



Artículo original

Original article

CORRELACION ENTRE LA CITOLOGIA URINARIA, HALLAZGO CISTOSCOPICO Y ANATOMIA PATOLOGICA EN EL CARCINOMA DEL TRACTO URINARIO

CORRELATION BETWEEN CYTOLOGY URINARY, FIND CYSTOSCOPY AND PATHOLOGICAL ANATOMY OF URINARY TRACT CARCINOMA

Dres. Andrade, J.; García, F.; Ortiz, H.; Ekizian, D.; Ozón, E.; Turina, E.; Sember, M.*

RESUMEN: *La citología urinaria constituye una importante ayuda diagnóstica en la investigación inicial y seguimiento del carcinoma del tracto urinario. Iniciada por Sanders en 1864 y popularizada por Papanicolaou-Marshall en 1945, el método ha logrado una sensibilidad de hasta el 100%. En el presente estudio retrospectivo de 5 años evaluamos 65 pacientes que consultaron al Servicio de Urología del Hospital Israelita por macro o microhematuria, en los que la investigación inicial con citología urinaria, cistoscopia y estudios por imágenes indicaban un diagnóstico presuntivo de carcinoma de tracto urinario, que posteriormente fue confirmado o descartado mediante el estudio histológico. Se trata de demostrar la correlación existente entre los mismos. Se encontró una mayor frecuencia de casos entre los 60 a 70 años (33,94%), afectando más al sexo masculino (77%). El índice de sensibilidad de la citología fue del 77,7%, con un porcentaje de falsos positivos del 16%. En el 22,2% de biopsias positivas la citología había sido negativa, observándose la importancia que tiene la cistoscopia como estudio complementario, sobre todo en los casos con citología negativa, como lo es también la investigación del tracto urinario superior, en los casos falsos positivos, por la posibilidad de encontrar tumor en dicha localización. Se observa que la sensibilidad de la citología aumenta de acuerdo con el grado de diferenciación celular hallado en el tumor, así como de su estadio.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 63, N° 4, Pág. 121, 1998)

Palabras clave: Citología; Tracto urinario; Cáncer; Diagnóstico.

SUMMARY: *Urinary cytology is an important diagnostic aid to the initial investigation and follow-up of urinary tract carcinoma. Begun by Sanders in 1864 and made popular by Papanicolaou-Marshall in 1945, this method has reached almost 100% sensitivity. In this retrospective study, 65 patients who concurred to the Urology Department of the "Hospital Israelita" with macroscopic or microscopic hematurie in which the initial evaluation, urinary cytology, cystoscopy and image studies shown presuntive diagnostic of urinary tract carcinoma confirmed or not later by histology. With the aim of demonstrating the correlation between them. A higher frequency of cases between 60 and 70 years of age (33.94%) and male preponderance (77%) were observed. The cytology sensitivity index was 77.7% with 16% of false positives and in 22.2% of the cases with positive biopsy the cytological study has been*

* Jefe del Servicio de Urología del Hospital Israelita
Terrada 1144, (1416) Buenos Aires, Argentina.
Tel. 581-0070 / 586-8100.

negative. Emphasizing the importance of the cystoscopy even with complementary investigation, in all negative cases and also positive cases upper urinary tract investigation cancering the possibility of finding a tumor in this site. The sensitivity of cytology increase according to the degree of celular differentiation found in the tumor, as well as it's stage.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 63, N° 4, Pág. 121, 1998)

Key words: Cytology; Urinary tract; Cancer; Diagnostic.

INTRODUCCION

El carácter exfoliativo de las células tumorales del tracto urinario permite su identificación en la orina.

El resultado de la citología urinaria está condicionado a la experiencia del patólogo para reconocer las células neoplásicas, y también al grado de anaplasia celular existente en el tumor, siendo de mayor sensibilidad los grados más altos de malignidad.

El presente trabajo analiza el grado de sensibilidad que tiene la citología urinaria en el diagnóstico de tumores del tracto urinario, correlacionándolo con el hallazgo cistoscópico y resultado anatomopatológico.

MATERIAL Y METODOS

El estudio incluye 65 pacientes tratados en el Servicio de Urología del Hospital Israelita, entre enero de 1990 y diciembre de 1994, que consultaron por macro o microhematuria; ingresaron al mismo todos los pacientes en los que la investigación inicial con citología urinaria, seguida de estudio cistoscópico, y en la evaluación por imágenes (urograma excretor y/o ecografía), permitieron sospechar el diagnóstico de carcinoma del tracto urinario, siendo posteriormente comparados con el resultado anatomopatológico. No se incluyeron pacientes en los que el diagnóstico de neoplasia del tracto urinario fue alcanzado sin reali-

zarse el estudio de *Papanicolaou*, por diversos motivos (hematuria franca, orina purulenta por infección, sonda vesical a permanencia, etc.).

Metodología de laboratorio

Se utilizaron muestras de orina fresca, que no estuvo más de dos horas en la vejiga ni fuera de ella, sin procesar. Se instruyó al paciente de la siguiente manera: a) evacuar la vejiga al levantarse; b) ingerir un vaso de agua cada 20-30 minutos, durante 90 minutos, y concurrir al laboratorio dentro de las dos horas siguientes, para recoger la orina recién emitida y procesarla inmediatamente. El volumen de la orina en ningún caso fue menor de 50 ml y se dividió en dos partes. La primera se centrifugó a 3.000 rpm, durante tres minutos. Se tomó el sedimento y se extendió sobre portaobjetos previamente albuminizados, procediéndose a fijar la muestra con alcohol 96°. La segunda parte de la muestra de orina a estudiar se filtró a través de membranas celulósicas, que retienen todas las células de la muestra. Estas se depositan sobre la superficie de dos portaobjetos, se fijan con clips y se colorean con el método de *Papanicolaou*. Tanto las muestras obtenidas por centrifugación como por filtración a través de membranas se montaron sobre balsamo de Canadá, quedando listas para ser evaluadas por microscopia óptica⁽³⁾.

La clasificación de la citología urinaria que se utilizó fue la de *Papanicolaou*⁽¹⁾.

Clase	Hallazgo citológico	Deducción clínica
I	Células de epitelios normales. No hay leucocitos.	Negativo. <i>No sospechoso.</i>
II	Presencia de leucocitos y piocitos. Ausencia de células malignas.	Negativo. <i>No sospechoso.</i>
III	Presencia de células anormales con discariosis.	Sospechoso.
IV	Algunas células atípicas pequeñas con núcleo deformado, hiperchromatosis y varios nucleolos.	Positivo. <i>Confirmar con histología.</i>
V	Exclusivamente células atípicas.	Positivo. <i>Confirmar con histología.</i>

Para la estadificación de la anatomía patológica se consideró la clasificación de *Jewet-Strong-Marshall*⁽⁸⁾:

Estadio	Hallazgo
O	Cáncer intraepitelial. Tumor papilar no invasivo.
A	Invasión a submucosa.
B ₁	Invasión a muscular superficial.
B ₂	Invasión a muscular profunda.
C	Invasión a grasa perivesical.
D ₁	Invasión de órganos contiguos y linfáticos.
D ₂	Metástasis a ganglios linfáticos yuxtarrregionales o metástasis a distancia.

Se tomó como visión cistoscópica positiva a las lesiones del urotelio consideradas compatibles con neoplasia, observadas por un urólogo experimentado y visión cistoscópica sospechosa aquellas consideradas como posibles, pero no lesiones indudables compatibles con neoplasia.

RESULTADOS

Sexo: de los 65 pacientes, 50 pertenecen al sexo masculino (77%) y 15 al sexo femenino (23%).

Edad: osciló entre los 37 y los 84 años, presentando la mayor frecuencia entre los 60-70 años, con 22 casos (33,84%) (Tabla 1).

Edad	Casos	%
30-40	3	4,61
40-50	7	9,85
50-60	15	22,07
60-70	22	33,84
70-80	13	20,00
Más de 80	5	7,69

Tabla 1

Correlación entre citología, cistoscopia y anatomía patológica

PAP clase V

Se encontraron 28 casos, de los cuales la visión cistoscópica fue positiva en todos ellos; 26 resultaron ser carcinoma de urotelio vesical, distribuido en 23 casos superficiales (5 fueron estadio O y 18 estadio A), 3 casos fueron musculoinfiltrantes (2 estadio B₁ y 1 estadio B₂).

Los casos que resultaron negativos para neoplasia fueron 2, representados por cistitis crónica inespecífica (Tabla 2).

PAP clase V = 28

Cistoscopia	Positivas 28				
	Ca. superficial		Ca. infiltrante		Cistitis crónica inespecífica
Anatomía patológica	O	A	B ₁	B ₂	
Casos	5	18	2	1	2

Tabla 2

PAP clase IV

Se presentaron 18 casos, de los cuales 11 resultaron tener cistoscopias positivas para tumor, 5 con lesiones sospechosas y 2 con visión cistoscópica normal.

De los 11 casos positivos, 9 fueron carcinomas superficiales de vejiga (3 estadio O y 6 estadio A); 2 casos se presentaron como infiltrantes, ambos estadio B₂.

La cistoscopia con imágenes sospechosas se presentó en 5 casos; 3 de ellos fueron tumores superficiales, todos en estadio O; y los 2 restantes manifestaron cistitis crónica inespecífica.

Con cistoscopias normales se presentaron 2 casos, ambos con biopsias normales, pero uno resultó ser un carcinoma de vía excretora alta (pelvis renal), confirmado por histología de la pieza quirúrgica (Tabla 3).

PAP clase IV = 18

Cistoscopias	Positivas = 11			Sospechosas = 5		Normales = 2	
Anatomía patológica	Ca. superficial		Ca. infiltrante	Ca. superficial	Cistitis crónica inespecífica	Normal	Ca. de pelvis renal
Casos	O 3	A 6	B ₂ 2	O 3	2	1	1

Tabla 3

PAP clase III

Se encontraron 4 casos, 1 con cistoscopia positiva, que resultó ser un carcinoma vesical estadio A; 2 casos

con imágenes sospechosas a la cistoscopia, cuya biopsia informó cistitis crónica inespecífica; 1 caso con cistoscopia y biopsia normal (Tabla 4).

PAP clase III = 4

Cistoscopias	Positivas = 1	Sospechosas = 2	Normales = 1
Anatomía patológica	Superficial A	Cistitis crónica inespecífica	Normal
Casos	1	2	1

Tabla 4

PAP clase II

Se recopilaron 4 casos, de los cuales 3 presentaron cistoscopias positivas para tumor, resultando todos ellos carcinomas superficiales A; 1 caso con visión cistoscópica normal, aunque el mapeo vesical resultó normal

fue estudiado por tener sospecha en el urograma excretor de ser un tumor de vía excretora alta (pelvis renal) que posteriormente se confirmó en la histología de la pieza quirúrgica, representando el segundo caso de neoplasia en tal localización (Tabla 5).

PAP clase II = 4

Cistoscopias	Positivas	Normales
Anatomía patológica	Superficial A	Ca. de pelvis renal
Casos	3	1

Tabla 5

PAP clase I = 11

Cistoscopias	Positivas = 8			Sospechosas = 3		
Anatomía patológica	Superficial		Infiltrante	Cistitis crónica inespecífica	Superficial	Normal
Casos	O 3	A 2	B ₁ 1	2	O 2	1

Tabla 6

PAP clase I

Se encontraron 11 casos, de los cuales 8 presentaron cistoscopias positivas; de éstos, 5 fueron tumores superficiales de vejiga (3 estadio O y 2 estadio A); 1 caso fue musculoinfiltrante estadio B₁, y 2 casos con procesos crónicos inespecíficos de vejiga.

Con cistoscopias sospechosas 3 casos, 2 con biopsia que demostraron carcinoma superficial O en ambos casos y uno con biopsia normal (Tabla 6).

Si tomamos como positivos a los grupos citológicos V, IV y III (informado este último como sospechoso de malignidad), y los correlacionamos con las cistoscopias positivas, incluyendo en este grupo las sospechosas,

comparados con los resultados anatomopatológicos, obtenemos que, de 65 pacientes, 50 tuvieron *citología positiva*; de éstos, 41 presentan cistoscopia y biopsia positivas; 1 caso presenta cistoscopia negativa, pero la biopsia es positiva para tumor (carcinoma de pelvis renal); 6 con cistoscopia positiva, pero la biopsia no demostró carcinoma; y 2 casos tenían cistoscopia y biopsia normales.

Con *citología negativa* se presentaron 15 pacientes; de éstos, 11 casos con cistoscopia y biopsia positivas, 1 con cistoscopia negativa, pero que posteriormente resultó ser un carcinoma del tracto urinario alto (pelvis renal), y en 3 casos la cistoscopia fue positiva, pero la biopsia no demostró tumor (Tabla 7).

Correlación entre citología, cistoscopia y biopsia en el carcinoma del tracto urinario

Citología	Positivas = 50				Negativas = 15			
	Cistoscopias		Biopsias		Cistoscopias		Biopsias	
	Positivas = 47	Negativas = 3	Positivas = 14	Negativas = 1	Positivas = 14	Negativas = 3	Positivas = 1	Negativas = 1
Casos	41	6	1	2	11	3	1	0

Tabla 7

Grado histológico	Casos en total	% de citología +
I	33	73,6
II	17	87,0
III	2	100,0

Tabla 8

Estadio tumoral	Casos en total	% citología positiva
Superficial	46	76,9
Infiltrante	6	83,3
Ca. de pelvis renal	2	50,0

Tabla 9

Correlacionando el grado histológico de la lesión con el porcentaje de citologías positivas, tenemos la Tabla 8.

Correlacionando el estadio tumoral hallado en la anatomía patológica con el porcentaje de citologías positivas encontramos 46 tumores superficiales, de los cuales 36 presentaron citología positiva (76,9%), 6 ca-

sos de tumor musculoinfiltrante, de los que 5 presentaron citología positiva (83,33%), y de los 2 casos de carcinoma de pelvis renal, 1 (50%) tuvo citología positiva (Tabla 9).

ANALISIS Y CONCLUSIONES

La citología urinaria sigue siendo de valor en el diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes con carcinoma del tracto urinario, el cual tiene una incidencia del 3% del total de los tumores que afectan al ser humano⁽¹⁾.

El grupo etario más comprometido por la enfermedad en nuestro estudio fue entre 60 a 70 años, con 33,84% de casos, coincidiendo con los datos obtenidos por *Hastie y colaboradores*⁽³⁾.

Se conoce que la enfermedad afecta más frecuentemente al sexo masculino⁽⁶⁾, lo que es corroborado en este estudio con un 77% de casos.

Desde que *Sanders*, en 1864, realizó el primer estudio de citología exfoliativa del tracto urinario, los índices de sensibilidad y especificidad del método han mejorado con el tiempo, debido a los avances introducidos en la técnica, métodos de recolección, y a la experiencia de los patólogos para su identificación, alcanzando un rango de sensibilidad que oscila entre el 44 y el 100%⁽⁶⁾.

En nuestro estudio encontramos una sensibilidad del 77,7% (Tabla 10)⁽⁹⁾.

Autores	% de sensibilidad
Papanicolaou	76,4
Roland y Marshall	95,5
Taylor y colaboradores	86,6
Ker y colaboradores	44,0
Esposti y colaboradores	68,0
Lewis y colaboradores	70,0
Harrison y colaboradores	100,0
Calomite-Sember	81,0

Tabla 10

El porcentaje de falsos positivos fue del 16%, en el que no se incluye un caso que posteriormente resultó corresponder a un carcinoma de pelvis renal. Varios autores citan la importancia de investigar el tracto urinario superior cuando la citología es positiva y la biopsia vesical es negativa, y en el presente estudio se encontró que 1 de 2 casos de carcinoma de pelvis renal tenía citología positiva.

De 54 casos de carcinoma de tracto urinario, 12 (22,2%) presentaron citología negativa, confirmando la importancia de realizar la cistoscopia como estudio complementario.

Analizando el grado histológico del tumor tenemos que la sensibilidad encontrada es mayor mientras el grado de anaplasia celular aumenta, teniendo en cuenta que para el grado III alcanza el 100%, pero se presentaron solamente 2 casos. En la Tabla 11 se compara con otras estadísticas⁽²⁻⁴⁾.

	NBCC-A (1977)	Loening y col	Presente estudio
Grado I	14%	41%	73,6%
Grado II	39%	74%	87,0%
Grado III	77%	81%	100,0%

Tabla 11

Referente al estadio tumoral, se observa que la sensibilidad es más alta en los carcinomas infiltrantes, seguido por los superficiales.

La citología exfoliativa de la orina sigue siendo un importante auxiliar diagnóstico en la investigación inicial del carcinoma del tracto urinario por la sencillez de su técnica, bajo costo y carácter no invasivo, valorado por su alta sensibilidad; debe ser complementado en los casos necesarios con la cistoscopia y biopsia, ya

que individualmente cada método es insuficiente para el diagnóstico inicial del carcinoma del tracto urinario.

BIBLIOGRAFIA

1. Calomite, A.; Sember, M. E.; Goldman, E.; Rotman, J. y Bernstein Hahn, L.: Correlación entre citología exfoliativa y la anatomía patológica en el cáncer vesical. Investigación clínica urológica. *Revista Médica del Hospital Israelita II* (2): 97-99, 1988.
2. Srougi M. y Simon, S. D.: Carcinoma transicional de vejiga. *En: Cáncer Urológico*, 1990; 193-194.
3. Hastie, K. J.; Ahmad, R. y Moisey, C. U.: Fractionated urinary cytology in the follow-up bladder cancer. *Brit J Urol*, 66: 40-41, 1990.
4. Loening, S.; Narayana, A.; Yoder, L.; Slymen, D.; Weinstein, S.; Penick, G. y Culp, D.: Longitudinal study of bladder cancer with cytology and biopsy. *Brit J Urol*, 50: 496-501, 1978.
5. El-Bolkainy, M. N.: Cytology of bladder carcinoma. *J. Urol*, 124: 20-22, 1980.
6. Lewis, R. W., Jackson, A. C.; Murphy, W. M.; Leblanc, G. A. y Mechan, W. L.: Cytology in the diagnosis and follow-up of transitional cell carcinoma of the urothelium: A review with a case series. *J. Urol*, 116: 43-45, 1976.
7. Hazard, W.S.; Mc Laughlin, J. B. y Belovich, T. C.: Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy. *J. Urol*, 109: 761, 1971.
8. Walsh, P.; Retik, A.; Stamey, T. y Vaughan, E. D. (h): Tumores uroteliales del tracto urinario. *En: Campbell Urología*, Tomo 2, 1992; 1115.
9. Umiker, W.: Accuracy of cytology diagnostic of cancer the urinary tract. *Acta Cytol*, 8: 186, 1964.
10. Geisse, L. J. y Tweeddale, D. N.: Preclinical cytological diagnosis of bladder cancer. *J. Urol*, 120: 51, 1978.

COMENTARIO EDITORIAL

La citología urinaria no se incluye rutinariamente en el diagnóstico de presuntos tumores de urotelio, pero ocupa un papel relevante en el seguimiento postratamiento de los mismos.

El fundamento del método reside en la característica del epitelio de exfoliar sus células hacia la luz del tracto urinario, proceso que se acentúa en caso de existencia de tumores. La citología exfoliativa urinaria posee algunas dificultades intrínsecas en su interpretación por causas que van desde las distintas formas que afectan las células normales (cuboides, escamosas o fibrilares) y la variabilidad del tamaño nuclear hasta la cantidad de eventos que pueden introducir cambios morfológicos e imitar tumores (litiasis, inflamaciones bacterianas o virales, quimio o radioterapia y aún el tiempo en que la orina ha sido retenida).

Los autores han correlacionado la positividad cito-

lógica de la orina de 61 pacientes con clínica sugerente de neoplasia urinaria y los efectivos hallazgos histopatológicos. En los 50 pacientes con citología mediana o fuertemente indicativa de cáncer urotelial, la coincidencia de la citología con el diagnóstico definitivo fue estrecha, con 82% de correlación. En los casos de citología negativa (extendidos Clase I y II) los términos se invierten, con un 80% de falsos negativos. Esta asincronía pudiera explicarse por razones inherentes al método, que arroja altos índices de sensibilidad en carcinoma de alto grado y en CIS⁽¹⁾, pero bajos porcentajes en los de grado 1⁽²⁾. Estos últimos no poseen características citológicas —más particularmente nucleares— que permitan efectuar el diagnóstico con un apreciable grado de certeza. Esta particularidad de ninguna manera invalida el método.

Los autores no han discriminado el grado de los 12 tumores que presentaron citología negativa, razón por la que no puede concluirse si lo apuntado es la causa de la baja sensibilidad en estos casos. A ese respecto y por las razones señaladas, resulta llamativo el alto porcentaje (73%) de citologías positivas encontradas en los 33 tumores de Grado I de la serie.

Existen en la actualidad diversas propuestas que emplean biomarcadores tumorales tendientes a otorgar mayor sensibilidad al diagnóstico de tumores a través

del estudio de la orina, aunque no parecen tener ventajas de especificidad sobre la citología clásica. Algunos, basados en la detección de fragmentos de colágeno, glucoproteínas y proteoglicanos de la membrana, exhiben índices de detección que duplican los obtenidos con la citología tradicional⁽³⁾.

La inmunomarcación del antígeno Lewis X⁽⁴⁾, la inmunocitología con MAB⁽⁵⁾ y otras expresiones proveen una gama de posibilidades para mejorar, en casos específicos, los alcances de la citología exfoliativa, pero sin invalidar sus actuales indicaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Koss LG: Diagnostic cytology and its histologic basis. 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott, 1992.
2. Chow NA y col: *Urol Int* 53: 18, 1994.
3. Leyg H y col: *Urology* 50: 49, 1997.
4. Golijanin D: *Urology* 46: 173, 1995.
5. Huland E y col: *J Urol* 144: 637, 1990.

Dr. Rubén Hugo Bengió
Profesor Titular Plenario de Urología
Universidad Nacional de Córdoba