

11246

12

29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

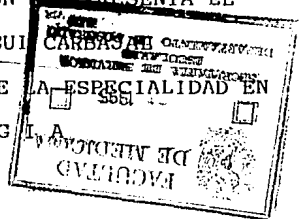
I.S.S.S.T.E.
HOSPITAL REGIONAL " LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS "

" PAPEL DE LA CITOLOGIA URINARIA EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON CANCER DE VEJIGA "

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA EL

DR. JAIME SUASTEGUI

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
UROLOGIA



DR. RAUL VIZQUETT MARTINEZ

COORDINADOR DE CAPACITACION Y DESARROLLO E INVESTIGACION

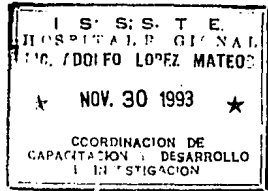
DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ

PROFESOR TITULAR DE UROLOGIA

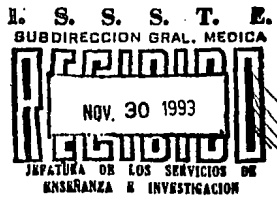
DR. ALFREDO BELGADO CHAVEZ

COORDINADOR DE CIRUGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1994





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

" PAPEL DE LA CITOLOGIA URINARIA EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES CON CANCER DE VEJIGA "

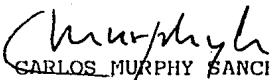
AUTOR:

JAIME SUASTEGUI CARBAJAL

AV. UNIVERSIDAD 1321, COL. FLORIDA.

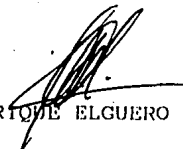
MEXICO D.F.

ASESOR:


DR. CARLOS MURPHY SANCHEZ

VOCAL DE INVESTIGACION:


DR. RAFAEL FRANCISCO VELAZQUEZ MACIAS


DR. ENRIQUE ELGUERO PINEDA

JEFE DE INVESTIGACION


DR. ENRIQUE MONTEL TAMAYO

JEFE DE LA COORDINACION DE
CAPACITACION Y DESARROLLO

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE DE 1993.

C O N T E N I D O

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCION

MATERIAL Y METODOS

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

CUADROS

BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

Para determinar la utilidad de la citología urinaria en el seguimiento de los pacientes con neoplasia urotelial de vejiga, se revisaron los expedientes de enfermos diagnosticados y en seguimiento de Enero de 1989 a Junio de 1993 en el Departamento de Urología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del I.S.S.S.T.E.

Veintisiete expedientes cumplían los criterios de inclusión: la edad osciló entre 48 y 87 años (media de 66 ± 12.4); 26 se encontraban en estadio A y uno en B1 al momento del diagnóstico, de acuerdo a la clasificación de Jewett; el grado histopatológico inicial se reportó de la manera siguiente: 12 con grado II, 3 con grado III, uno con grado IV, dos con grado I-II, 3 con grado II-III y cinco no tenían reporte. Al finalizar la revisión se detectaron 16 recidivas de las cuales, cinco fueron grado III y tres grado II durante el primer trimestre; en el segundo trimestre hubo dos grado II y dos no tenían reporte del grado; en el tercer trimestre hubo dos grado III y en el cuarto trimestre se reportaron dos grado III.

La sensibilidad se comportó de la siguiente manera: inicialmente fué de 100%, a los tres meses descendió a 50%, en el segundo trimestre fué de 25%, de

...0% en el tercer trimestre, y en el último trimestre se encontró de 50%. Consideramos que tal comportamiento, diferente al de la literatura revisada, obedece a que la muestra de este estudio es pequeña. Es probable que el modo de recolección y procesamiento de las muestras hayan influido en los pobres resultados de la sensibilidad. Sin embargo, la especificidad siempre se mantuvo en niveles altos: de 100% al inicio, 100% en el primer trimestre, 87% en el segundo trimestre, 100% en el tercer trimestre y de 96% en el cuarto trimestre, determinándose con ello una alta confiabilidad para detectar a los pacientes realmente sanos.

Concluimos que la citología no es útil como recurso de vigilancia de los pacientes con neoplasia vesical y que debe ser revalorada en estudios prospectivos, monitorizando todos los factores que puedan influir en los resultados tales como: método de colección de la muestra, cantidad y preservación de la misma.

PALABRAS CLAVE: Biopsia de vejiga, cáncer de vejiga, citología urinaria.

A B S T R A C T

To determine the reliability of the urinary cytology in the surveillance of the patients with bladder urothelial neoplasms, were analyzed the clinic files of cases diagnosed and follow up from January 1989 at June 1993 in the Urology Department of the Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, I.S.S.S.T.E.

Twenty seven clinic files carried out the inclusion judgment: the age ranged between 48 at 87 years (average 66 ± 12.4); 26 has in clinic stage A and one in stage B1 at the begin (Jewett classification system); the first histopathologic grade was reported in agreement to Ash classification system: twelve with grade II, three with grade III, one with grade IV, two grade I-II, three with grade II-III and five has not reported. At last analysis were detected sixteen relapses with five were grade III and three grade II at first quarter; in second quarter were two grade II and two without report; in third quarter were two grade III and at last quarter were two grade III.

The sensitivity was conducted in this way: at begin was 100%; at first quarter descended to 50%; in second quarter was 25%; 0% at third quarter and at fourth quarter was 50%. We think with behavior, different to reported, is due to small sample of this

...study. Probably the amount, preservation and collection way samples, influed in the poor results of the sensitivity. However, in relation to specificity was found: 100% at begin, 100% in first quarter, 87% in second quarter, 100% in third quarter and 96% at last quarter. From detect the realy healthy patients, there is a high reliability.

About the sensitivity, we are concluded wich the urinary cytology is not useful from the follow up of the patients with bladder neoplasms and must be reevaluated in prospectives studies, monitoring factors wich can influence in the results such the collection way, amount and samples processing.

KEY WORDS: Urinary bladder biopsy, urinary bladder cancer, voided urine cytology.

INTRODUCCION

En el seguimiento de los pacientes con carcinoma de células transicionales de vejiga, se realizan citologías urinarias y biopsias de vejiga cada tres meses en el primer año. A pesar de ser un método confiable, las biopsias vesicales implican un aumento en la morbilidad, mientras que las citologías son el único método no invasivo de diagnóstico y seguimiento de tumores vesicales.

Papanicolau y Marshall informaron de la utilidad de la citología urinaria en el seguimiento de las alteraciones del tracto urinario. Luego Crabe, propuso el análisis citológico de muestras urinarias de vaciamiento provenientes de trabajadores industriales, buscando neoplasias vesicales. Encontró un 90% de confiabilidad diagnóstica con un 10% de falsas positivas. Ha habido defensores y oponentes de éste método, pero los factores de importancia crítica como: grado, estadio y seguimiento, no han sido totalmente evaluados. Además, se ha observado una variabilidad amplia respecto a los métodos de procesamiento de las muestras y tampoco se ha establecido la correlación de los resultados histopatológicos con los de las citologías, ya sea en el diagnóstico inicial ó en el seguimiento.

Hay factores que distorsionan la interpretación

... de los hallazgos desde el punto de vista citológico:

- 1) el escaso conocimiento de la complejidad del urotelio normal y de sus componentes celulares que pueden ser encontrados en el sedimento urinario y que pueden llevar a interpretaciones falsas - positivas;
- 2) hay pocos conocimientos acerca de los efectos de los cateterismos, instrumentación, manipulación o litiasis vesicales, (grupos celulares desprendidos de estos eventos, pueden simular fragmentos tisulares de un tumor de bajo grado)
- 3) aún en la actualidad, no se ha impulsado la búsqueda intencionada de infección por virus del papiloma humano y otras enfermedades que pueden provocar cambios que semejen células cancerosas.

La realización de las citologías urinarias debe hacerse bajo el conocimiento de estas limitaciones. No obstante, es indiscutible que la citología es muy útil para el seguimiento de los pacientes que nos ocupan.

La evolución de la citología ha derivado en el presente hacia un proceso y lectura automatizados, se conoce como citometría de flujo y fué propuesta en 1973. El objetivo es detectar la presencia de células neoplásicas en la orina y las características de su ploidia para establecer el diagnóstico y probablemente el pronóstico.

Las biopsias realizadas en nuestra Institución se efectúan, como lo describe la mayoría de la literatura ,

en las zonas del trigono, paredes vesicales, domo y uretra prostática al azar, bajo bloqueo espinal y con hospitalización del paciente.

Las citologías se llevan a cabo en muestras obtenidas del chorro de la primera micción en una cantidad promedio de 15 cc.; a ello se le agrega 5 cc. de alcohol, se espera a que se hayan reunido cinco muestras consecutivas para someterles al proceso de tinción y lectura. La tinción utilizada es la de Papanicolau y después de haber leído las cinco laminillas se emite el reporte como positiva o negativa para malignidad. En algunas ocasiones se califican como de alto o bajo grado en los casos positivos.

La literatura ha establecido una especificidad de 100% y una sensibilidad de 82.5%, en promedio. Si se excluyen los tumores con grados I y II, la sensibilidad para las lesiones de grado mayor se ha reportado de 94% y de 100% para el carcinoma plano in situ.

Con estos fundamentos, buscamos la validez de la citología urinaria comparandola con los resultados de biopsias vesicales, en el Departamento de Urología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, motivo de éste estudio retrospectivo.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Fueron revisados 35 casos con diagnóstico de cáncer de vejiga. La detección y vigilancia iniciaron en Enero de 1989 y permanecía hasta Junio de 1993. Se excluyeron ocho que presentaron criterios de exclusión como cistectomía radical en un paciente, quimioterapia intravesical en otro, otro se sometió a radioterapia, uno falleció durante el seguimiento y cuatro tenían un seguimiento irregular.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de cualquier sexo, edad mayor de 20 años, diagnóstico de cáncer urotelial de vejiga determinado por biopsia y citología exfoliativa, un año de seguimiento con revisión cada tres meses y el único tratamiento aceptado fué la resección del tumor con aplicación posterior de BCG intracavitaria. Los casos que cumplieron tales criterios fueron veintisiete y el total de pares citología/biopsia analizados fué de 135.

Ninguno de los pacientes presentó antecedentes de otras neoplasias urogenitales. Las enfermedades concomitantes observadas fueron: diabetes mellitus en cuatro pacientes, hipertensión arterial en tres pacientes, insuficiencia venosa periférica en uno, trastornos gástricos inespecíficos en tres, los 16 restantes no tenían otra enfermedad. No se observaron pacientes con

... otras neoplasias simultáneas.

La confrontación de cada par citohistológico se hizo durante el primer año de seguimiento cada tres meses. Utilizando el teorema de Bakes se calculó la especificidad y la sensibilidad de la citología urinaria para cada trimestre, además de los pares iniciales o diagnósticos. Con los resultados se construyeron las curvas de comportamiento de estas dos variables (Figura uno).

Cada serie de orina constó de cinco muestras obtenidas por micción espontánea y fueron procesadas por el Departamento de Citología del Hospital y teñidas con la técnica de Papanicolau.

La muestra es adquirida de la primera micción matutina durante cinco días consecutivos. Ninguna fué obtenida a través de lavado vesical.

RESULTADOS

En el cuadro uno se muestran los grados histológicos observados al establecer el diagnóstico. El grado II se observó en el 44.4%, el grado III en el 11.8%, el grado I en el 3.7% al igual que el grado IV. Los grados ambiguos I-II y II-III se observaron en el 3.7% y 11.1% respectivamente. En el 18.5% no hubo informe del grado.

Se encontraron 16 recidivas y fueron de grado II y III. Por citología se reportaron como de bajo y alto grado, respectivamente.

Otros hallazgos reportados en las biopsias fueron nidos de Von Brun en siete de las 16 recidivas, cistitis crónica en grados leve, moderado y severo en diez pacientes y en tres se reportaron cambios compatibles con granuloma tuberculoso. Ninguno de estos hallazgos mostró alguna asociación con el reporte de citologías.

Las complicaciones observadas después de la realización de las biopsias fueron: en el primer trimestre, infección de vías urinarias bajas en 20 pacientes y requirieron tratamiento antibiótico, otro desarrolló pielonefritis. En el segundo trimestre 15 pacientes desarrollaron infección de vías urinarias bajas y otro mostró hipotensión arterial postbloqueo espinal sin que hubiese datos de hemorragia. En el tercer trimestre

...observamos 21 pacientes también con infección de vías urinarias y en el último periodo se observaron 17 pacientes con infección urinaria baja, otro presentó descompensación de su diabetes y otro más presentó un cuadro de infarto del lóbulo temporal izquierdo que le dejó como secuela afasia central..

A todos los pacientes sometidos a biopsias, se les colocó sonda transuretral en cada evento y la permanencia de ésta fué de tres días.

Respecto a las citologías, algunas tuvieron que ser repetidas por ser inadecuadas para diagnóstico. Finalmente se reportaron como negativas para malignidad. Otro dato encontrado y que estaba asociado a citologías previas positivas, fué la observación de células uroteliales con atipia inespecífica en 9 de los 16 casos de recidivas.

La confrontación de los pares citohistológicos durante las recaídas se observó de la siguiente forma: en el primer trimestre hubo cinco casos de grado III y tres de grado II, las citologías las reportaron como grados alto y bajo. En el segundo trimestre la biopsia reportó dos casos con grado II y en dos no se reportó el grado; las citologías se reportaron como grado bajo en los cuatro casos. En el tercer trimestre se reportaron

dos biopsias con grado III y la citología los etiquetó como grado alto. Finalmente, en el último trimestre se encontró un caso de grado III y un caso grado II y la citología los identificó como grado alto y bajo, en ese orden.

D I S C U S I O N

En nuestros pacientes con cáncer de vejiga la especificidad se observó persistentemente elevada, resultado similar al señalado en la literatura (cercana al 100%). Sin embargo, la sensibilidad fué diferente a lo reportado. Se ha considerado que la especificidad es de 99% y la sensibilidad de 70% en promedio.

Es probable que la sensibilidad obtenida por nosotros, esté influenciada por la pequeña cantidad de series citológicas analizadas. Otros factores que tal vez influyeron es que las muestras no se obtengan a través de lavado vesical, pues se ha observado que éste método de colección de la muestra proporciona una mayor celularidad para analizar. Se reporta también que la cantidad de la muestra debe ser cuando menos de 50 ml. y en nuestro Hospital sólo se analizan 15 cc. de cada muestra. Desde el punto de vista de la preservación de la muestra, la literatura describe un método que conserva mejor las características celulares utilizando alcohol y ácido acético, mejorando con ello el análisis del material.

Los trabajos revisados indican que cuando los factores mencionados se llevan a cabo de la manera indicada, la precisión diagnóstica mejoró de un 50 a 100%.

Consideramos que a pesar de que nuestro trabajo no apoya lo establecido por la literatura, debe tomarse en cuenta el tamaño pequeño de la muestra, el método de preservación de la orina y la manera de coleccionar las muestras para estudios ulteriores. Es conveniente elaborar estudios prospectivos y comparativos acerca de estos factores.

Si observamos el comportamiento de la sensibilidad y la especificidad en este estudio (fig. 1), ésta última se condujo de la misma manera que la literatura reporta. La sensibilidad fué cayendo progresivamente hasta un porcentaje de 0 conforme se avanzaba en el análisis del seguimiento (cuadro 2). Las causas probables de ésto resultado, las hemos discutido previamente.

CONCLUSIONES

La búsqueda de fundamentos que justificaran a la citología como recurso sustituto de la biopsia vesical en el seguimiento de los pacientes con cáncer de vejiga, no pudo concretarse en este estudio y no podemos asumir, en consecuencia, que pueda ser eliminado el procedimiento invasivo del mapeo.

Si aquellos factores que, suponemos, son la falla de la citología urinaria son revalorados, probablemente estudios ulteriores confirmen la utilidad de éste método en el seguimiento de los pacientes con cáncer de vejiga. En tanto sugerimos que sea usada sólo como coadyuvante de la biopsia para evitar dejar desapercibidas algunas recidivas.

CUADRO:1 GRADO HISTOLOGICO INICIAL (ASH) DE LOS PACIENTES CON CANCER VESICAL

GRADO HISTOLOGICO	PACIENTES
I	1
II	12
III	3
IV	1
I - II	1
II - III	3
?	5

PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PACIENTES CON CA DE VEJIGA EN SEGUIMIENTO

RESUL. DE CITOLOGIA	CON ENFERMEDAD	SIN ENFERMEDAD
INICIAL	100%	0%
3 MESES	50%	100%
6 MESES	25%	100%
9 MESES	0%	92.5%
12 MESES	50%	100%

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA CITOLOGIA URINARIA EN RELACION CON EL TIEMPO DE VIGILANCIA EN PACIENTES CON CA

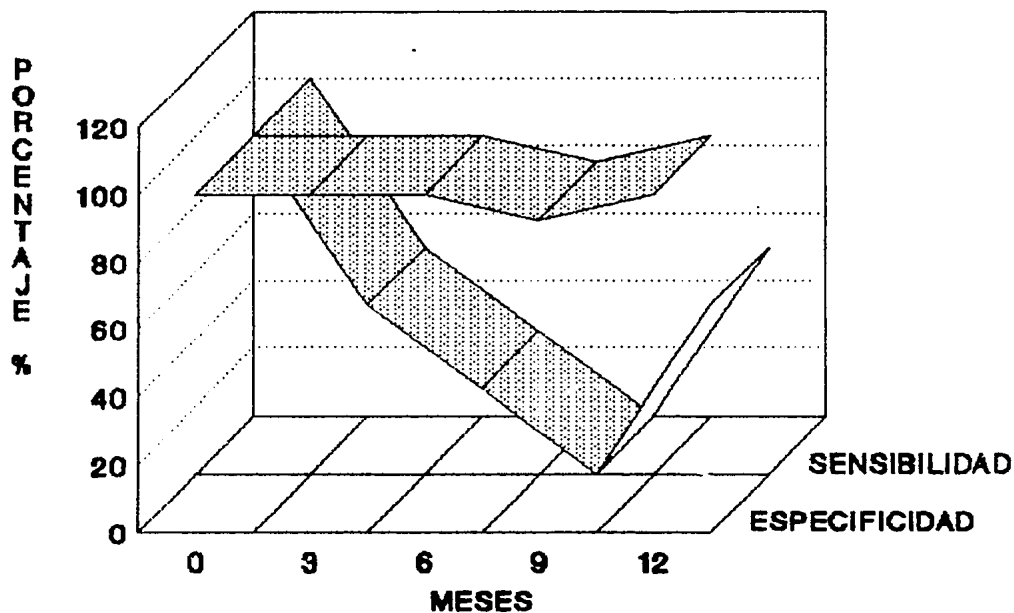


FIGURA 1. FUENTE:ARCH.CLIN. H.R.L.A.L.M

B I B L I O G R A F I A

1. Amberson JB, Laino JP: Image cytometric deoxyribonucleic acid analysis of urine specimens as an adjunct to visual cytology in the detection of urothelial cell carcinoma. *J Urol* 149:1:42-45, 1993.
2. Badalament RA, Fair WR, Whitmore WFJr, Melamed MR: The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Semin Urol* 6:22-30, 1988.
3. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, et al: The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 60:1423-1427, 1987.
4. Beyer-Boon ME, Voorn-den Hollander MJA: Cell yield obtained with various cytopreparatory techniques for urinary cytology. *Acta Cytol* 22:589-594, 1978.
5. Crabbe JGS: Cytology of voided urine with special reference to "benign" papilloma and some of the problems encountered in the preparations of the smears. *Acta Cytol* 5:233-240, 1961.
6. Farrow GM: Pathology of carcinoma in situ of the urinary bladder and related lesions. *J Cell Biochem* 161 (suppl):39-43, 1992.
7. Flanagan MJ, Miller A: Evaluation of the bladder washing cytology for bladder cancer surveillance. *J Urol* 119:42-43, 1978.
8. Frable WJ, Paxson L, Barksdale JA, et al: Current practice of urinary bladder cytology. *Cancer Res* 37:2800-2805, 1977.
9. Howell LP, Deitch AD, Andreotti VA, et al: Fixation method useful for cytologic examination and DNA flow cytometry of exfoliated bladder cells. *Urology* 41:5:472-475, 1993.
10. Konchuba AM, Schenhammer PF, Alexander JP, and Wright GL: Flow cytometric study comparing paired bladder washing and voided urine for bladder cancer detection. *Urology* 33:89, 1989.

11. Koss LG: Mapping of the urinary bladder: Its impact on concepts of bladder cancer. *Hum Pathol* 10:533-548, 1979.
12. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, et al: Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 29:810-816, 1985.
13. Melamed MR, Koss LG, Ricci A, et al: Cytohistologic observations on developing carcinoma of the urinary bladder cancer in man. *Cancer* 13:67-74, 1960.
14. Murphy WM: Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Human Pathol* 21:886-896, 1990.
15. Murphy WM, Crabtree WN, Jukkola AF: The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J Urol* 135:694-697, 1986.
16. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al: Urinary cytology and bladder cancer. *Cancer* 53:1555-1565, 1984.
17. Pearson JC, Kromhout L, King EB: Evaluation of collection and preservation techniques for urinary cytology. *Acta Cytol* 25:327-333, 1981.
18. Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG: Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 19:3:435-453, 1992.
19. Sherman A, Koss LG, Adams S, Schreiber K, et al: Bladder cancer diagnosis by image analysis of cells in voided urine using a small computer. *Analyt Quant Cytol* 3:239-249, 1981.
20. Shinka T, Sawada Y, Morimoto S, et al: Clinical study on urothelial tumors of dye workers in Wakayama City. *J Urol* 146:6:1504-1507, 1991.
21. Walther PJ: The role of flow cytometry in the management of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:1:81-98, 1992.