

Utilidad de la citología de orina para el diagnóstico del carcinoma vesical: estudio comparativo con biopsia

García Castro MA, Fernández Fernández E, Martín Corriente MC, García Hernández S, Álvarez-Argüelles Cabrera H.

Sección de Citología Clínica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Actas Urol Esp. 2008;32(9):904-907

RESUMEN

UTILIDAD DE LA CITOLOGÍA DE ORINA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA VESICAL: ESTUDIO COMPARATIVO CON BIOPSIA

Objetivo: La citología de orina se ha considerado la técnica de elección para el cribado de carcinoma vesical. La existencia de otros métodos diagnósticos adicionales, han puesto en duda su utilidad. Aportamos un estudio comparativo cito-histológico para comprobar su valor.

Método: Hemos realizado un estudio retrospectivo de 109 biopsias vesicales en relación con los diagnósticos citológicos previos. Todas las citologías eran de micción espontánea, procesadas por citocentrifugación y teñidas con Papanicolaou.

Resultados: Encontramos 70 casos verdaderos positivos, y 24 casos verdaderos negativos, consiguiendo una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96-100%. Destacando que 12 casos positivos tenían la primera cistoscopia y biopsia negativa, diagnosticándose la neoplasia en la segunda biopsia.

Conclusiones: Los pacientes con citologías de orina claramente positivas, que no se confirman en una primer estudio citoscópico, deben ser seguidos, para identificar una posible neoplasia vesical o de vías urinarias altas. La citología de orina puede seguir considerándose como una técnica de elección para el cribado y control de neoplasia vesical.

Palabras clave: Citología de orina. Biopsia. Cistoscopia. Carcinoma vesical.

ABSTRACT

USEFULNESS OF URINE CYTOLOGY FOR BLADDER CARCINOMA DIAGNOSIS: COMPARATIVE STUDY WITH BIOPSY

Objectives: Traditionally, urine cytology has been considered as the gold standard for bladder cancer screening. However, new methods are playing new roles in these cases. In order to assess the value of cytology of voided urine we performed one comparative study between cytology and biopsy.

Methods: We retrospectively analyzed the results of urine cytology and biopsy follow-up in 109 patients. All cytologies were from voided urine. They were cytocentrifuged and stained with Papanicolaou stain.

Results: We found 70 true positive cases and 24 true negative cases. Sensitivity was calculated to be 97% and specificity 96-100%. 12 cases had the first cystoscopy test and biopsy negative, as the cancer was diagnosed in the second biopsy.

Conclusions: Patients with clearly positive urine cytology, which was not confirmed in a first cystoscopic study, should be carefully followed up to identify a possible bladder or upper urinary tract cancer. The urine cytology still has a significant role as the gold standard for bladder cancer screening.

Keywords: Cytology urine. Biopsy. Cystoscopy. Bladder cancer.

En 1945, Papanicolaou y Marshall¹ publicaron un estudio sobre la utilidad de la citología de orina, a partir del cual se empezó a recomendar como método diagnóstico en altercaciones urológicas. Desde entonces, la citología de orina ha llegado

a constituir el método de elección en detección precoz y seguimiento de carcinoma urológico^{2,3} aunque su verdadero valor ha sido objeto de controversias con diferentes resultados en cuanto a su especificidad y sensibilidad.

En este trabajo hemos realizado un estudio retrospectivo de calidad diagnóstica de la citología de orina usando como control la comparación con la biopsia. Analizado el valor actual, en nuestro medio, de la citología de orina "convencional", refiriéndonos con este término, a el estudio citológico de muestras de orina de micción espontánea, utilizando únicamente los portas teñidos con Papanicolaou.

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio retrospectivo, de correlación cito-histológica de pacientes con patología urológica vesical. Se seleccionaron 109 biopsias de vejiga que tenían estudios citológicos previos.

Todas las citologías de orina eran de micción espontánea, consistiendo en dos muestras cada una, la segunda de la mañana y otra tras hidratación. Estas muestras se procesaban en el día, usando citocentrífuga y se teñían con Papanicolaou.

Se compararon los diagnósticos anatomopatológicos con los diagnósticos citológicos estableciendo correlación de casos positivos (citologías malignas o sospechosas de malignidad y biopsias diagnósticas de carcinoma transicional, según la clasificación de la OMS) (WHO histological classification of tumours of the urinary tract, consensus conference in Lyon, France, december, 2002) y negativos (citologías negativas y biopsias sin signos histológicos de malignidad). Los casos discordantes fueron reevaluados al microscopio y revisadas las historias clínicas de esos pacientes.

RESULTADOS

Encontramos 70 casos verdaderos positivos, y 8 casos que al principio se interpretaron como falsos negativos. En la reevaluación se comprobó que 6 de ellos consistían en material no útil (mala conservación de la muestra) o insuficiente (ausencia de células transicionales), por lo que fueron excluidos como falsos negativos. Los otros 2 casos tenían celularidad conservada con alteraciones inflamatorias, y tras ser estudiados de nuevo, seguimos considerándolos negativos. Los dos casos se correspondieron con un carcinoma transicional grado I.

La biopsias vesicales fueron diagnosticadas utilizando la clasificación de la OMS (WHO histological classification of tumours of the urinary tract, consensus conference in Lyon, France, december, 2002). La correlación de los casos positivos se realizó inde-

pendientemente del grado histológico, para comprobar que las alteraciones citológicas de las células uroteliales se manifiestan en los diferentes grados de malignidad, no obstante es cierto que presentan mayor dificultad diagnóstica en los casos de bajo grado, como nos ha ocurrido nuestras muestras de falsos negativos.

Asimismo, detectamos 24 casos verdaderos negativos y 3 casos de falsos positivos. Estos casos se reevaluaron al microscopio, todos fueron de nuevo confirmados como positivos, por lo que estudiamos las historias clínicas de estos pacientes. En los 3 casos el diagnóstico de la biopsia era de "fragmentos vesicales desprovistos de epitelio urotelial", las cistoscopias se informaban como negativas, pero dos de ellos tenían imagen por TAC, de masa vesical, que hasta el momento de la revisión de las historias clínicas, no se habían vuelto a rebiopsiar.

Entre los casos positivos destacamos que, en 12 pacientes el diagnóstico citológico se "adelantó" al biopsico, ya que con citología positiva, la primera cistoscopia y biopsia fueron negativas, confirmándose el carcinoma urotelial en una segunda biopsia.

Con estos resultados comprobamos, que nuestro diagnóstico citológico, tenía una sensibilidad del 97%, y, una especificidad del 96%, un valor predictivo positivo 98,5%, y un valor predictivo negativo de 92%. Si consideramos que los tres falsos positivos se comparan con biopsias insuficientes y se quitan del estudio tendríamos una especificidad y un valor predictivo positivo del 100%.

Además comprobamos que la sensibilidad de la citología era mayor que la de la cistoscopia, ya que detectamos 12 casos falsos negativos con cistoscopia.

DISCUSIÓN

La citología de orina puede ser defendida como el método de "Oro" para el cribado de carcinoma vesical⁴.

Actualmente, el estudio citológico convencional puede complementarse con técnicas especiales como, análisis de imagen, técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular⁵. Pero ninguna de estas técnicas, por si solas, muestran mayor rendimiento que la citología convencional⁶. Lo que si parece aceptable es que la combinación del estudio citológico, con técnicas complementarias aumente su eficacia⁷. Así, la CK 20 puede ser un importante

marcador que ayude a identificar células neoplásicas en las citologías de orina, especialmente en aquellos casos sospechosos, en los que la malignidad no puede ser confirmada únicamente, por los datos morfológicos⁸. Se han descrito otros marcadores por FISH, con los mismos resultados⁹.

En la literatura también se encuentran muchos estudios valorando la utilidad del NMP22 como método alternativo a la citología de orina en la detección del carcinoma vesical, y aunque se presentan resultados a favor^{10,11}, los datos son contradictorios y en trabajos recientes se reconoce una menor especificidad^{12,13}.

Realmente, es la cistoscopia la otra prueba que se ha considerado básica, para la detección de carcinoma vesical, sin embargo, su eficacia está limitada por varias situaciones. La visualización puede estar disminuida por cambios inflamatorios o hemorrágicos, un lóbulo prostático agrandado o existencia de divertículos. Si la neoplasia es pequeña o plana, es difícil de detectar o de diferenciar de otras lesiones benignas. En los casos de carcinoma urotelial recurrente o persistente, tras tratamiento con quimioterapia, radioterapia o cirugía, las áreas patológicas del epitelio vesical pueden ser extremadamente complicadas de visualizar y de encontrar para biopsiar¹⁰.

La citología de orina muestra especial importancia en el diagnóstico de tumores uroteliales de vías urinarias altas, donde la cistoscopia también sería negativa, consiguiéndose la máxima rentabilidad cuando las muestras se obtienen por cateterización selectiva¹⁴.

De manera, que una apariencia macroscópica normal de la vejiga y una biopsia negativa, no descartan totalmente la existencia de un carcinoma urotelial. En la citología de orina se pueden encontrar células neoplásicas aunque en la cistoscopia no se haya observado lesión macroscópica^{4,15}.

Por lo tanto, hay que tener en cuenta que en caso de una citología de orina claramente positiva, con biopsia negativa, no debe considerarse como incorrecta, o falsamente positiva, sino seguir con el estudio del paciente, con técnicas de imagen y repitiéndose la cistoscopia, ya que probablemente se confirmara un carcinoma urotelial vesical o de vías urinarias altas^{15,16}.

En este trabajo encontramos 12 casos con citologías positivas y primera cistoscopia y biopsia

negativa, diagnosticando el carcinoma en segunda cistoscopia.

Hay muchos factores de los que depende la eficacia, sensibilidad y especificidad del diagnóstico citológico de carcinomas del tracto urinario y vejiga urinaria: toma de la muestra por el paciente, procesamiento de la muestra, influyendo la experiencia e interés del personal técnico en la obtención de muestras de calidad, aportación de toda la información clínica necesaria, y experiencia del citopatólogo¹⁶.

Nosotros recomendamos realizar el estudio con dos muestras, recogiendo las segunda orina de la mañana y otra tras hidratación. Las muestras deben entregarse en el laboratorio el mismo día de la toma para su procesamiento, incidiendo en la conservación de las células y en la rápida fijación de las mismas.

Las características citológicas del carcinoma urotelial están bien definidas, siendo muy claras para la neoplasia de alto grado, y aunque con más dificultad, también son diagnósticas de neoplasias de bajo grado¹⁷⁻²⁰, pero se debe realizar un estudio minucioso, por citopatólogos con experiencia, en muestras de celularidad bien conservadas, y con los datos clínicos relevantes. Los hallazgos citológicos que más nos ayudaron en el diagnóstico de las neoplasia de bajo grado, fueron las alteraciones en la relación núcleo/citoplasma, y en la morfología nuclear, principalmente, núcleos con membranas irregulares e hiper cromáticos.

De manera que controlando todos estos aspectos conseguimos una alta rentabilidad en el estudio de las citologías de orina, incidiendo en aquellos casos que mostraban citologías claramente positivas y que el primer estudio citocóscopico-histológico fue negativo.

CONCLUSIONES

Los pacientes con muestras citológicas de orina claramente positivas, que no son confirmadas, deben seguir estudiándose, ya que con probabilidad se encontrará un carcinoma urotelial vesical o de vías urinarias altas.

La citología de orina sigue siendo la técnica de elección para el cribado de carcinoma vesical, ya que hasta la actualidad, ninguno de los otros métodos diagnósticos, por si solos, han podido demostrar mayor rendimiento.

REFERENCIAS

1. Papanicolaou GN, Marshall VF. Urine sediment smears: A diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science*. 1945;101(2629):519-521.
2. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytologica*. 1985;29(5): 810-816.
3. Rabb SS, Grzybicki DM, Vrbin CM, Geisinger KR. Urine cytology discrepancies: frequency, causes and outcomes. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(6):946-953.
4. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standar for screening?. *Urol Clin North Am*. 2000;27(1):25-37.
5. Rarherth P. Urinary cytology in cases of bladder cancer: a critical evaluation. *Urologe A*. 2003;42(7):908-911.
6. Karl A, Zaak D, Tilki D, Hungerhuber E, Staehler M, Denzinger S, et al. Diagnosis of urothelial carcinoma. *Urologe A*. 2008;47(3):357-367.
7. Steiner H, Bergmeister M, Verdorfer I, Graning T, Mikuz G, Baertsch G, et al. Early results of bladder-cancer screening in a high-risk population of heavy smokers. *BJU Int*. 2008;102(3): 291-326.
8. Bathia A, Dey P, Kumar Y, Gautam U, Kakkar N, Srinivasan R, et al. Expression of cytokeratin 20 in urine cytology smears: a potential marker for the detection of urothelial carcinoma. *Cytopathology*. 2007;18(2):84-86.
9. Kipp BR, Halling KC, Campion MB, Wendel AJ, Karnes RJ, Zhang J, et al: Assessing the value of reflex fluorescence In Situ Hybridization Testing in the diagnosis of bladder cancer when routine urine cytological examination is equivocal. *J Urol*. 2008; 179(4):1296-1301.
10. Ralwar T, Sinha T, Karan SC, Doddamani D, Sandhu A, Sethi GS, et al. Voided urinary cytology in bladder cancer: is it time to review the indications. *Urology*. 2007;70(2):267-271.
11. Hutterer GC, Karakiewicz PI, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sanchez-Carbayo M, et al. Urinary cytology and nuclear matrix protein 22 in detection of bladder cancer recurrence other than transitional cell carcinoma. *BJU Int*. 2008;101(5):561-565.
12. Aguilera Tubet C, Gutiérrez Baños JL, Antolín Juárez F, Rebollo Rodrigo MH, Portillo Martín JA, Ruiz Izquierdo F et al. Comparative study between cystoscopy, urinary cytology, NMP-22 and new method. Bladder chek, in the follow-up of superficial bladder cell carcinoma. *Actas Urol Esp*. 2005;29(3):252-256.
13. Nguyen CT, Jones JS. Defining the role of NMP22 in bladder cancer surveillance. *World J Urol*. 2008;26(1):51-58.
14. González-Peramato P, Jiménez-Heffernan JA, García-González R, García-Navas R. Urinary cytology in the diagnosis of upper urinary tract urothelial tumor. *Arch Esp Urol*. 2004;57(3):227-238.
15. Kimura Y, Takahashi A, Hirobe M, Kunishima Y, Masumori N, Matsukawa M, et al. Patients with clinically unconfirmed positive urinary cytology -retrospective analysis of clinical courses. *Hinyokika kyo*. 2007;53(7):455-458.
16. Frable WJ, Paxson L, Jo A, Barksdale Jo A, Warren W, Koontz Jr. Current practice of urinary bladder cytology. *Cancer Researh*. 1977;37(8 Pt 2):2800-2805.
17. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS: Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer*. 1984;53(7):1555-1565.
18. Bahatia A, Dey P, Kakkar N, Srinivasan R, Nijhawan R. Malignant atypical cell in urine cytology: a diagnostic dilemma. *Cyto Journal*. 2006;3:28.
19. Gabar C, Mascaux C, Wespes E. Is urinary tract cytology still useful for diagnosis of bladder carcinomas? A large series of 592 bladder washing using a five-category classification of different cytological diagnoses. *Cytopathology*. 2007;18(2):79-83.
20. Raab SS, Lenel JC, Cohen MB. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer*. 1994;74(5): 1621-1626.

Correspondencia autor: Dra. M^oC. García Castro
 Sección de Citología Clínica. Hospital Universitario de Canarias
 Ofra, s/n - 38320 La Laguna (Sta. Cruz de Tenerife)
 Tel.: 922 679 079
 E-mail autor: candelarigc@yahoo.es
 Información artículo: Original - Cáncer vesical
 Trabajo recibido: mayo 2008
 Trabajo aceptado: junio 2008