

Neoplasias Uroteliales de la Vejiga

(La citología exfoliativa en la detección de Neoplasias Uroteliales de la Vejiga)

Miguel Aguilar Alvarez

O. Eduard Bass

INTRODUCCION

Las neoplasias uroteliales comúnmente se exfolean y por lo tanto la citología urinaria es de valor potencial para el diagnóstico temprano del carcinoma de vejiga urinaria. Sin embargo, la naturaleza atraumática del examen citológico es obvio, el éxito de la detección de malignidad, al contrario del carcinoma cervical, no ha sido alcanzado en el tracto urinario. Hoy en día, su lugar en la evaluación urológica, está restringido en el aumentar los métodos tradicionales de diagnóstico. En una revisión de la literatura, Umiker⁵, reportó la seguridad diagnóstica de citologías urinarias miccionadas o cateterizadas con una variación del 28% al 100%, con un índice de falsos positivos del 1% al 12%, Kern² y Prall³ han reportado una seguridad del 80% con índices falsos negativos de 20% y 23% respectivamente. Se encuentran reportes describiendo un aumento en el número de células capturadas al coleccionar orina con la técnica de lavado vesical. Harris¹ comparó especímenes de lavado vesical con ejemplos de orina miccionada en 20 pacientes con carcinoma histológicamente probado. Los ejemplos por lavado vesical fueron positivos en 17 de los 20 casos, pero las orinas cateterizadas fueron reconocidas por tener células malignas en solo 9 de los 14 casos en que también se coleccionaron especímenes de orina. Trott y Edwards⁴ reportaron células neoplásicas en lavados vesicales de 22 pacientes, sin embargo, sólo 4 de los mismos pacientes demostraron tener dichos elementos con orinas miccionadas. Tejido maligno fue documentado en 13 de esos pacientes y "tumor visible" fue visto en otros 3. Los lavados vesicales no solamente resultan en mejor colección celular sino también en mejor preservación de las células representantes del epitelio vesical *in-situ*, además hay menos sedimento contaminante. A pesar de las ventajas y seguridad de la técnica por lavado antes mencionada, pocos urólogos están familiarizados con ella y muchos no dependen fuertemente de citologías urinarias. Como resultado, el papel específico de la citología exfoliativa del tracto urinario en algunos lugares

es todavía poco definida, desconfiable y muy disputada. Sin embargo, en manos expertas y particularmente con adecuada comunicación clínico-patológica, la citología urinaria, y en particular los especímenes por lavado, son de un valor definido en el manejo de pacientes. Este papel trata de acuerpar lo antes mencionado, además de comparar la morfología celular de ejemplos obtenidos por micción y lavados vesicales en casos con carcinoma transicional. Los resultados son examinados en relación con el grado histológico de los tumores tratando de delinear el papel de la citología exfoliativa en neoplasias uroteliales.

MATERIALES Y METODOS:

Lavados vesicales o especímenes de vejiga fueron colectados en 68 pacientes (58 hombres y 10 mujeres) en las que se llevó a cabo 134 exámenes cistoscópicos por posible carcinoma transicional de vejiga. Todas las colecciones fueron hechas inmediatamente antes de las cistoscopías. No menos de 50 cc de orina fue colectada de la vejiga después de cateterizarla con un catéter Foley No. 20 y enviada para examen citológico. Posteriormente las vejigas fueron vigorosamente irrigadas con una jeringa Toomey usando 120 cc de solución salina normal y luego colectada para estudio citológico. Esta irrigación usualmente se repetía una vez. Los ejemplos eran agitados para asegurarse una adecuada dispersión y suspensión celular. Una gota de cada espécimen era colocada en una laminilla a la cual se le agregaba una o dos gotas de azul de toluidina al 1% y el número de células presentes en alto poder fue determinado. Esto se hizo para averiguar el volumen del espécimen al ser diluido hasta 50 cc con fijador I para el filtro A. Si había presencia de sangre macroscópica, se agregaba solución Zap-Isoton para lisar los eritrocitos. El resto se centrifugó y el sedimento resuspendido en fijador I. Este fijador fue hecho mediante la mezcla de 700 cc de formalina al 10% y 300 cc de etanol al 95% más la adición de ácido acético glacial hasta obtener un pH de 7.0. Dos filtros fueron preparados con todos los

ejemplos, los al azar y los concentrados, exponiendo el espécimen a presión al vacío a través de un filtro millipore de 5.0 u. Los filtros fueron posteriormente procesados mediante la fijación con alcohol etílico y se tiñeron usando la tinción standard de Papanicolau. Los filtros luego se recortaron y se montaron para examen. Todas las citologías fueron examinadas por el mismo cito-patólogo y los tejidos correspondientes colectados en el momento de cistoscopia fueron examinados también por el de manera randomizada. Esto fue hecho sin tomar en cuenta los filtros citológicos correspondientes a la identidad del paciente.

RESULTADOS:

La tabla I ilustra los resultados de 158 orinas y lavados vesicales tomados de 134 cistoscopías de 68 pacientes. La correlación general de exámenes citológicos con las cistoscopías fue del 70%. Los exámenes cistoscópicos fueron separados en aquellos 55 que produjeron carcinoma transicional histológicamente demostrable y en 79 que no demostraron neoplasia. Hubo un índice de falsos negativos de 55% de todos los especímenes citológicos provenientes de vejigas con tumor y un índice de falsos positivos de 11% de todos los ejemplos citológicos tomados de vejigas sin malignidad demostrable.

TABLA 1

**CORRELACION DE EXAMENES CITOLOGICOS
CON TOTAL DE CISTOSCOPIAS**

Total pacientes68
Hombres58
Mujeres10
Total Cistoscopías	134
Total citologías	158
Número Citologías	112
Porcentaje de seguridad	70%
Cistoscopías Positivas55
Especímenes Urinarios	
No. Positivos	18/39
Porcentaje Positivo	46%
Especímenes-Lavado Vesical	
No. Positivos	12/26
Porcentaje Positivo	46%
Cistoscopías Negativas79
Especímenes Urinarios	
No. Negativos	50/57
Porcentaje Negativo	88%
Especímenes-Lavado Vesical	
No. Negativo	33/36
Porcentaje Negativo	92%

La tabla I también compara las orinas y lavados vesicales de todos los exámenes cistoscópicos sin contemplar neoplasia, o grado de diferenciación. El grado histológico de especímenes quirúrgicos obtenidos de 55 cistoscopías positivas, se detalla en la tabla II. Siete de 15 especímenes de tejido, conteniendo carcinoma *in-situ*, fueron asociados con carcinoma transicional de bajo o alto grado. La comparación de materiales citológicos de acuerdo al grado histológico del tejido neoplásico del que fueron obtenidos se demuestra en las tablas III y IV. La tabla III refleja el éxito citológico de tumores de bajo grado (Broder's grado I y II). De 13 cistoscopías que produjeron carcinoma transicional grado I, solo 1 de 10 o sea el 10% de las citologías urinarias fueron positivas y 2 de 9, o sea 22% de los lavados vesicales demostraron células malignas. Especímenes de orina examinados de 22 cistoscopías de vejigas conteniendo tumores grado II, 8 o sea 38% fueron positivas. En contraste, 7 lavados vesicales, o 64%, contenían células malignas de 11 exámenes con tumores grado II.

TABLA 2

**DISTRIBUCION DE NEOPLASIAS VESICALES
DE ACUERDO A GRADO TUMORAL**

Grado I:	
No. Pts.	11
Cistoscopías	13
Porcentaje-Total Tumores	18
Grado II:	
No. Pts.	21
Cistoscopías	25
Porcentaje-Total Tumores	34
Grado III:	
No. Pts.	14
Cistoscopías	14
Porcentaje-Total Tumores	19
Grado IV:	
No. Pts.	6
Cistoscopías	6
Porcentaje-Total Tumores	8
Carcinoma <i>In-Situ</i> :	
No. Pts.	13
Cistoscopías	15
Porcentaje-Total Tumores	21

La tabla IV hace comparaciones similares en presencia de lesiones de alto grado (grado III y IV). En 7 especímenes de orina de 11 cistoscopías que demostraron tejido grado III, células cancerosas fueron identificadas para un hallazgo de 63%. Seis de 9, o sea 67% de los lavados vesicales fueron positivos con el mismo grado de tumor. Resultados similares se obtuvieron de un número más pequeño de exámenes con lesiones grado IV, en los que 4 de 6 orinas y 2 de 3 lavados vesicales fueron positivos para un resultado idéntico de 67%.

TABLA 3

COMPARACION CITOLOGICA EN ORINAS MICCIONADAS Y LAVADOS VESICALES DE CASOS CON CARCINOMA TRANSICIONAL DE BAJO GRADO

Grado I:	
Orina	
No. de Especímenes	10
No. Positivos	1
Porcentaje Positivo	10%
Lavados Vesicales	
No. de Especímenes	9
No. Positivos	2
Porcentaje Positivo	22%
Grado II:	
Orina	
No. de Especímenes	22
No. Positivos	8
Porcentaje Positivo	38%
Lavados Vesicales	
No. de Especímenes	11
No. Positivos	7
Porcentaje Positivo	64%

La comparación de material citológico de 15 cistoscopías en casos con carcinoma *in-situ* es ilustrado en la tabla V. Las orinas fueron colectadas antes de las 11 cistoscopías y solo 3, o sea 27% fueron positivas en comparación a 6 de 10 lavados vesicales. Los resultados fueron también separados de acuerdo a si el tejido vesical contenía solo carcinoma *in-situ* o si la lesión estaba asociada con cáncer de grado alto o bajo. A pesar de que el número en cada grupo fue relativamente pequeño sentimos subjetivamente de que probablemente no había una diferencia real en el éxito de identificación de células malignas en las orinas cateterizadas o en los lavados vesicales y que el índice de

recuperación de células de los lavados fue consistentemente más alto que aquellos especímenes de orina corriente entre cada grupo.

TABLA 4

COMPARACION CITOLOGICA DE ORINAS MICCIONADAS Y LAVADOS VESICALES DE CASOS CON CARCINOMA TRANSICIONAL DE ALTO GRADO

Grado III:	
Orina	
No. de Especímenes	11
No. Positivos	7
Porcentaje Positivo	63%
Lavados Vesicales	
No. de Especímenes	9
No. Positivos	6
Porcentaje Positivo	67%
Grado IV:	
Orina	
No. de Especímenes	6
No. Positivos	4
Porcentaje Positivo	67%
Lavados Vesicales	
No. de Especímenes	3
No. Positivos	2
Porcentaje Positivo	67%

Como se indica en la tabla I, 79 cistoscopías fueron negativas con respecto a tumor visible, o bien, la neoplasia no pudo ser documentada histológicamente a pesar de múltiples biopsias transuretrales. De estos, 11% todavía revelaron células malignas al examen citológico. Estos especímenes, más citologías adicionales positivas obtenidas antes de y no simultáneamente con otras cistoscopías negativas, fueron examinadas con relación a exámenes subsecuentes. Tres especímenes probablemente representen falsos positivos verdaderos y eran orinas miccionadas de 3 pacientes distintos. Un paciente tuvo hematuria gruesa con contusión del riñón derecho. Los otros 2 tenían hematuria oculta. Los tres pacientes tuvieron por lo menos 2 evaluaciones completas incluyendo cistoscopías y pielogramas. Múltiples citologías han sido negativas desde entonces. Han sido seguidos por 17, 26 y 27 meses sin evidencia de neoplasia.

TABLA 5
COMPARACION CITOLOGICA DE ORINAS
MICCIONADAS Y LAVADOS VESICALES
DE CASOS CON CARCINOMA
IN-SITU

Carcinoma <i>In-Situ</i> :	
Orina	
No. de Especímenes	11
No. Positivos	3
Porcentaje Positivo	27%
Lavado Vesical	
No. de Especímenes	10
No. Positivos	6
Porcentaje Positivo	60%

TABLA 6
PACIENTES CON CITOLOGIA POSITIVA Y CISTOSCOPIA NEGATIVA QUIENES
SUBSECUENTEMENTE DESARROLLARON NEOPLASIA

Paciente	Cistoscopia	Citologías Lavado Vesical		Tiempo entre cistoscopia hasta documentación neoplasia (Meses)
1	1	0	+	6
2	1	+	0	4
3	1	+	+	*
4	1	+	+	*
5	1	+	+	1
6	1	+	+	6
7	1	+	0	4
	2	+	0	2
8	1	0	+	7
	2	0	+	4
	3	0	+	3
9	1	+	0	4
10	1	+	+	1
11	1	+	+	1
12	1	+	0	10
	2	0	+	8
	3	+	0	3
13	1	+	+	2
14	1	0	+	3

* Tumor todavía no documentado

El resto de "falsos positivos" se muestran en la tabla VI. Aquí, 19 cistoscopías negativas se hicieron en 14 pacientes y 7 citologías positivas se obtuvieron en las otras 12 cistoscopías. No se encontraron citologías negativas. En 12 de los 14 pacientes se documentó carcinoma transicional en un período de 1 a 10 meses después de

citologías positivas. Cada uno de los otros 2 pacientes restantes tenían historia de tumores recurrentes y uno de ellos tuvo 4 resecciones tumorales previas en 3 años y el otro tenía 10 tumores removidos en 11 años. Desgraciadamente ambos pacientes no se siguieron chequeando después de cistoscopías negativas con citología negativa.

TABLE 7
 PACIENTES SIN CISTOSCOPIA EN QUIENES CITOLOGIAS
 POSITIVAS DEMOSTRARON TUMOR RECURRENTE

Paciente	Grado Quirúrgico/Estadio Tumor Original	Tratamiento Original	Orina	Lavados	Citologías Tiempo desde Tratamiento Original	Tiempo hasta Documentación de Recurrencia (meses)
1	III/C	6000 Rads	+	+	10 meses	*
2	III/B ₂	6500 Rads	0	+	54 meses	*
3	IV/D ₁	4600 Rads	+	0	121 meses	10 meses
			0	+	123 meses	8 meses
			+	0	128 meses	3 meses
4	II/B ₁	Cistectomía y Conducto ileal	+	0	12 meses	1 mes
5	III/B	Cistectomía y Conducto ileal	+	0	144 meses	1 mes
	**IV/Metastat.					
6	II/D	Cistectomía y Ureterostomía	+	+	54 meses	2 meses
7	III/D	Cistectomía y	+	0	36 meses	1 mes

* Pacientes sintomáticos pero sin cistoscopia todavía

** Primario de pelvis renal, lesión original de vejiga

La tabla VII describe 7 pacientes más que no se incluyeron en los datos anteriores. En cada individuo la citología positiva representó la primera documentación de tumor recurrente para lo cual se dio terapia definitiva por carcinoma invasor. Tres pacientes recibieron radioterapia a la pelvis de 10 meses a 11 años previos. Recurrencia histológica fue finalmente documentada en 1 paciente 10 meses después de la primera citología positiva, a pesar de 3 cistoscopias negativas. Los dos restantes no han tenido cistoscopia positiva a pesar de la persistencia de citología positiva después de 3 y 4 meses. Los otros 4 pacientes tuvieron diversión urinaria y cistectomía por carcinoma invasor de la vejiga.

DISCUSION

Un amplio uso de la citología urinaria no ha recibido aceptación por el urólogo porque no proporciona seguridad diagnóstica aun cuando los exámenes hayan sido hechos por un citólogo experimentado. La objeción clínica más importante se basa en la alta incidencia de falsos negativos aún en presencia de tumor demostrable. Para evitar esto, se ha recomendado el uso de lavados vesicales en lugar de orinas miccionadas o cateterizadas, pues este método ha demostrado la obtención de una cantidad grande de células exfoliadas con menor distorsión celular. La seguridad diagnóstica

general de un 70% en estudios combinados de citologías urinarias y lavados vesicales fue comparado por el descrito por Umiker⁵. El índice de falsos negativos de 55% y el índice de falsos positivos de 11% sugiere la necesidad de afinamiento. Sin embargo, un mejor estudio de la información obtenida de vejigas con tumor, permiten una evaluación de los datos de falsos negativos. Cuando se separan los datos de acuerdo al grado histológico del tumor, éstos sugieren tres relaciones importantes: 1) Hay menos células malignas cuando hay neoplasias de bajo grado. 2) A pesar de que los lavados vesicales aparentemente mejoran el diagnóstico de lesiones de bajo grado, no hay ventaja de los lavados vesicales sobre orinas corrientes en presencia de neoplasias de alto grado. 3) La detección de carcinoma *in-situ* es grandemente aumentada mediante lavados vesicales produciendo citologías positivas a un nivel comparado con lesiones de alto grado. Los datos anteriores son compatibles con el concepto, que a mayor diferenciación de la lesión, mayor cantidad de células exfoliadas debido a su poca coherencia intercelular. Un factor adicional que refleja el menor índice de reconocimiento de células malignas en tumores de bajo grado, es de que éstas son tan bien diferenciadas que semejan urotelio normal. Además la presencia de inflamación puede alterar significativamente el detalle celular y enmascara o mimifica una neoplasia. A pesar de que la incidencia de falsos

negativos es apreciablemente menor en lesiones de alto grado, gran cuidado debe tenerse en la decisión de que la ausencia de citología positiva implique la ausencia de tumor de alto grado en casos selectos. Debe mencionarse que incluido en estos datos hay una cistoscopia que produjo orinas y lavados vesicales negativos pero reveló un tumor de 4 cm. de diámetro, grado IV, profundamente infiltrante en la cistoscopia. El análisis de los datos con referencia a citologías falso positivas es más halagador. A pesar de no encontrarse tumor subsecuentemente en tres pacientes, todas las 19 cistoscopias restantes se hicieron en 14 pacientes a quienes eventualmente se les demostró tumor o su record clínico era aquel de recurrencias frecuentes. Esto se afirma si citamos tres pacientes adicionales que habían recibido radioterapia por carcinoma transicional de vejiga en quienes la primera documentación de recurrencia fue una citología positiva. Todo esto implica, que la presencia de una citología positiva constituye una alta probabilidad de carcinoma y garantiza el asumir la presencia del mismo hasta no demostrar lo contrario. A pesar de no haberse documentado, es nuestra impresión subjetiva que un número de individuos en quienes tumores de bajo grado superficiales han sido resecados a intervalos por períodos largos de tiempo, tienden a tener citologías positivas consistentemente en lavados vesicales. En un número pequeño de casos hemos tomado ventaja de esta observación para minimizar la instrumentación en pacientes de alto riesgo quienes no toleran cistoscopias sin anestesia.

CONCLUSIONES:

1. El examen de células uroteliales exfoliadas, tanto en orinas corrientes como con lavados vesicales, no es suficientemente segura para propósitos de exámenes rutinarios. Por lo tanto, el papel de la citología en el diagnóstico de tumores del epitelio urinario se relega a aumentar las modalidades diagnósticas convencionales.
2. La incidencia de diagnóstico citológico positivo de vejigas conteniendo cáncer aumenta con el grado del tumor.
3. El número de citologías positivas aumenta usando lavados vesicales, particularmente en la presencia de carcinoma transicional de bajo grado y en carcinoma *in-situ*.
4. Una citología positiva implica y sugiere la presencia de neoplasia y garantiza una búsqueda intensa y un seguimiento preciso del paciente a largo plazo.

RESUMEN:

Se discute el uso de la citología urinaria en el diagnóstico del carcinoma transicional de vejiga. El valor de la recolección celular mediante orina miccionada o cateterizada o con lavados vesicales es de igual valor en tumores demostrables con cistoscopia, no así en carcinoma *in-situ* en cuyo caso el lavado vesical puede presentar mayor éxito diagnóstico. Se hace énfasis en la técnica de preparación celular así como en la experiencia del citólogo en la interpretación de la citología urinaria como instrumento diagnóstico.

SUMMARY:

The use of urinary cytology in the diagnosis of transitional cell carcinoma is discussed. The value of the method of cellular collection by voided urines or bladder washings is of no significant difference in the presence of demonstrable tumor. However, bladder washings give more accuracy in cases of cancer *in-situ*. Emphasis is made on technical aspects of cellular preparation as well as the experience of the cytologist in the interpretation of urinary cytology as a diagnostic tool.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris, M.D., Schwinn, C.P., Morrow, J.W., Gray, R.L. and Browell, B.M.: Exfoliative Cytology of the Urinary Bladder Irrigation System; *Acta Cytol.*, 15:385-399, 1971.
2. Kern, W.H., Bales, C.E. and Webster, W.W.: Cytologic Evaluation of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder; *J. Urol.*, 100:616-622, 1968.
3. Prall, Robert H., Wernett, Carl and Mattlock, M. Mims: Diagnostic Cytology in Urinary Tract Malignancy; *Cancer* 29:1084-1089, 1972.
4. Trout, P.A. and Edwards, L.: Comparison of Bladder Washings and Urine Cytology in the Diagnosis of Bladder Cancer; *J. Urol.*, 110:664-666, 1973.
5. Umiker, W.: Accuracy of Diagnosis of Cancer of the Urinary Tract; *Acta Cytol.*, 8:186-193, 1964.