

Citología de lavado vesical como método alternativo a la citología de orina seriada

Rosso, Alejandra*; Borsani, Maricel*; Pigni, Teresa*; Fontana, Andrés**; Amitrano, Daniel**.

*Bioquímicas del Departamento de Citología Del Laboratorio Central del Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina.

**Médicos Del Servicio de Urología del Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina.

Hospital Nacional de Clínicas "Dr. Pedro Vella". Santa Rosa 1564
Tel: (0351) 4337014/18. E-mail: rossoale@live.com

Resumen

Introducción: para la detección y seguimiento del cáncer vesical se recomienda la cistoscopia complementada con citología de orina (CO) o de lavado vesical (CLV).

Objetivos: Analizar la exactitud diagnóstica de la CLV frente a la CO, empleando como método patrón la cistoscopia confirmada por biopsia. Determinar la factibilidad de aplicar la CLV como método alternativo a la CO.

Materiales y métodos: se realizó un estudio prospectivo con 58 pacientes a los cuales se les efectuó la evaluación cistoscópica, CO y CLV. Se calculó sensibilidad, especificidad y coeficiente de Spearman.

Resultados: La sensibilidad fue 57% para CO y 87% para CLV y especificidad del 92% en ambas. El coeficiente de Spearman fue 0,40 para CO y 0,58 para CLV; siendo mayor que el r crítico, por lo que existe correlación con la cistoscopia para ambos métodos.

Conclusión: La CLV presentó correlación con la cistoscopia y mayor sensibilidad e igual especificidad que la CO. De acuerdo a los resultados obtenidos es factible aplicar la CLV como método alternativo a la CO.

Palabras clave: citología de lavado vesical, citología de orina, cistoscopia, cáncer vesical.

Introducción

El cáncer de vejiga ocupa el séptimo lugar en el mundo en varones y es la novena causa de muerte en los mismos. Debido a los procesos de industrialización en países desarrollados la incidencia de cáncer de vejiga es mayor que en países en desarrollo, pero la mortalidad es similar en ambos. (1)

Más del 90% de los tumores de vejiga son de células transicionales y presentan distintos patrones de crecimiento: papilar, que es el más frecuente, sésil, nodular, mixto y carcinoma *in situ* (CIS). Los restantes son adenocarcinomas, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado y mixto. Según el grado de anaplasia celular, de acuerdo al consenso de la OMS/ISUP 2004, los tumores uroteliales papilares se clasifican histológicamente en: Papiloma, Papiloma Invertido, Tumor Papilar de Bajo Potencial Maligno (TBPM), Tumor Papilar de Bajo Grado (TBG) y Tumor Papilar de Alto Grado (TAG).(2-8)

En los protocolos actuales para la detección y seguimiento del cáncer de vejiga se recomienda el uso de la cistoscopia y como complemento, la citología de orina (CO) y/o marcadores tumorales. (9,10)

La cistoscopia se basa en la visualización directa de las vías urinarias mediante el uso de un cistoscopio insertado en la uretra, con el fin de diagnosticar y tratar lesiones de la uretra, vejiga, uréteres y pelvis renal (11). Es un procedimiento relativamente corto, mínimamente traumático e invasivo. El cistoscopio está compuesto por una envoltura externa con un dispositivo óptico, un obturador y una vía para el paso de catéteres e instrumentos quirúrgicos. El endoscopio rígido produce molestias que pueden reducirse al mínimo aplicando en la uretra lidocaína al 1% como anestésico local, aunque cada vez se emplean con mayor frecuencia los endoscopios flexibles que reducen las molestias al paciente y permiten las maniobras con instrumentos en posición decúbito dorsal.

La CO es un método específico, pero su principal limitación es que en TBPM y en ciertos TBG, la sensibilidad se ve muy disminuida a causa de la escasa descamación de células que presentan, y las mínimas alteraciones estructurales que se observan al examen microscópico. Se ha demostrado que el uso de tres muestras de orina seriadas,

en lugar de una, mejora la exactitud diagnóstica del método, ya que aumenta el número de células observadas y por lo tanto la probabilidad de encontrar células atípicas. (11-17)

Otra manera de mejorar la exactitud diagnóstica es complementar la cistoscopia con la citología de lavado vesical (CLV) (18-21). La recolección del líquido de lavado vesical se realiza durante la cistoscopia o mediante una sonda vesical siliconada lo que produce una mínima molestia al paciente.

Para la detección y el control de cáncer vesical, en el Hospital Nacional de Clínicas de la Ciudad de Córdoba el servicio de Urología emplea la cistoscopia y la CO de tres muestras seriadas de orina realizada en el Departamento de Citología del Laboratorio Central.

Objetivos:

- Determinar y comparar la exactitud diagnóstica de la CO y de la CLV utilizando como método patrón la cistoscopia confirmada por biopsia.
- Evaluar de acuerdo a los resultados la factibilidad de aplicar la CLV como método alternativo a la CO.

Materiales y métodos

El presente trabajo se realizó en el período comprendido entre noviembre de 2010 y diciembre de 2012.

Criterios de inclusión: todos aquellos pacientes pertenecientes al Servicio de Urología del Hospital Nacional de Clínicas, a los que se les realizó evaluación cistoscópica y citológica de lavado vesical y de orina seriada.

Estudio cistoscópico: En el servicio de Urología del Hospital Nacional de Clínicas se emplea citoscopio rígido, previa colocación de lidocaína local, con el paciente en posición de litotomía.

Obtención y preparación de la muestra de orina: cada paciente, durante tres días, recolectó una muestra de orina por día, con un período de retención de tres horas para cada una. Se indicó remitirlas inmediatamente al laboratorio, caso contrario agregarle alcohol etílico 96% en una proporción igual al volumen de orina y conservarla en la heladera hasta el momento de entregarlas para su estudio. En el laboratorio, se centrifugó el volumen total de cada muestra a 1500 rpm durante 10 min. Se descartó el sobrenadante y se agregó 2 ml de alcohol etílico 96%, se homogeneizó y se centrifugó en las mismas condiciones. Se descartó el sobrenadante y con el sedimento se realizaron cuatro extendidos por muestra, obteniendo un total de doce extendidos por paciente.

Obtención de la muestra por lavado vesical: el personal médico y de enfermería recolectó en frascos estériles durante la cistoscopia el líquido del lavado vesical para el cual utilizaron solución fisiológica. Las muestras se procesaron en el laboratorio de la misma manera que las de orina seriada.

Coloración y observación: se colorearon los extendidos mediante la técnica de Papanicolaou.

Finalmente, cada extendido se observó en un microscopio óptico Bausch&Lomb con un aumento 100x para efectuar el *screening* de los mismos. Los detalles celulares fueron observados a 400x, utilizándose una magnificación de 1000x cuando pequeños detalles nucleares o nucleolares lo hicieron necesario.

El personal del laboratorio no tenía conocimiento del resultado de la cistoscopia al momento de observar los extendidos para evitar subjetividad.

Tratamiento estadístico: se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para CO/ cistoscopia y para CLV/ cistoscopia, además se calculó la sensibilidad y especificidad de la CO y CLV.

Para los cálculos estadísticos se empleó el sistema informático Infostat versión 2012 estudiantil.

Resultados

De los 108 pacientes que concurrieron se seleccionaron 58 que cumplieron con los criterios de inclusión. Treinta y siete (63,8%) fueron varones y 21 (36,2%) mujeres, con una edad media de 69(34-80) y 63 (47-78) años respectivamente.

Los motivos que condujeron a la realización de los estudios se detallan en la *Tabla I*

Tabla I: Motivo de los estudios

	CTV	Hematuria	HBP	Cistitis	Litiasis	Otros*
Hombres (n=37)	21(56,8%)	3 (8,1%)	8 (21,6%)	-----	3 (8,1%)	2 (5,4%)
Mujeres (n=21)	9 (42,8%)	7 (33,3%)	-----	2 (9,5%)	1 (4,8%)	2 (9,6%)

CTV: control de tumor de vejiga; HBP: Hiperplasia benigna de próstata

*hombres: secreción uretral y sospecha de tumor de riñón.

*mujeres: fístula vésico-vaginal e histerectomía.

De las 58 cistoscopias realizadas, 7 resultaron positivas, 2 sospechosas y 49 negativas.

Con respecto a la CO, 8 resultaron positivas (*figura 1a*), ninguna sospechosa y 50 negativas y las CLV 11 fueron positivas (*figura 1b*), 2 sospechosas y 45 negativas. (*Tabla II, III*)

La sensibilidad de la CO fue del 57% y de la CLV 87%, mientras la especificidad fue del 92% en ambos casos.

En dos de los pacientes en control de tumor vesical CTV y que estaban bajo tratamiento con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) intravesical cuando se les realizaron los estudios, la CO dio falso negativo (FN), mientras que la CLV fue verdadero positivo (VP). Uno

de ellos, en el control realizado seis meses antes tanto la CO como la CLV fueron negativas, mientras que la cistoscopia fue sospechosa. En otro paciente al cual también se le realizó el CTV por TBG, el resultado fue FN tanto en la CO como en la CLV. Con respecto a los resultados falsos positivos (FP), tanto en la CO como en la CLV correspondieron a cuatro pacientes, dos de ellos en el CTV y dos con indicación de los estudios por hematuria. Mientras que en otro paciente, en CTV, el resultado de la CLV fue FP pero la CO fue VN.

Cuando se calculó el coeficiente de Spearman (rs), arrojó un valor de 0,40 para la CO y de 0,58 para la CLV, siendo en ambos casos mayor que el r crítico, por lo que en nuestro grupo de pacientes existe correlación entre la cistoscopia y las citologías tanto en orina como en lavado vesical.

Tabla II. Correlación entre el diagnóstico cistoscópico y los hallazgos de la CO

CO Cistoscopia	Positiva	Sospechosa	Negativa	Total
Positiva	4	0	3	7
Sospechosa	0	0	2	2
Negativa	4	0	45	49
Total	8	0	50	58

■ Verdaderos ■ Falsos

Tabla III. Correlación entre el diagnóstico cistoscópico y los hallazgos de la citología de lavado vesical (CLV)

CLV Cistoscopia	Positiva	Sospechosa	Negativa	Total
Positiva	6	0	1	7
Sospechosa	0	1	1	2
Negativa	5	1	43	49
Total	11	2	45	58

■ Verdaderos ■ Falsos

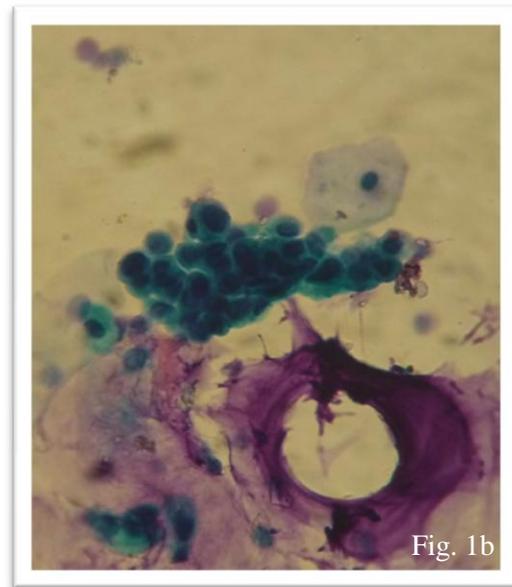
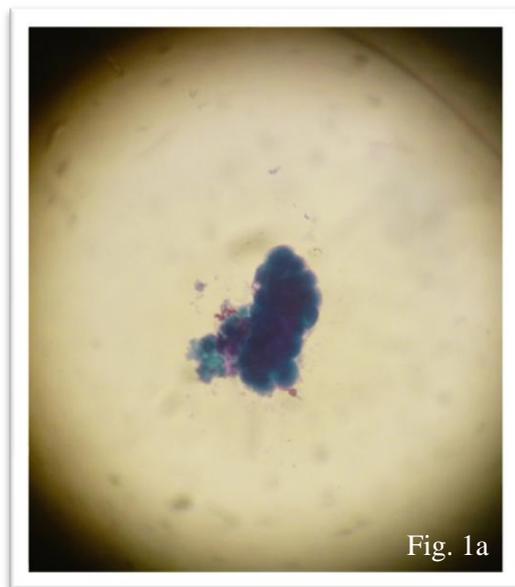


Fig. 1 *Células neoplásicas del epitelio de transición: a) Citología de orina b) citología de lavado vesical*

Discusión y conclusión

En el presente trabajo se encontró correlación entre la citología de orina seriada y la cistoscopia, resultados semejantes se encontraron en el trabajo realizado en el año 2010 por *Borsani M.; Pigni T.* (22).

La CLV presentó una sensibilidad superior a la CO con igual especificidad, lo que demuestra la superioridad de la primera para detectar tumores. (18-21). Esto quedó demostrado en los dos pacientes donde la CLV fue positiva mientras que la CO fue falsamente negativa, habiéndose confirmado en ambos la presencia de tumor mediante cistoscopia y posterior biopsia. Así mismo se puso de relevancia su superioridad diagnóstica en el caso donde la cistoscopia fue sospecha con CO y CLV negativas y en el control posterior, a los cinco meses, la cistoscopia y la CLV resultaron positivas mientras que la CO se mantuvo negativa.

En un paciente que no cumplió con los requisitos de inclusión dado que el resultado de la CO no fue satisfactorio por presentar una cistitis hemorrágica, es de destacar que la cistoscopia y la CLV fueron positivas.

Aproximadamente el 60% de los extendidos de CLV presentaron grupos celulares en “planchas” (*figura 2 a, b*), fenómeno que no se observó en extendidos de CO, esto podría atribuirse a que la solución salina colocada a presión provocaría una mayor descamación produciendo así un aumento en la sensibilidad. (23)

En aquellos pacientes en los que la CO o la CLV resultaron FP no se pudo monitorizar su evolución a largo plazo para determinar si las subsiguientes cistoscopias se positivizaban. De todos modos resultados positivos de CO y CLV deberían alentar al equipo médico a seguir investigando.

A pesar del reducido tamaño de la muestra, se demostró la capacidad de la CLV para detectar tumores, esto toma especial relevancia en aquellos pacientes en los cuales no es posible observar correctamente la vejiga al momento de la cistoscopia, presente infección urinaria, o tenga colocada una sonda vesical, así como dificultad para comprender el método de recolección de las muestras de orina. Por lo tanto y de acuerdo a los resultados obtenidos la CLV es un método alternativo válido, resultando beneficioso de aplicar, en aquellos pacientes cuya condición dificulta la utilización de otro método diagnóstico.

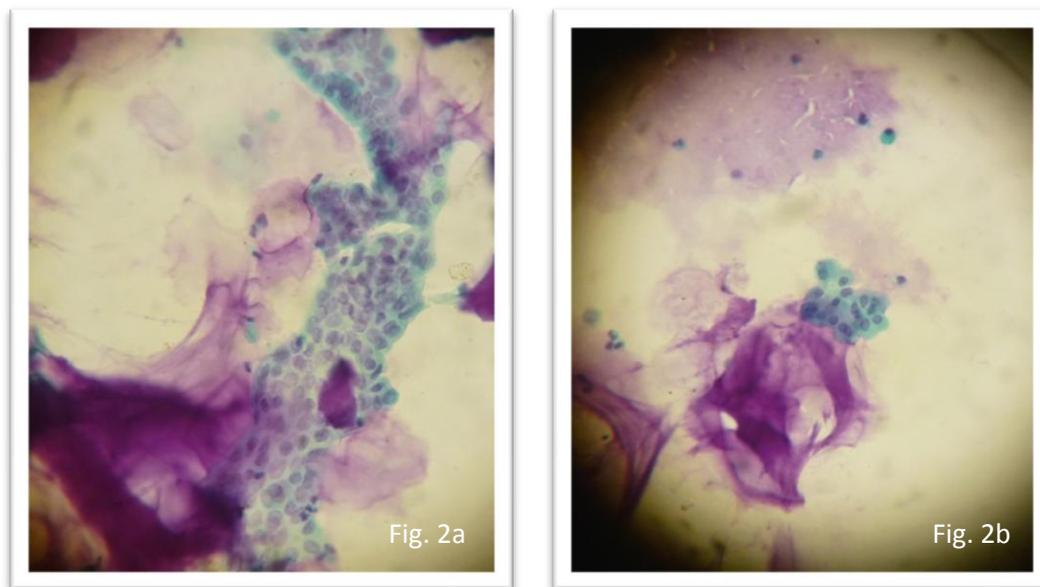


Fig. 2 a, b. Grupos celulares en “planchas” en citología de lavado vesical

Agradecimiento:

A las enfermeras Nélica Molina, Nancy Rodríguez y Rosita Moreno, pertenecientes al Servicio de Urología del Hospital Nacional de Clínicas, por la valiosa colaboración prestada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jemal A., Bray F., Center M., Ferlay J., Ward E., Forman D. *Global Cancer Statistics*. A Cancer Journal for Clinicians 2011; 61:69–90.
- 2) Lewin C. *Aportes, controversias y dificultades en la utilización de la clasificación de tumores uroteliales de la OMS (2004)*, SLAC 2012; 6: 3-10.
- 3) Takahashi M. *Tracto urinario*. en: Marino M., eds. *Citología del cáncer*, 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A., 1985, p 477-88.
- 4) Integrantes de Sociedad Argentina de Urología. *Clasificación de consenso de la W.H.O./I.S.U.P. para neoplasias uroteliales 2004*. http://www.sau-net.org/publicaciones/lineamientosdiagnosticotrataamiento/clasificacion_ca_vejiga.pdf. 2005.

- 5) Messing E. *Vejiga; cálculos y traumatismos genitourinarios inferiores. Tumores uroteliales de la vejiga*. En: Arce Patricia, Silvia Cwi, Andrés del Barrio, Jorge Frydman, Flavia Gorraiz, Diana Klajn, Gustavo Mezzano, Karen Mikkelsen, JorgelinaTaveira, María José Taveira, Karina Tzal y Marcel Vaccarezza, eds. Campbell-Walsh Urología. 9° ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 2009, p 2405-45.
- 6) Cabrera Cabrera J. *Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de vejiga en hospitales públicos de Madrid*. Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia 2009; ISBN: 978-84-692-6491-1
- 7) Álvarez Kindelán, Campos Hernández, López Beltrán, Requena Tapia. *Clasificación de la OMS 2004 para los tumores vesicales: resumen y comentarios*, Actas urológicas Españolas 2007; 31:978-88.
- 8) Koss L. *Diagnostic Cytology of the organs. Tumors of the urinary tract in the urine and brushings*. En: Koss L.; Melamed M, eds. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p 793-804.
- 9) Integrantes de: Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Médica Argentina, Federación Argentina de Urología, Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Sociedad Argentina de Urología. *Consenso Nacional Inter-Sociedades para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga*. http://www.saunet.org/publicaciones/lineamientosdiagnosticotratamiento/consenso_ca_vejiga_2013.pdf. 2013

- 10) Sturgeon C., Diamandis E., Duffy M., Hoffman B., Lamerz R., Fritsche H, Gaarenstroom K., Bonfrer J., Ecke T., Grossman H., Hayes P; Hoffmann R., Lerner S., Lohe F., Louhimo J., Sawczuk I., Taketa K. *Uso de los marcadores tumorales en el cáncer de hígado, de vejiga, cervical y gástrico*, Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 2001; 45: 143-82.
- 11) Messing E. *Vejiga; cálculos y traumatismos genitourinarios inferiores. Tumores uroteliales de la vejiga*. En: Arce Patricia, Silvia Cwi, Andrés del Barrio, Jorge Frydman, Flavia Gorraiz, Diana Klajn, Gustavo Mezzano, Karen Mikkelsen, Jorgelina Taveira, María José Taveira, Karina Tzal y Marcel Vaccarezza, eds. Campbell-Walsh Urología. 9º ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2009, p 2447-62.
- 12) Gutiérrez Baños JL., Rebollo R., Antolín Juárez F., Martín García B., Hernández Rodríguez R., Portillo Martín J.A., Correas Gómez M.A., Del Valle Schaan J.I.; Roca Edreira A., De Diego Rodríguez E., Rado Velázquez M.A., Hernández Castrillo A. *El NMP-22 en el diagnóstico del cáncer vesical*. Actas Urológicas Españolas 2000; 24: 715-20.
- 13) Jamshidian H., Kor K., Djalali M. *Urine concentration of nuclear matrixprotein 22 for diagnosis of transitional cell carcinoma of bladder*. Journal of Urology 2008; 5: 243-7.
- 14) Feil G., Stenzi A. *Pruebas de marcadores tumorales en orina*. Actas Urológicas Españolas 2006; 30: 38-45.
- 15) Aguilera Tubet C., Gutiérrez Baños J.L., Antolín Juárez F., Rebollo Rodrigo M^a H., Portillo Martín J.A., Ruiz Izquierdo F., Ballester Diego R., Martín García B. *Estudio comparativo entre cistoscopia, citología urinaria, NMP-22 y un nuevo*

- método, bladderchek, en el seguimiento del cáncer vesical superficial. Actas urológicas Españolas* 2005; 29: 252-6.
- 16) Tetu B. *Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. Modern Pathology* 2009; 22: 53–9.
- 17) Shariat S., Gorena M., Rodríguez J., Orio M., Orellana F., García J.
Biomarcadores en orina para la detección precoz y seguimiento del cáncer de vejiga. Revisión crítica. Revista Chilena de Urología 2010; 75: 105-18.
- 18) Zein T., Wajsman Z., Englander LS., Gamarra M., Lopez C., Huben RP., Pontes JE. *Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucosa. The Journal of Urology* 1984; 132: 670-1.
- 19) Misra V., Gupta SC., Tandon SP., Gupta A.K., Sircar S. *Cytohystological study of urinary bladder neoplasms. Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2000; 43: 303-9.
- 20) Boccon-Gibod L., Loridon B., Boccon-Gibod L., Deslignières S. *Bladder tumors: superiority of urinary cytology after bladder lavage. Annales d'urologie* 1985; 19: 389-91.
- 21) Maier U. *Value of bladder washing cytology in the diagnosis and follow-up of bladder tumors, Urologia Internationalis* 1983; 38: 267-70.
- 22) Borsani M. *Correlación entre la cistoscopia y la citología urinaria. Presentado como tesina para la especialidad en Citología exfoliativa. Universidad Nacional de Buenos Aires. 17 de mayo de 2010.*
- 23) Koss L. *Diagnostic Cytology of the organs. Tumors of the urinary tract in the urine and brushings. En: Koss L.; Melamed M, eds. Koss' diagnostic cytology*

and its histopathologic bases. 5^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
2006, p 748-9.