaou com al Sistema de París; conèixer si la indicació del metge clínic per l'estudi de la citologia d'orina es relaciona amb canvis a la precisió diagnòstica per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau al Sistema de París; i determinar en quina part l'associació entre les categories diagnòstiques del Sistema de París i la presència de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau es deuen a l'efecte de confusió de variables sociodemogràfiques i clíniques.

## Materials i Mètodes

Realitzarem un estudi observacional d'avaluació de prova diagnòstica mitjançant una cohort retrospectiva amb la qual estudiarem dos sistemes de diagnòstic de citologia urinària: el Sistema Papanicolaou i el Sistema de París.

### Cohort de Pacients

Obtinguérem les mostres de Patwin®, la base de dades del servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital General Universitari de Castelló. Incloguérem aleatòriament les citologies sol·licitades pel servei d'Urologia de l'Hospital General Universitari de Castelló o pel seu Centre d'Especialitats que es van registrar a Patwin® als anys 2016 i 2018. Excloguérem les mostres procedents de qualsevol altre servei i les citologies no diagnòstiques, insatisfactòries o amb patologia no urològica. Per preservar una distribució homogènia entre les dues sèries no incorporarem les mostres que impediren conservar la distribució home:dona 2.75:1 que vam obtenir a la primera sèrie recollida.

La mostra definitiva es compon d'una sèrie de 400 citologies de l'any 2016, i una segona sèrie de 400 citologies de l'any 2018: examinarem un total de 800 citologies. A cadascuna de les sèries, reunirem 100 citologies per cadascun dels tres citopatòlegs del servei, i altres 100 citologies que corresponen a una miscel·lània de mostres resoltes per patòlegs no especialitzats en citodiagnòstic. Cap dels patòlegs que participaren en l'estudi va estar implicat en el desenvolupament del Sistema de París. Tots els patòlegs tingueren accés a la història clínica dels pacients en el procés del seu diagnòstic.

De cada citologia considerarem el sexe i l'edat del pacient i la indicació de l'uròleg. Classificarem la indicació clínica en: antecedent de tumor vesical, hematúria, i altres (prostatitis, hipertrofia benigna de pròstata, litiasi, incontinència urinària...).

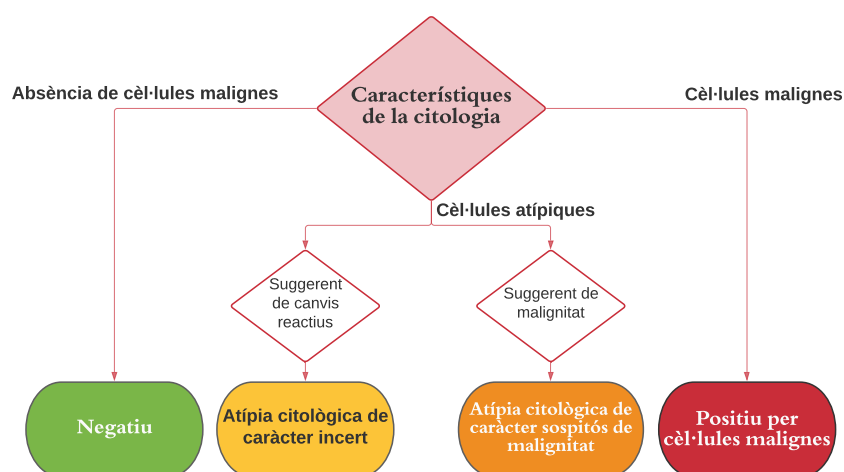
### Classificació Citològica

El servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital General Universitari de Castelló va emprar el Sistema Papanicolaou fins a 2017, per la qual cosa, els diagnòstics emesos a la sèrie de 2016 pertanyen al Sistema Papanicolaou i els de la sèrie de 2018 al Sistema de París.

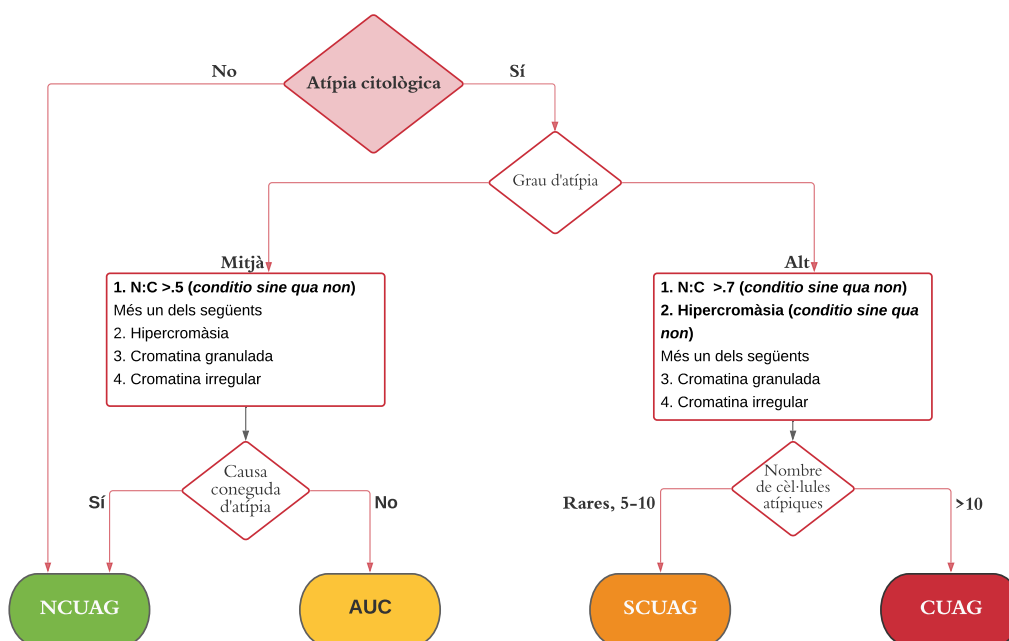
El Sistema Papanicolaou és el sistema clàssic de diagnòstic de citologia descamativa, fonamentat en els treballs de G. Papanicolaou per a la citologia de cèrvix i vagina i amb adaptacions per l'orina. Aquest sistema descriu quatre categories citològiques: negatiu per cèl·lules malignes, atípia citològica de caràcter incert, atípia citològica de caràcter sospitos

de malignitat, i positiu per cèl·lules malignes <sup>(24)</sup>. El Sistema de París és el nou sistema de diagnòstic citològic, el *quid* del qual és el diagnòstic de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau en la citologia d'orina. Consegüentment, compta amb criteris específics i restrictius que delimiten quatre espècies citològiques: Negatiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (NCUAG), Atípia Citològica de Significat Incert (AUC), Sospita de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (SCUAG) i Positiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (CUAG). L'arbre de decisions diagnòstiques per cada sistema s'expressa a la **FIGURA 1**.

A



B



**FIGURA 1** Diagrama diagnòstic per a la classificació categòrica de les citologies d'orina al Sistema Papanicolaou (A) i al Sistema de París (B). (A) Algorisme del Sistema Papanicolaou a partir de l'estàndard del Sistema Papanicolaou a l'Hospital General Universitari de Castelló. (B) Algorisme del Sistema de París a partir de la proposta de *Barkan et al*<sup>(1)</sup>.

Per fer una anàlisi entre el Sistema Papanicolaou i el Sistema de París homologarem les categories com proposen altres autors <sup>(10, 12)</sup> en: negatiu per cèl·lules malignes i NCUAG en negatiu; atípia citològica de caràcter incert i AUC en atípia; atípica citològica de caràcter sospitosos de malignitat i SCUAG en sospitosos; i positiu per cèl·lules malignes i CUAG en positiu.

### **Correlació Patològica**

Per confirmar la presència de malaltia realitzarem un seguiment de 12 mesos després del diagnòstic citològic. Considerarem com a *gold standard* la biòpsia i la cistoscòpia (en pacients anyencs amb problemes per prendre biòpsies). A més a més, a les citologies sense *gold standard* tinguérem en compte el resultat d'una citologia ulterior i l'actitud clínica.

La correlació patològica es realitzà amb la classificació de l'Organització Mundial de la Salut del 2016 per tumors de bufeta: Negativa (absència de lesió a les proves diagnòstiques o seguiment clínic exclusiu); o Carcinoma Urotelial que al seu torn podia ser: Carcinoma Urotelial de Baix Grau (diagnòstic histològic de lesió de Baix Grau), o Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (diagnòstic histològic de lesió d'Alt Grau o citologia o cistoscòpia positiva en pacients en seguiment per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau) <sup>(25)</sup>.

### **Anàlisi Estadística**

Emprarem el software IBM SPSS Statistics (versió 25) per una anàlisi univariant dels estadístics descriptius: mitjana, desviació estàndard, freqüència, valors de precisió diagnòstica (sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu) i el risc de malignitat o valor predictiu positiu de cada categoria citològica. A més, efectuarem una anàlisi bivariant mitjançant contrast d'hipòtesi utilitzant el test khi-quadrat ( $\chi^2$ ), el test U de Mann-Whitney (Z) i el test de Walde. Elaborarem una anàlisi multivariant per conèixer com van influir les variables sociodemogràfiques (edat i sexe) i clíniques (indicació clínica) sobre l'associació – en forma d'*odds ratio*– de les categories diagnòstiques del Sistema de París i el Carcinoma Urotelial d'Alt Grau.

Per obtenir els valors de precisió diagnòstica considerarem com vertader negatiu (VN) les categories negatiu o atípia sense correlació amb Carcinoma Urotelial i com vertader positiu (VP) les categories sospitosos i positiu amb correlació amb Carcinoma Urotelial. Efectuarem una segona anàlisi on contemplarem com VN els diagnòstics negatiu o atípia sense correlació

amb Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, i com VP els diagnòstics sospitós i positiu amb correlació amb Carcinoma Urotelial d'Alt Grau. Per esbrinar la potencial relació de dependència dels ítems de la precisió diagnòstica d'ambdues sèries es va dur a terme un contrast d'hipòtesi entre el quocient VP/FN per sensibilitat; entre VN/FP per l'especificitat; entre VP/FP per VPP; i, entre VN/FN per VPN. Calculàrem i comparàrem la precisió diagnòstica d'ambdós escenaris pels subgrups de citologies amb seguiment *gold standard*.

Ja que comptem amb un nombre limitat de mostres, vam fer ús del software Epidat (versió 3.1) per calcular amb un nivell de confiança del 95% la potència del treball per dirimir les diferències estadísticament significatives entre les sèries per a la sensibilitat i l'especificat. També utilitzàrem aquesta interfície per conèixer el nombre de citologies que hagueren estat requerides per aconseguir una potència del 80% assumint un error  $\alpha$  del 5%.

### **Consideracions Ètiques**

L'estudi disposà d'un informe favorable per a la seua realització del Comitè d'Ètica de la Investigació amb medicaments (CEIm) de l'Hospital General Universitari de Castelló. Els autors de l'estudi declarem no estar subjectes a cap situació de conflicte d'interessos ni apercebre cap dotació econòmica per a la realització d'aquest estudi.



## Resultats

**TAULA 1** Descripció i comparació dels paràmetres estudiats a la sèrie avaluada amb el Sistema Papanicolaou i a la sèrie avaluada amb el Sistema de París

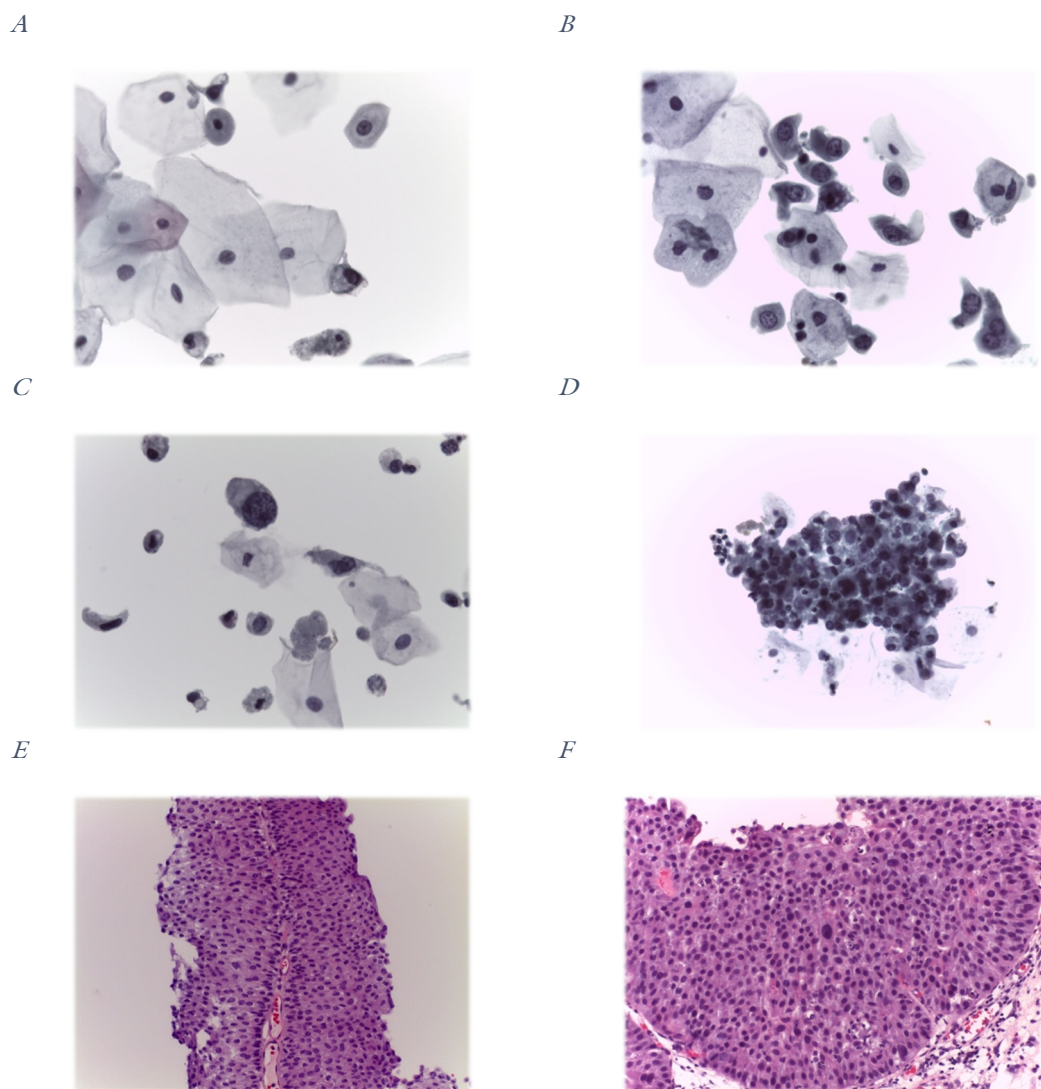
Variable	Freqüència		<i>p</i> <sup>†</sup>
	SPN (n=400)	SP (n=400)	
<b>Origen</b>			
HC	317 (79.3%)	315 (78.8%)	.862
CE	83 (20.7%)	85 (21.2%)	.862
<b>Indicació clínica</b>			
A.T.vesical	245 (61.3%)	237 (59.3%)	.563
Hematúria	85 (21.3%)	99 (24.7%)	.240
Altres	70 (17.4%)	64 (16.0%)	.570
<b>Categories citològiques</b>			
Negatiu	298 (74.5%)	373 (93.3%)	.000
Atípia	64 (16%)	10 (2.5%)	.000
Sospitós	26 (6.5%)	9 (2.3%)	.003
Positiu	12 (3.0%)	8 (2.0%)	.365
<b>Seguiment</b>			
Biòpsia	58 (14.5%)	63 (15.8%)	.693
Cistoscòpia	12 (3.0%)	5 (1.3%)	.139
Citologia	208 (52.0%)	178 (44.5%)	.040
Clínic Exclusiu	122 (30.5%)	154 (38.5%)	.021
<b>Malaltia</b>			
Negatiu	350 (87.5%)	353 (88.2%)	.675
CU	50 (12.5%)	47 (11.8%)	.675
CUBG	22 (5.5%)	15 (3.8%)	.239
CUAG	28 (7.0%)	32 (8.0%)	.591

**Nota:** A. T. Vesical, Antecedent de tumor vesical; CE, Centre d'Especialitats Jaume I; CU, Carcinoma Urotelial; CUAG, Carcinoma Urotelial d'Alt Grau; CUBG, Carcinoma Urotelial de Baix Grau; HC, Hospital General Universitari de Castelló; SP, Sistema de París; SPN, Sistema de Papanicolaou.

<sup>†</sup>*p*-valor obtingut mitjançant contrast d'hipòtesi emprant test khi-quadrat ( $\chi^2$ )

Estudiàrem 400 mostres del 2016 (Sistema Papanicolaou) i altres 400 del 2018 (Sistema de París). L'edat mitjana dels pacients a la sèrie del 2016 va ser de  $69 \pm 13$  anys, i a la sèrie del 2018 de  $69 \pm 11$  anys, sense poder assumir diferències significatives entre ambdós grups ( $Z = -1.338$ , *p*-valor = .181). Per les condicions imposades als criteris d'inclusió, la ràtio home:dona és 2.75:1 en ambdós grups: en cada sèrie hi ha 104 dones i 296 homes.

Les freqüències dels paràmetres estudiats es representen a la **TAULA 1**. Existeixen diferències estadísticament significatives entre la sèrie avaluada amb el Sistema Papanicolaou, respecte a l'avaluada amb el Sistema de París pel nombre de citologies amb categoria negatiu (74.5% vs. 93.3%;  $\chi^2=51.988$ , p-valor=.000), atípia (16.0% vs. 2.5%;  $\chi^2=43.422$ , p-valor=.000) i sospitós (6.5% vs. 2.3%;  $\chi^2=8.635$ , p-valor=.003); però no per a la categoria positiu (3.0% vs. 2.0%;  $\chi^2=.821$ , p-valor=.365). Les categories citològiques junt amb la seua correlació histològica es representen a **FIGURA 2**



**FIGURA 2** Citologia d'orina en tinció papanicolaou 400X (A,B, C i D) i biòpsia en tinció d'hematoxilina-eosina (E i F). Imatges A, B, C i D corresponen a citologies compatibles amb categories NCUAG (A), AUC (B), SCUAG (C) i CUAG (D) del Sistema de París. Imatges E i F corresponen a biòpsies de l'estudi compatibles amb Carcinoma Urotelial de Baix Grau (E) i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (F) de la classificació de l'OMS 2016 <sup>(25)</sup>.

Hi ha diferències estadísticament significatives al seguiment entre les sèries: es van seguir més citologies mitjançant una segona citologia a la sèrie del 2016 respecte a la sèrie del 2018

(52.0% vs. 44.5%;  $\chi^2=4.506$ , p-valor=.040); altrament, en 2016 es van seguir menys citologies mitjançant criteri clínic exclusiu (30.5% vs. 38.5%;  $\chi^2=5.664$ , p-valor=.021).

A més, crearem un subgrup amb seguiment amb proves *gold standard* (biòpsies o cistoscòpies) compost per 70 mostres pel subgrup avaluat amb el Sistema Papanicolaou i 68 citologies pel subgrup del Sistema de París. No existeixen diferències estadísticament significatives pel que fa a la prevalença de Carcinoma Urotelial entre els pacients d'ambdós subgrups (68.6% vs. 69.1%;  $\chi^2=.005$ , p-valor=.945), ni tampoc per a la prevalença de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (37.1% vs. 47.1%;  $\chi^2=1.392$ , p-valor=.238). Hem ampliat la descripció dels subgrups a **ANNEX 1**.

### **Avaluació de Precisió Diagnòstica i Risc de Malignitat**

Tant per Carcinoma Urotelial com per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau descrivim d'una manera estadísticament significativa una millor especificitat i VPP per a la sèrie avaluada amb el Sistema de París enfront de la sèrie estudiada amb el Sistema Papanicolaou, com es representa a la **TAULA 2**. La potència per estimar les diferències a l'especificitat és del 92.3% i del 93.2%, per Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau respectivament.

Trobem diferències no estadísticament rellevants quant a la sensibilitat i el valor predictiu negatiu, estant inferiors a la vinculada al Sistema de París. Tanmateix, la potència del treball per establir diferències a la sensibilitat és del 18% i 23.7%, per Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, respectivament. Per poder reconèixer diferències a la sensibilitat, amb una potència del 80% i un error  $\alpha$  del 5%, s'hagueren requerit 2851 citologies.

El contrast d'hipòtesi revetla les mateixes interpretacions als subgrups amb seguiment *gold standard*, amb la característica de què l'especificitat disminueix respecte a la sèrie general. Emperò, sí que detectem que entre la sèrie completa i el subgrup, es produeix un canvi de patró: VPN que és superior a la sèrie completa, és inferior al 15% al subgrup. Aquest viratge es produeix per l'efecte causat per l'augment de la prevalença de malaltia al subgrup.

Així mateix, a la **TAULA 2** presentem el risc de malignitat de les categories citològiques a les sèries. Posem l'accent en què l'únic canvi estadísticament significatiu esdevé per a la categoria d'atípia, el risc de la qual augmenta significativament a la sèrie del 2018 tant per Carcinoma Urotelial en general (9.4% vs. 50.0%;  $\chi^2=11.279$ , p-valor=.005) com per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau en particular (1.6% vs. 40%;  $\chi^2=20.282$ , p-valor=.001).

Igualment, remarquem que existeix un augment substancial -però no estadísticament rellevant- del risc de malignitat a les categories sospitós i positiu a la sèrie del 2018.

**TAULA 2** Descripció i comparació de precisió diagnòstica (sensibilitat, especificitat, VPP i VPN) i risc de malignitat per Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau a la sèrie del Sistema Papanicolaou i a la sèrie del Sistema de París.

Sèrie completa <sup>†</sup>	Carcinoma Urotelial				Carcinoma Urotelial d' Alt Grau			
	SPN	SP	$\chi^2$	<i>p</i>	SPN	SP	$\chi^2$	<i>p</i>
Sensibilitat	40.00%	29.8%	1.110	.292	53.6%	37.5%	1.558	.299
Especificitat	94.9%	99.2%	11.177	.001	93.82%	98.64%	11.825	.001
VPP	52.6%	82.4%	4.396	.036	39.5%	70.6%	4.550	.044
VPN	91.7%	91.4%	.026	.896	96.4%	94.8%	1.169	.183
Prevalença	12.5%	11.8%	.176	.675	7.0%	8.0%	.288	.591
<b>Subgrup <i>gold</i><sup>‡</sup></b>								
Sensibilitat	39.6%	29.8%	1.005	.316	53.8%	37.5%	1.550	.213
Especificitat	31.8%	85.7%	12.824	.000	54.6%	86.1%	9.183	.002
VPP	55.9%	82.4%	3.477	.062	41.2%	70.6%	3.923	.048
VPN	19.4%	35.3%	2.589	.108	66.7%	60.8%	.314	.575
Prevalença	68.6%	69.1%	.005	.945	37.1%	47.1%	1.392	.238
<b>Risc de malignitat</b>								
Negatiu	8.1%	7.5%	.069	.885	4.0%	4.3%	.029	1.00
Atípia	9.4%	50%	11.279	.005	1.6%	40.0%	20.282	.001
Sospitós	38.5%	77.8%	4.137	.060	23.1%	55.6%	3.272	.070
Positiu	83.3%	87.5%	.065	1.000	75.0%	87.5%	.469	.494

**Nota:** SP, Sistema de París; SPN, Sistema Papanicolaou; VPN, valor predictiu negatiu; VPP, valor predictiu positiu.

<sup>†</sup>Sèrie completa. SPN, n=400; SP, n=400.

<sup>‡</sup>Subgrup *gold standard*. SPN, n=70; SP, n=68.

### Odds Ratio de les Categories Citològiques

En la **TAULA 3** disposem l'*odds ratio* tant per Carcinoma Urotelial com per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau de les categories citològiques d'ambdós sistemes. Fem valdre que a la sèrie de Papanicolaou, la categoria atípia obté una *odds ratio* no significativa, l'interval de confiança de la qual inclou la unitat tant per Carcinoma Urotelial (1.2, IC= .4-3.0; p-valor=.728 ) com per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (.2, IC= .1-1.5; p-valor=.355); mentre que a la sèrie de París, atípia aconsegueix clarament una *odds ratio* pròpia d'un factor

de risc tant per Carcinoma Urotelial (7.6, IC=2.3-25.8) com per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (7.7, 2.3-25.8). En tant que sospitós i positiu assoleixen una *odds ratio* característica de factor de risc en ambdues sèries.

**TAULA 3** *Odds ratio* amb Intervals de Confiança de Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau en les Categories Citològiques de Sistema Papanicolaou i Sistema de París.

Sistema Papanicolaou	Carcinoma Urotelial		Carcinoma Urotelial d'Alt Grau	
	<i>Odds Ratio</i>	<i>p</i> <sup>†</sup>	<i>Odds Ratio</i>	<i>p</i> <sup>†</sup>
Negatiu	Ref.		Ref.	
Atípia	1.18 (.46 - 3.02)	.728	.37 (.07-2.13)	.355
Sospitós	7.14 (2.92-17.44)	.000	7.15 (2.43-21.05)	.000
Positiu	57.08 (11.82-275.60)	.000	71.5 (17.13-298.36)	.000
Sistema de París				
Negatiu	Ref.		Ref.	
Atípia	12.32 (3.36-45.12)	.000	14.88 (3.81-58.00)	.000
Sospitós	43.12 (8.55-217.47)	.000	27.89 (6.83-113.89)	.000
Positiu	86.25 (10.24-726.07)	.000	156.18 (18.11-1346.65)	.000

<sup>†</sup>p-valor obtingut mitjançant contrast d'hipòtesi emprant test de Walde.

### Influència de l'Experiència en la Precisió Diagnòstica

Estudiàrem la influència de l'experiència del patòleg en la precisió diagnòstica mitjançant la comparació de la precisió entre citopatòlegs i patòlegs no experimentats en citodiagnòstic, com es representa a la **TAULA 4**. Demostrem la no diferència estadísticament significativa entre la prevalença dels grups i subgrups per poder realitzar un contrast d'hipòtesi sobre els valors predictius.

Recalquem que a la sèrie del Sistema Papanicolaou l'experiència sí millorà d'una manera estadísticament significativa l'especificitat (97% vs. 88.2%;  $\chi^2=10.09$ , p-valor=.001). Malgrat això, al subgrup *gold standard* del Sistema Papanicolaou no hi ha diferències estadísticament significatives entre els citopatòlegs enfront dels patòlegs.

En canvi, al Sistema de París els citopatòlegs van ser d'una manera estadísticament significativa més sensibles que els patòlegs (32.9% vs. 10.5%;  $\chi^2=5.657$ , p-valor=.024), i amb una millor puntuació en el VPN (94.4% vs. 82.7%;  $\chi^2=12.750$ , p-valor=.001). Aquestes diferències es mantenen sols per a la sensibilitat en el subgrup *gold standard*.

**TAULA 4** Comparació de precisió diagnòstica (sensibilitat, especificitat, VPP i VPN) entre citopatòlegs i patòlegs per detectar Carcinoma Urotelial tant a les sèries completes com als subgrups *gold standard* al Sistema Papanicolaou i al Sistema de París

Sèrie completa	Sistema Papanicolaou				Sistema de París			
	CP	P	$\chi^2$	<i>p</i>	CP	P	$\chi^2$	<i>p</i>
Sensibilitat	37.1%	46.7%	.397	.754	42.9%	10.5%	5.657	.024
Especificitat	97.0%	88.2%	10.091	.001	98.9%	100.0%	.901	.589
VPP	61.9%	41.2%	1.619	.203	80.0%	100.0%	.486	1.000
VPN	92.1%	90.4%	.259	.651	94.4%	82.7%	12.750	.001
Prevalença	16.7%	22.1%	1.012	.364	16.7%	25.7%	2.664	.114
<b>Subgrup <i>gold</i></b>								
Sensibilitat	36.4%	46.7%	.458	.538	42.9%	10.5%	5.657	.024
Especificitat	46.2%	11.1%	3.010	.165	81.3%	100.0%	1.094	.549
VPP	46.7%	63.2%	.925	.489	80.0%	100.0%	.586	1.000
VPN	22.2%	11.1%	.532	.652	44.8%	22.7%	2.675	.142
Prevalença	71.7%	62.5%	.625	.588	63.6%	79.2%	1.755	.273

**Nota:** CP, citopatòleg; SP, Sistema de París; SPN, Sistema Papanicolaou; P, patòleg, VPN, valor predictiu negatiu; VP, valor predictiu positiu.

<sup>1</sup>Sèrie completa. Tant SPN com SP, CP, n=300, P, n=100.

<sup>2</sup>Subgrup *gold standard*. SPN, CP n=46, P n=24; SP, CP n=44, P=24.

### Influència de la Indicació Clínica en la Precisió Diagnòstica

Avaluarem la influència de la indicació clínica en la precisió diagnòstica per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau al Sistema de París, contrastant la indicació d'hematúria amb qualsevol indicació alternativa. Aquesta darrera inclou antecedent de tumor vesical i altres (prostatitis, hipertrofia benigna de pròstata, litiasi, incontinència urinària...). En total comptarem amb 99 citologies d'hematúria, i 301 citologies amb un diagnòstic alternatiu, concretament 237 com antecedent de tumor vesical i 64 com altres.

En el nostre treball, descrivim una sensibilitat inferior en hematúria en relació amb qualsevol indicació alternativa, tot i que no d'una manera estadísticament representativa (22.2% vs. 43.5%;  $\chi^2=1.247$ , p-valor=.242). Quant a l'especificitat, assenyallem valors lleugerament superiors en hematúria, però de nou no d'una manera estadísticament significativa (100.0% vs. 98.2%;  $\chi^2=1.641$ , p-valor=.244).

Finalment, reportem la no discrepància estadísticament rellevant entre les prevalències d'hematúria enfront de qualsevol indicació alternativa (7.6% vs. 9.1%;  $\chi^2=.213$ , p-

valor=.670). Consegüentment, hem contrastat els valors predictius: per a hematúria obtenim millor VPP, però no d'una manera estadísticament representativa (100.0% vs. 66.7;  $\chi^2=.944$ , p-valor=.486), i una pitjor VPN, tampoc d'una manera estadísticament significativa (92.8% vs. 95.5%;  $\chi^2=1.044$ , p-valor=.219).

### **Odds Ratio Ajustada per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau de les categories del Sistema de París**

Per avaluar si l'associació observada entre les categories diagnòstiques del Sistema de París i l'associació amb el Carcinoma Urotelial d'Alt Grau es deu en part a l'efecte confusor d'altres variables sociodemogràfiques i clíniques del pacient, elaborarem una anàlisi bivariant per reconèixer l'*odds ratio* de cada categoria i posteriorment una anàlisi multivariant en la que calcularem l'*odds ratio* ajustada de totes elles.

A la **TAULA 5** comprovem que introduint les variables edat, sexe i indicació clínica, l'*odds ratio* roman inalterada per a la categoria sospitós, disminueix lleugerament per a la categoria atípia i augmenta considerablement per a la categoria positiu. Tanmateix, la lectura que es pot realitzar com a factor de risc de cada categoria resta immutable.

**TAULA 5** Odds Ratio i Odds Ratio Ajustada per a Carcinoma Urotelial d'Alt Grau en la sèrie del Sistema de París

	n	Anàlisi bivariant		Anàlisi multivariant	
		Odds Ratio	p <sup>†</sup>	Odds Ratio Ajustada	p <sup>†</sup>
<b>Categories</b>					.000
Negatiu	373 (93.3%)	Ref.			
Atípia	10 (2.5%)	14.8 (3.8-58.00)	.000	10.63 (2.58-43.68)	.001
Sospitós	9 (2.3%)	27.9 (6.8-113.9)	.000	29.03 (6.59-131.16)	.000
Positiu	8 (2.0%)	156.2 (18.1-1346.8)	.000	252.73 (21.23-3008.25)	.000
<b>Sexe</b>					.593
Dona	104 (26%)	Ref.			
Home	296 (74%)	2.61 (.89-7.63)	.079	1.388 (.418-4.611)	.593
<b>Edat</b>	68±11.2	1.02 (.99-1.06)	.114	1.02 (.97-1.07)	.363
<b>Indicació clínica</b>					.164
A.T. vesical	237 (59.3%)	Ref.			
Hematúria	99 (24.8%)	.98 (.43-2.21)	.956	1.69 (.976-1.067)	.363
Altres diagnòstics	64 (16%)	.16 (.02-1.17)	.071	.15 (.01-2.06)	.155

†p-valor obtingut mitjançant contrast d'hipòtesi emprant el test de Wald

## Discussió

En aquest treball de fi de grau, hem tractat de dirimir quina és la precisió diagnòstica (sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu) del Sistema Papanicolaou i del Sistema de París al nostre centre mitjançant dues sèries de casos, la del 2016 i la del 2018 respectivament.

Llevat de *Tan et al.* <sup>(20)</sup> que presenta en la seua sèrie un 43.5% de sensibilitat, tots els autors delimiten per al Sistema de París una sensibilitat entre 63-95% per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau <sup>(8-11, 18,19)</sup>. Tanmateix, al nostre projecte hem assolit en ambdues sèries una sensibilitat inferior al 50% tant per Carcinoma Urotelial, com pel subtipus d'Alt Grau. Els articles han emprat com referència la biòpsia i la citologia; tanmateix, els nostres resultats als subgrups *gold standard* -amb criteris similars als de la bibliografia- són anàlegs als de la sèrie completa.

No obstant això, els nostres resultats són consemblants amb els de la bibliografia quant als valors de l'especificitat del Sistema de París: a la nostra sèrie avaluada amb aquest sistema diagnòstic, l'especificitat és superior al 90% -85% al subgrup *gold standard*- i a les publicacions reconeixen un rang entre 70.8-100% per aquesta categoria <sup>(9,10,13,18,19)</sup>.

Tot i que la prevalença del Carcinoma Urotelial d'Alt Grau als articles és molt dispar – entre el 0.01 i el 51%- i, consegüentment, els valors predictius hi són heterogenis, sí que podem concretar cert consens quant a què el valor predictiu negatiu al Sistema de París és superior al 90%, mentre que el valor predictiu positiu se situa entre el 45-70% segons les sèries <sup>(9-10,13,18-20)</sup>. El nostre treball és afí a aquests resultats, ja que descrivim un valor predictiu negatiu excel·lent – superior al 90%- en ambdós sistemes, i un valor predictiu positiu més mediocre – entre el 40-80%.

Cal fer referència en què, excepte *Grandos et, al.* <sup>(18)</sup>, a totes les sèries estudiades s'observen millors resultats a la precisió diagnòstica en les sèries del Sistema de París enfront dels sistemes previs <sup>(9,10,13,19)</sup>, com ocorre al nostre treball. En aquest sentit, la nostra valoració sobre la precisió diagnòstica és: la sèrie del 2018 -avaluada mitjançant el Sistema de París- és significativament més específica i amb millor valor predictiu positiu que la sèrie del 2016 -que vinculem amb el Sistema Papanicolaou. Així mateix, la sèrie de 2018 obtindria, sense significació estadística, un valor predictiu negatiu i una sensibilitat no diferent de la sèrie del 2016. Amb tot, com hem fet referència als resultats, la potència del treball per demostrar les diferències entre la sensibilitat i l'especificitat va ser del 18-23.7% per a la primera, i del 92.3-93.2% per a la segona. Consegüentment, inferim que, tot i no poder provar una sensibilitat estadísticament diferent entre les sèries del 2016 i 2018, probablement la sensibilitat a la



sèrie estudiada amb el Sistema de París sí que és -d'una manera significativa- pitjor que la sensibilitat de la sèrie avaluada amb el Sistema Papanicolaou.

A tall de conclusió, pensem que el Sistema París, per ser el que està actualment en ús, ha de millorar dràsticament la sensibilitat per garantir una confiança com a prova de cribratge de Carcinoma Urotelial al nostre centre.

El segon objectiu principal d'aquest treball, ha estat establir un risc de malignitat per Carcinoma Urotelial, i específicament per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, per cadascuna de les categories diagnòstiques. A partir de l'anàlisi que realitzem sobre la sèrie completa, podem assenyalar un canvi estadísticament significatiu del risc de malignitat per a la categoria atípia entre el Sistema Papanicolaou i el Sistema de París. Al Sistema Papanicolaou *Ubago et al.*<sup>(15)</sup>, i *Mokhtar et al.*<sup>(16)</sup>, plantegen entre el 21-43% de risc de malignitat per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau. Al nostre treball, la categoria atípia a la sèrie del 2016 (Sistema Papanicolaou) a penes obté un 1.6% de risc de malignitat per a la mateixa lesió.

Per contra, quan comparem el risc de malignitat per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau al Sistema de París del nostre treball amb els resultats de *Barkan et al.*<sup>(1)</sup> -el primer autor a proposar un risc de malignitat per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau per totes les categories diagnòstiques del Sistema de París- trobem resultats molt semblants. *Barkan et al.*<sup>(1)</sup> va disposar les següents conclusions: un risc de malignitat entre 0-10% per a la categoria NCUAG; 8-35% per a la categoria AUC, 50-90% per a la categoria SCUAG; >90% per a la categoria CUAG.

Atés que les projeccions de *Barkan et al.*<sup>(1)</sup> gairebé inclouen les nostres estimacions, suggerim incloure la gestió clínica que planteja aquest autor al nostre centre:

- Negatiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, seguiment clínic;
- Atípia de Significat Incert, seguiment clínic, i potencial prova auxiliar;
- Sospitós de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, seguiment agressiu (cistoscòpia i/o biòpsia);
- Positiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, seguiment agressiu (cistoscòpia i/o biòpsia) i estadiatge.

Per resoldre un dels objectius complementaris del treball, hem establert l'*odds ratio* per Carcinoma Urotelial i per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau per cadascuna de les categories diagnòstiques tant a la sèrie del 2016 com a la del 2018. Com *Bakkar et al.*<sup>(13)</sup>, provem a la sèrie del 2018 -que vinculem al Sistema de París- com la categoria d'atípia adquireix un risc significatiu per Carcinoma Urotelial i Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, cosa que no assolim

a la sèrie del 2016. En aquest sentit, deduïm que, al nostre centre, el diagnòstic d'atípia al Sistema de París suposa que el pacient té risc de tindre una lesió urotelial i així ho ha d'entendre tant el patòleg com l'uròleg. A més a més, en aquest treball les variables sociodemogràfiques (edat i sexe) i les variables clíniques (indicació clínica), no han estat un factor de confusió determinant per l'associació entre les categories diagnòstiques del Sistema de París i el Carcinoma Urotelial d'Alt Grau.

Aquestes conclusions enriqueixen els resultats que hem calculat per al risc de malignitat a la categoria atípia, és a dir, si el risc de malignitat s'ha d'interpretar com la probabilitat que el pacient tinga realment la malaltia amb el seu diagnòstic, l'*odds ratio* dona a conèixer el risc de malaltia enfront de la categoria de referència, en aquest estudi, enfront d'haver obtingut una citologia negativa.

El nostre estudi també pretén aportar arguments a la controvèrsia existent sobre què ocorre amb la categoria d'atípia -tradicional "calaix de sastre"- a la transició al Sistema de París. Malgrat que la majoria dels científics defensen que el Sistema de París disminueix el nombre d'atípies, no falta qui descriu un augment d'aquestes <sup>(9-12,17-19)</sup>. A aquest debat, la nostra anàlisi es posiciona a favor dels primers: el nombre d'atípies citològiques és significativament inferior a la sèrie avaluada amb el Sistema de París.

Encara que el disseny del nostre estudi ens impossibilita conèixer la raó d'aquesta disminució, les evidències de *Bakkar et al.* <sup>(13)</sup> assenyalen que el Sistema de París classifica les atípies del Sistema Papanicolaou com a citologies negatives. Al nostre cas, a la sèrie del 2018 no sols disminueix el nombre d'atípies i augmenta el nombre de citologies negatives, sinó que també augmenta tant el risc de malignitat, com l'*odds ratio* de la categoria atípia. És per això que teoritzem que al nostre centre gran part de les citologies que a la sèrie del 2016 es determinaren com atípia van passar a considerar-se negatives amb la transició que es va produir el 2017 al Sistema de París.

D'altra banda, en aquest treball detallem com els patòlegs amb experiència van ser més sensibles i menys específics a la sèrie del Sistema de París, però menys sensibles i més específics a la sèrie del Sistema de Papanicolaou. Si bé, cal subratllar que les mostres dels patòlegs eren diferents, per la qual cosa, aquests resultats es poden deure a l'atzar. Altres treballs que sí que han estimat la reproductibilitat del Sistema de París emprant per a l'avaluació la mateixa sèrie de citologies, descriuen una coincidència pel que fa al resultat de la citologia Positiva per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (amb una kappa=.52-56), estant aquesta concordança marcadament inferior a la resta de les categories (amb una kappa=.17-

.46) <sup>(13,18)</sup>. Per aquest fet, per augmentar aquesta concordança, *Bakkar et al.* <sup>(13)</sup> proposa amalgamar les categories Sospitós per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau i Positiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau. Encara que la gestió clínica d'ambdues categories és molt similar, nosaltres jutgem que aquesta unificació no hauria de produir-se, ja que sí que trobem disparitat al risc de malignitat d'ambdues categories.

Altrament, recordem que un punt candent a la discussió actual és si la citologia d'orina es pot utilitzar en la que actualment es considera la seua primera indicació clínica: hematúria <sup>(16)</sup>- encara que al nostre treball la primera indicació ha estat l'antecedent de tumor vesical. Per una part *Tan et al.* <sup>(20)</sup> descriuen un augment de falsos positius per aquesta indicació; i per l'altra per a *McIntire et al.* <sup>(8)</sup> l'hematúria proporciona un millor valor predictiu negatiu. Amb tot, nosaltres no som capaços de demostrar si el juí clínic per sol·licitar una citologia marca diferències representatives a la precisió diagnòstica a la sèrie del Sistema de París. Si bé, podem apreciar, sense potència estadísticament significativa, com l'hematúria és menys sensible i més específica que la resta d'indicacions, per la qual cosa no considerem la perspectiva que l'hematúria estiga augmentant el nombre de falsos positius al nostre centre.

Aquest treball de fi de grau ha comptat amb una sèrie de limitacions, estant la més destacable el fet d'haver treballat sobre dues sèries de citologies diferents per provar les diferències entre dos sistemes diagnòstics. Aquest biaix ha estat constant a tots els subgrups que s'han format: subgrup *gold standard*, distribució segons experiència de patòleg i segons indicació clínica. No obstant això, tractarem de minvar aquest problema obtenint dues sèries similars per a la distribució de sexe dels seus components, i acreditarem la no diferència estadísticament significativa a la majoria de les variables descriptives de la sèrie i del subgrup *gold standard*.

A més, per les limitacions econòmic-temporals pròpies d'un treball de fi de grau, no vam obtenir les mostres necessàries per a demostrar diferències estadísticament significatives a la sensibilitat – s'hagueren requerit 2851 citologies-, i la potència d'aquest treball per dirimir diferències estadísticament significatives a la sensibilitat entre les sèries comprén l'interval 18-23.7%.

Altres biaixos de l'estudi a subratllar han estat no considerar com es recollia la citologia, ni distingir si aquesta era representativa del tracte urinari superior o inferior o d'una derivació quirúrgica, fets que s'haurien de tindre en compte per futurs treballs.

Emperò, cal fer esment que som, fins al nostre coneixement, el primer treball que estima les característiques del Sistema de París *in vivo*, és a dir, el nostre origen van ser citologies aleatòries i no biòpsies diagnosticades, i vam tindre en consideració el criteri clínic, satisfent

les demandes d'experiments previs <sup>(9,12,15)</sup> -les publicacions anteriors hi havien realitzat aquestes estimacions analitzant sols citologies amb biòpsia. Ja que la biòpsia es realitza -les més de les vegades- si existeix sospita de malignitat, no és sorprenent que aquests articles sobreestimaren les bondats del Sistema de París al treballar amb un ampli grup de malalts. Aquests treballs aconseguen resultats que escapen de la realitat de patòlegs, uròlegs i pacients; per això, en aquest treball de fi de grau hem representat una visió més propera del treball diari. A més, per no desconnectar de la literatura i poder comparar els nostres resultats, vam crear un subgrup *gold standard*; si bé pel fet que la sèrie inicial no assolía una mostra suficient, el subgrup ha carregat amb el mateix biaix.

Així mateix, llevat del nostre treball, cap dels estudis fins ara citats ha sotmés les diferències observades en la precisió diagnòstica (sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu i valor predictiu negatiu) a un contrast d'hipòtesi, per la qual cosa desconeixem si els canvis que van presentar per a la transició al Sistema de París van ser estadísticament significatius.

A més, tot i que reconeixem que la limitació d'aquest projecte ha estat l'escassa potència per provar diferències estadísticament significatives a la sensibilitat, el nostre treball compren una potència del 92.3-93.2% per demostrar diferències a l'especificitat.

En definitiva, tot i les limitacions, pensem que el nostre estudi ha servit per dilucidar algunes incògnites que existien al nostre centre respecte al canvi que s'ha efectuat en l'àmbit de la citologia d'orina i, simultàniament, planteja nous reptes, especialment com millorar la sensibilitat del Sistema de París.

Sobre aquest punt, alguns experts han proposat realitzar modificacions específiques sobre el Sistema de París <sup>(10)</sup>; tanmateix, pensem que s'ha de ser caut amb aquests canvis, ja que existeix el risc de pervertir el Sistema París i convertir-lo en un sistema on els resultats del qual no són universals sinó dependents de cada modificació regional, com ja va succeir al Sistema de Papanicolaou. Altres aposten per la intel·ligència artificial, actualment en auge a les especialitats de diagnòstic com la radiologia o la mateixa anatomia patològica <sup>(26)</sup>. La tercera opció és l'aplicació de biomarcadors i tècniques d'hibridació in situ (FISH) a la citologia; aquestes tècniques, tot i que esperançadores, fa anys que estan en discussió i no han arribat a tindre èxit pel seu alt cost. <sup>(5,27-28)</sup>.

Cadascuna d'aquestes opcions, amb els seus pros i contres, hauran de ser explorades en estudis futurs. D'antuvi, aquest treball de fi de grau, ha impulsat al servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital General de Castelló una successió de seminaris de revisió sobre el diagnòstic citològic d'orina segons les propostes del Sistema de París per millorar els resultats

dels patòlegs, la confiança dels uròlegs, i, per consegüent, la qualitat assistencial per als pacients.

Comptat i debatut, a aquest projecte evidenciem, per primera vegada al nostre centre, com, per al diagnòstic de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, la transició al Sistema de París ha estat capaç de millorar d'una manera estadísticament significativa l'especificitat (98.64% vs. 93.82%), i el valor predictiu positiu (70.6% vs. 39.5%) sense demostrar canvis estadísticament significatius a la sensibilitat (37.5% vs. 53.6%) ni al valor predictiu negatiu (94.8% vs. 96.4%). A més a més, establim el risc de malignitat per cadascuna de les categories diagnòstiques del Sistema de París: 4.3% per a la categoria Negatiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, 40.0% per Atípia de Significat Incert, 55.6% per Sospitós per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, i 87.5% per Positiu per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau, que ens condueix a proposar una guia clínica específica per cadascuna.

Així mateix, a partir dels resultats exposats, inferim que al nostre centre el Sistema de París ha aconseguit per una banda disminuir d'una manera estadísticament significativa les citologies atípiques (16.5% vs. 2.5%); i per altra banda aportar per aquesta categoria una *odds ratio* pròpia d'un factor de risc de Carcinoma Urotelial d'Alt Grau (2.3-25.8). Per tot això, considerem que la categoria atípia té la suficient entitat per considerar-se un resultat que estimule la recerca activa del carcinoma mitjançant mètodes invasius (cistoscòpia o biòpsia). Malgrat que hem demostrat diferències a l'especificitat entre citopatòlegs i patòlegs, es requereixen futurs estudis que avaluen la reproductibilitat del Sistema de París sobre la mateixa sèrie de citologies. No hem demostrat diferències a la precisió diagnòstica entre la citologia iniciada per hematúria enfront de qualsevol altra indicació, ni tampoc que els factors clínics ni sociodemogràfics influïsquen a l'*odds ratio* per Carcinoma Urotelial d'Alt Grau de les categories diagnòstiques del Sistema de París

## Agraïments

Tot i que no voldria semblar l'actor revelació guardonat amb el Premi Goya que puja a l'escenari amb una llista de noms a la llengua i un tic nerviós d'espontània aparició a l'ull, no puc acabar aquest projecte sense agrair a totes les persones que m'han acompanyat a fer-lo realitat.

En primer lloc, a la meua tutora per haver-me acceptat aquest estiu al servei d'Anatomia Patològica, haver-me ensenyat que la medicina supera la consulta i el quiròfan, haver-me mostrat que el món baix el microscopi pot ser un repte apassionant, i haver-me ajudat -amb tota la paciència del món- en l'elaboració d'aquest treball. Moltes gràcies, Esther. També moltes gràcies a tot el servei d'Anatomia Patològica per haver-me acollit, especialment a Elia i Maria Jesús.

Moltes gràcies als equips de Neurofun i Melanogen, dirigits per Ferran i Conrado respectivament, per permetre'm poder tindre un contacte amb la investigació, participar activament en la recerca biomèdica, tindre un suport personal a la Universitat i obrir-me les portes a totes les beques que he pogut aconseguir. Molt agraït també a la Universitat Jaume I, en concret a l'equip deganal de la Facultat de Ciències de la Salut i als professors que s'han volgut implicar més enllà de l'estrictament professional en el meu aprenentatge, resolent els dubtes que mai acaben i obrint-me les portes dels vostres serveis. Heu aconseguit que qualsevol dels estudiants siga quin siga el nostre origen puguem ser metges, sou el motiu perquè tinga la vocació que tinc.

Als companys, per haver-me confiat ser el seu delegà sis anys seguits, i particularment a qui heu estat els meus millors amics, tant en qui he coincidit a classe o a la biblioteca, com qui he conegut fora de la Universitat i, per descomptat, a qui m'heu acompanyat des de sempre, pels concerts, sopars, rutes, i viatges que hem compartit. No podria escriure tot el que hem viscut, però gràcies per haver fet d'aquesta etapa un temps que recordaré amb emoció.

I, molt especialment, al meu germà, a mon pare i a ma mare.

Moltes gràcies.

## Bibliografia

1. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol.* 2016;60(3):185-97.
2. Rosenthal DL, Van Den Bussche CJ, Burroughs FH, Sathiyamoorthy S, Guan H, Owens C. The Johns Hopkins hospital template for urologic cytology samples part I-creating the template. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(1):15-20.
3. Owens CL, Van Den Bussche CJ, Burroughs FH, Rosenthal DL. A review of reporting systems and terminology for urine cytology. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(1):9-14.
4. Rosenthal DL, Wojcik EM. *The Paris System for Reporting Urinary Cytology.* 2016.
5. Roperch JP, Grandchamp B, Desgrandchamps F, Mongiat-Artus P, Ravery V, Ouzaid I, et al. Promoter hypermethylation of HS3ST2, SEPTIN9 and SLIT2 combined with FGFR3 mutations as a sensitive/specific urinary assay for diagnosis and surveillance in patients with low or high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *BMC Cancer [Internet].* 2016;16(1):1-9.
6. Gupta M, VandenBussche CJ, Bivalacqua TJ. Urinary cytology and the Paris system for reporting urinary cytology: Implications for urological management. *Cytopathology.* 2018;29(4):368-70.
7. Gakis G, Witjes JA, Bruins M, Cathomas R, Comp erat E, Cowan NC, et al. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma 2020. En: *European Association of Urology Guidelines 2020 Edition [Internet].* Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2020. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/> LK - Primary Urethral Carcinoma Uroweb%7C<http://uroweb.org/guideline/primary-urethral-carcinoma/%7C> FG - 0
8. McIntire PJ, Khan R, Hussain H, Pambuccian SE, Wojcik EM, Barkan GA. Negative predictive value and sensitivity of urine cytology prior to implementation of The Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(2):125-31.

9. Zare S, Mirsadraei L, Reisian N, Liao X, Roma A, Shabaik A, et al. A single institutional experience with the Paris system for reporting urinary cytology: correlation of cytology and histology in 194 cases. *Am J Clin Pathol.* 2018;150(2):162-7.
10. Suh J, Go H, Sung C, Baek S, Hwang H, Jeong S, et al. Modification of The Paris System for urinary tract washing specimens using diagnostic cytological features. *Cytopathology.* 2017;28(6):516-23.
11. McIntire PJ, Snow JT, Robinson BD, Rao RA, Goyal A, Heymann JJ, et al. Improved Correlation of Urinary Cytology Specimens Using The Paris System in Biopsy-Proven Upper Tract Urothelial Carcinomas. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(7):498-504.
12. Wang Y, Auger M, Kanber Y, Caglar D, Brimo F. Implementing The Paris System for Reporting Urinary Cytology results in a decrease in the rate of the “atypical” category and an increase in its prediction of subsequent high-grade urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(3):207-14.
13. Bakkar R., Mirocha J., Fan X., Frishber D.P., de Peralta-Venturina M., Zhai J. BS. Impact of the Paris system for reporting urine cytopathology on predictive values of the equivocal diagnostic categories and interobserver agreement. *Cytojournal [Internet].* 2019;(1):4-7.
14. Meilleroux J, Daniel G, Aziza J, D’Aure DM, Quintyn-Ranty ML, Basset CML, et al. One year of experience using the Paris System for Reporting Urinary Cytology. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(6):430-6.
15. Ubago JM, Mehta V, M.wojcik E, Barkan GA. Evaluation of atypical urine cytology progression to malignancy. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(7):387-91.
16. Mokhtar G, Al-Dousari M, Al-Ghamedi D. Diagnostic significance of atypical category in the voided urine samples: A retrospective study in a tertiary care center. *Urol Ann.* 2010;2(3):100.
17. Hassan M, Solanki S, Kassouf W, Kanber Y, Caglar D, Auger M, et al. Impact of Implementing the Paris System for Reporting Urine Cytology in the Performance of Urine Cytology. *Am J Clin Pathol.* 2016;146(3):384-90.



18. Granados R, Duarte JA, Corrales T, Camarmo E, Bajo P. Applying the Paris System for Reporting Urine Cytology Increases the Rate of Atypical Urothelial Cells in Benign Cases: A Need for Patient Management Recommendations. *Acta Cytol.* 2017;61(1):71-6.
19. Rohilla M, Singh P, Rajwanshi A, Gupta N, Srinivasan R, Dey P, et al. Cytohistological correlation of urine cytology in a tertiary centre with application of the Paris system. *Cytopathology.* 2018;29(5):436-43.
20. Tan WS, Sarpong R, Khetrupal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, et al. Does urinary cytology have a role in haematuria investigations? *BJU Int.* 2019;123(1):74-81.
21. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 Hombres. *Soc Española Oncol Médica.* 2020;36.
22. AECC. Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer. AECC [Internet]. 2020; Disponible en: <http://observatorio.aecc.es>
23. SEOM. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. *Red Española Regist Cáncer.* 2020;1-21.
24. Papanicolaou G. A new procedure for staining vaginal smears. *Science (80- ).* 1942;87(3):24;95(2469):438-9.
25. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.
26. Sanghvi AB, Allen EZ, Callenberg KM, Pantanowitz L. Performance of an artificial intelligence algorithm for reporting urine cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2019;127(10):658-66.
27. Miki Y, Neat M, Chandra A. Application of The Paris System to atypical urine cytology samples: correlation with histology and UroVysion® FISH. *Cytopathology.* 2017;28(2):88-95.
28. Martínez Girón R, Velasco Alonso J. Citodiagnóstico urinario: Aspectos de interés para el citotécnico. *Rev Esp Patol [Internet].* 2012;45(4):204-14.

## Annex

### ANNEX 1 | Descripció i comparació dels paràmetres estudiats al Sistema de Papanicolaou i al Sistema de París en subgrup *gold standard*

Variable	Freqüència		<i>p</i> <sup>†</sup>
	SPN (n=70)	SP (n=68)	
<b>Sexe</b>			
Dona	8 (11.4%)	13 (19.1%)	.242
Home	62 (88.6%)	55 (60.9%)	.242
<b>Indicació clínica</b>			
A.T.vesical	39 (55.7%)	47 (69.1%)	.074
Hematúria	19 (27.1%)	16 (23.5%)	.385
Altres	12 (17.1%)	5 (7.4%)	.067
<b>Categories diagnòstiques</b>			
Negatiu	30 (42.9%)	46 (67.6%)	.003
Atípia	6 (8.6%)	5 (7.4%)	.520
Sospitós	24 (34.3%)	9(13.2%)	.003
Positiu	10(14.3%)	8(11.8%)	.427
<b>Malaltia</b>			
Negatiu	22 (31.4%)	21 (30.9%)	.546
CU	48 (68.6%)	47 (69.1%)	.546
CUBG	22 (31.4%)	15 (22.1%)	.147
CUAG	26 (37.1%)	32 (47.1%)	.157
<b>Experiència</b>			
CP	46 (65.7%)	44(64.7%)	.522
P	24(34.3%)	24(35.3%)	.522

**Nota:** A. T. Vesical, Antecedent de tumor vesical; CP, citopatòlegs CU, Carcinoma Urotelial; CUAG, Carcinoma Urotelial d'Alt Grau; CUBG, Carcinoma Urotelial de Baix Grau; P, patòlegs; SP, Sistema de París; SPN, Sistema de Papanicolaou.

<sup>†</sup>*p*-valor obtingut mitjançant contrast d'hipòtesis emprant khi-quadrat ( $\chi^2$ )