

**Departament de Cirurgia / Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona**

Trabajo de Investigación – Convocatoria de Septiembre 2010.

**VALORACIÓN DEL ESTUDIO VESICAL Y DEL
TRACTO URINARIO SUPERIOR EN PACIENTES
CON CITOLOGÍA URINARIA POSITIVA Y
PRUEBAS DE IMAGEN NEGATIVAS**

Autor:

Ernesto R. Cordeiro Feijoo

Dirección del Trabajo de Investigación:

Catedrático Dr. Xavier Rius Cornadó (Cirugía General Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau).

Prof. Dr. Joan Palou Redorta (Urología Fundació Puigvert – IUNA).

Co-dirección del Trabajo de Investigación:

Dr. Óscar Rodríguez Faba (Urología Fundació Puigvert – IUNA).

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Xavier Rius Cornadó, catedràtic del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat *"VALORACIÓN DEL ESTUDIO VESICAL Y DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR EN PACIENTES CON CITOLOGÍA URINARIA POSITIVA Y PRUEBAS DE IMAGEN NEGATIVAS"* ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Ernesto R. Cordeiro Feijoo, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2009-2010), a la convocatòria de Setembre.

Barcelona, 1 de Setembre de 2010

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Joan Palou Redorta, professor adjunt del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat *"VALORACIÓN DEL ESTUDIO VESICAL Y DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR EN PACIENTES CON CITOLOGÍA URINARIA POSITIVA Y PRUEBAS DE IMAGEN NEGATIVAS"* ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Ernesto R. Cordeiro Feijoo, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2009-2010), a la convocatòria de Setembre.

Barcelona, 1 de Setembre de 2010



ÍNDICE	Página
I. RESUMEN	6
II. INTRODUCCIÓN	8
1. Tumor vesical	8
1.1 Epidemiología	8
1.2 Clasificación	9
1.3 Factores de riesgo	11
1.4 Diagnóstico	11
1.4.1 Diagnóstico clínico	11
1.4.2 Diagnóstico de imagen	12
1.4.3 Citología urinaria	13
1.4.4 Tests moleculares de orina	14
1.4.5 Cistoscopias	14
1.4.6 Resección transuretral (RTU)	14
1.4.7 Biopsia vesical y de la uretra prostática	15
1.4.8 Cistoscopia fluorescente	16
1.4.9 Segunda resección	16
1.5 Tratamiento	17
2. Tumor del tracto urinario superior	18
2.1 Epidemiología	18
2.2 Factores de riesgo	19
2.3 Clasificación	19
2.4 Diagnóstico	20
2.4.1 Diagnóstico clínico	20
2.4.2 Diagnóstico por imagen	20
2.4.3 Cistoscopia	21
2.4.4 Ureterorrenoscopia	21
2.4.5 Citología – Papanicolaou uretral	22
2.5 Tratamiento	22
III. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA	24

IV. HIPÓTESIS	30
V. OBJETIVO	31
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	32
1. Pacientes	32
2. Métodos	32
3. Análisis estadístico	33
3.1 Estadística descriptiva	33
3.2 Estadística inferencial	33
VII. RESULTADOS	35
1. Características poblacionales	35
2. Características del tumor vesical inicial	36
3. Asociaciones	39
3.1 Asociación entre la aparición de tumor TUS y el antecedente de tumor vesical previo	39
3.2 Asociación entre el hallazgo de CIS en la BMN y pacientes sin antecedentes de tumor vesical previo	39
3.3 Asociación entre el antecedente de tabaquismo y el hallazgo de CIS en la BMN	39
3.4 Asociación entre el grado tumoral y el hallazgo de CIS en la BMN	40
3.5 Asociación entre el PAP ureteral selectivo bilateral y el hallazgo de CIS en la BMN	41
3.6 Asociación entre el PAP uretral selectivo bilateral y el antecedente de tumor vesical previo	42
VIII. DISCUSIÓN	43
IX. CONCLUSIONES	45
X. BIBLIOGRAFÍA	46

I. RESUMEN

Introducción: La citología urinaria y la cistoscopia, son herramientas básicas en el diagnóstico y seguimiento del tumor vesical. El hallazgo de citología urinaria positiva en contexto de cistoscopia sin evidencia de tumor macroscópico, obliga a continuar su estudio. En nuestro centro se realizan según protocolo biopsias vesicales múltiples normatizadas (BMN) y citología ureteral selectiva bilateral a este grupo de pacientes. Se analizan los resultados con esta actuación diagnóstica.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 70 pacientes con y sin antecedentes de tumor vesical previo, que presentaron en algún momento de la evolución de su enfermedad, citología urinaria positiva en contexto de cistoscopia y pruebas diagnósticas de imagen sin evidencia de tumor macroscópico. Se evaluaron los resultados de las biopsias vesicales múltiples y las citologías ureterales selectivas realizadas a este grupo de pacientes.

Resultados: De los 70 pacientes estudiados, 51 (72,9%) tenían antecedentes de tumor vesical previo; 17 (33,3%) de ellos asociados a CIS vesical. Tras la BMN, se diagnosticó de CIS vesical a 45 (64,3%) del total de pacientes. En los 18 (25,7%) casos que no tenían antecedentes de tumor vesical previo, 13 (72,2%) de ellos fueron diagnosticados de CIS vesical tras la BMN. Se detectó citología ureteral positiva en 12 pacientes: cinco (7,2%) en el lado izquierdo y 7 (10%) en el lado derecho. Se observó la presencia de CIS vesical concomitante en 2 de 5 pacientes que presentaron PAP ureteral positivo izquierdo y en 5 de 7 que presentaron PAP ureteral positivo derecho.

Conclusiones: Los pacientes en los que se detecta citología urinaria positiva en contexto de cistoscopia y pruebas diagnósticas de imagen sin evidencia de tumor macroscópico, se debe continuar su estudio a los fines de detectar una posible neoplasia urotelial en algún nivel del tracto urinario.

Se considera que la biopsia múltiple normatizada (BMN) es una intervención que resulta útil para estos casos. La citología urinaria puede seguir considerándose una prueba de utilidad tanto para el seguimiento como para el diagnóstico de tumor vesical. Los pobres resultados obtenidos a nivel de la citología ureteral selectiva ponen en duda la verdadera rentabilidad de su utilización sistemática.

II. INTRODUCCIÓN

1. TUMOR VESICAL NO MÚSCULO INVASIVO

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga representa la neoplasia más frecuente del tracto urinario¹ y el segundo tumor urológico en frecuencia después del adenocarcinoma de próstata. Es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres, siendo el cuarto tumor más frecuente en el varón y el noveno en la mujer. La media de edad al diagnóstico ronda los 70 años².

En Europa, la incidencia más alta (tasa estandarizada por edad) aparece en Europa Occidental (23,6 en hombres y 5,4 en mujeres) y en las zonas del sur (27,1 en hombres y 4,1 en mujeres) seguido por el norte de Europa (16,9 en hombres y 4,9 en mujeres). La incidencia más baja aparece en los países de Europa Oriental (14,7 en hombres y 2,2 en mujeres respectivamente)³.

En nuestro medio supone el 4% de todos los tumores. En el momento del diagnóstico el 75% de los tumores vesicales son superficiales o no invasivos de la capa muscular. De ellos, un 40-70% recidivan y un 20% progresan a infiltrantes durante el seguimiento. Del total de tumores superficiales, el 70% son lesiones de estadio Ta, el 20% T1 y un 10% CIS. La heterogeneidad de la enfermedad se expresa en la gran variabilidad de su evolución natural, desde los tumores Ta de bajo grado, con muy baja tasa de progresión, hasta los tumores T1 de alto grado asociados a progresión significativa y tasas de mortalidad específicas⁴. Se han estudiado muchas características de los tumores uroteliales para intentar predecir su evolución: hallazgos patológicos, análisis citológico y marcadores moleculares.

La exactitud en el estadiaje y gradación de la enfermedad son muy importantes para decidir el tratamiento óptimo.

1.2 CLASIFICACIÓN

La clasificación del 2002 de Tumor, Nódulo, Metástasis (TNM) aprobada por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), ha sido ampliamente aceptada y es la actualmente utilizada (Tabla 1)⁵.

Tabla 1. Clasificación 2002 TNM cáncer de vejiga

(DH Sobin, CH Wittekind, TNM classification of malignant tumours 6th ed. Wiley-Liss, New York, USA 2002:199-202.)

T- Tumor primario	
TX	Tumor primario que no se puede evaluar
T0	No hay evidencia de tumor
Ta	Carcinoma papilar no invasivo
Tis	Carcinoma in situ: tumor plano
T1	Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial
T2	Tumor que invade la muscular
	T2a Tumor que invade superficialmente el músculo (mitad interna)
	T2b Tumor que invade profundamente el músculo (mitad externa)
T3	Tumor que invade tejidos perivesicales
	T3a Microscópicamente
	T3b Macroscópicamente (masa extravesical)
T4	Tumor que invade alguna de las siguientes estructuras : próstata, útero, vagina, pared pélvica, pared abdominal
	T4a Tumor que invade próstata, útero o vagina.
	T4b Tumor que invade pared pélvica o abdominal
N - Nódulos linfáticos	
NX	No pueden evaluarse los nódulos linfáticos regionales
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1	Metástasis en un ganglio de un diámetro máximo de ≤2 cm
N2	Metástasis en un solo ganglio de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero ≤5 cm; o en varios ganglios linfáticos, ninguno de ellos mayor de 5 cm
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 5 cm
M - Metástasis a distancia	
MX	No pueden evaluarse las metástasis a distancia
M0	No existen metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

En Diciembre de 1998 se publicó la clasificación de consenso de la OMS/ISUP (Sociedad Internacional de Uropatólogos) de las neoplasias uroteliales vesicales⁶, en un intento necesario por desarrollar una clasificación aceptable y efectiva que permitiera su uso común entre urólogos, patólogos y oncólogos, clasificación que comprendía no sólo las condiciones neoplásicas, sino también las lesiones preneoplásicas. Desde el punto de vista morfológico se identifican

Tabla 2. Grados de la OMS en 1973 y 2004

1973

Papiloma urotelial
 Grado 1: bien diferenciado
 Grado 2: moderadamente diferenciado
 Grado 3: pobremente diferenciado

2004

Papiloma urotelial
 Neoplasia Papilar Urotelial de Bajo Potencial de Malignidad (NPUBPM)
 Carcinoma papilar urotelial de bajo grado
 Carcinoma papilar urotelial de alto grado

dos categorías diagnósticas básicas según el patrón de crecimiento de las lesiones intrapiteliales: planas y papilares. Su comportamiento clínico se relaciona con el grado de alteraciones en la arquitectura y en la citología del urotelio⁷. La última clasificación de la OMS para los tumores uroteliales no invasivos es idéntica a la clasificación de la OMS/ISUP de 1998 y refleja la visión de un grupo de trabajo compuesto de uropatólogos que convinieron en la preparación de una Conferencia de Consenso realizada en Lyon, Francia en Diciembre de 2002 (Tabla 3)⁸. La nueva clasificación para el grado del tumor urotelial no músculo invasivo fue publicada por la OMS en 2004 (Tabla 2)⁹.

Tabla 3. Clasificación de la OMS (WHO 2004) y hallazgos histológicos de las lesiones papilares uroteliales (Álvarez Kindelán J et al./Actas Urol Esp. 2007;31(9):978-988.)

	Papiloma	PUNLMP	Cáncer papilar bajo grado	Cáncer papilar alto grado
Arquitectura				
Papilas	Delicada	Delicadas. Fusionadas raras	Fusionadas, ramificadas y delicadas	Fusionadas, ramificadas y delicadas
Organización celular	Idéntica a lo normal	Polaridad normal. Espesor celular, cohesivo	Orden aparente, mínimo apiñamiento, mínima falta polaridad. Cohesivo	Desorden fundamental pérdida polaridad. No cohesivo
Citología				
Tamaño nuclear	Idéntico al normal	Aumentados uniformemente	Aumentados con variaciones en tamaño	Aumentados con variaciones en tamaño
Superficie nuclear	Idéntico al normal	Aumentada, redonda-oval, uniforme	Redonda-oval. Finas variaciones en contorno	Pleomorfismo marcado
Cromatina	Fina	Fina	Variaciones leves dentro y entre células	Variaciones marcadas dentro y entre células Hiperchromasia
Nucleolos	Ausentes	Ausentes inaparentes	Normalmente inaparentes	Prominentes y múltiples
Mitosis	Ausentes	Raras, basales	Ocasionalmente cualquier nivel	Frecuentes a cualquier nivel
Células paraguas	Presentes uniformemente	Presentes	Normalmente presentes	Pueden estar ausentes

Si bien el estadio tumoral constituye el factor pronóstico independiente más importante en el cáncer de vejiga, existe una fuerte correlación entre el primero y el grado histológico. En función de este último, se puede establecer el pronóstico de las lesiones papilares uroteliales (Tabla 4)⁸.

Tabla 4. Pronóstico de las lesiones papilares uroteliales

(Álvarez Kindelán J et al./Actas Urol Esp. 2007;31(9):978-988.)

	Papiloma	Neoplasia bajo potencial maligno	Carcinoma bajo grado	Carcinoma alto grado
Recidiva	0-8%	27-47%	48-71%	55-85%
Progresión grado	2%	11%	7%	No aplicables
Progresión estadio	0%	0-4%	2-12%	15-40%
Supervivencia	100%	93-100%	82-96%	74-90%

1.3 FACTORES DE RIESGO

Existen factores causales conocidos desde principios del siglo pasado que asocian el tumor vesical a profesiones relacionadas a la industria del cuero, textil y papelería (manipulación de anilinas). Los derivados químicos que contienen el anillo bencénico que se encuentran en los colorantes, también se hallan en los gases de combustión de los derivados del petróleo (escapes de automotores) y productos de combustión del tabaco y del papel de los cigarrillos, siendo las nitrosaminas y la naftilamina los carcinógenos más destacados¹⁰. Ello explica que el hábito de fumar sea uno de los factores de riesgo más frecuentes en la aparición del cáncer de vejiga. El tabaco triplica el riesgo de desarrollar tumor vesical y conduce a una mayor mortalidad¹¹.

Los procesos irritativos crónicos vesicales como la cistitis crónica, más aún en presencia de litiasis intravesical; la cistitis rádica y una parasitosis que afecta la vejiga (endémica de Asia) como la esquistosomiasis, son considerados factores de riesgo para el desarrollo de tumor vesical específicamente la variedad histopatológica carcinoma escamoso.

1.4 DIAGNÓSTICO

1.4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La hematuria es el hallazgo más común de los tumores vesicales no músculo invasivos, aunque no existe relación entre el grado de hematuria y la extensión

tumoral, pudiendo presentarse como hematuria macroscópica o aparecer en un análisis rutinario de orina. Cualquier grado de hematuria obliga a descartar un tumor vesical, aunque existen otras patologías que pueden presentarla como la patología litiásica o las cistitis bacterianas. Los estudios de cribados poblacionales no están indicados para la hematuria, salvo en personas expuestas a carcinógenos ocupacionales y grandes fumadores ya que el valor predictivo positivo es muy bajo (0.5%) y no justifica un cribado poblacional masivo.

El aumento de la frecuencia miccional, disuria o urgencia podrían ser síntomas de CIS.

En presencia de hematuria, el examen físico debe incluir tacto rectal y palpación pélvica bimanual. El 85% de los pacientes con cáncer vesical presentan inicialmente tumores superficiales por lo que el examen físico juega un papel limitado salvo que exista otra patología coexistente.

1.4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Urografía Intravenosa

Mediante la urografía intravenosa (UIV) los tumores de gran tamaño pueden aparecer como defectos de repleción. También puede utilizarse para detectar defectos de repleción en el tracto urinario superior o hidronefrosis, los cuales pueden indicar la presencia de tumor ureteral. La necesidad de utilizar de manera rutinaria la UIV está ahora cuestionada por la baja incidencia de hallazgos significativos. La incidencia de tumores simultáneos en el tracto urinario superior es baja (1,8%), pero se incrementa un 7,5% en tumores localizados en el trigono. El riesgo de recidiva tumoral sobre el tracto urinario superior durante el seguimiento se incrementa en los tumores múltiples y de alto grado¹².

En muchos centros, el **Uro-TAC** se usa como una alternativa a la UIV convencional.

Ecografía Renovesical

La ecografía transabdominal permite caracterizar las masas renales, detectar hidronefrosis, y visualizar lesiones de la pared vesical. Combinado con la

radiografía simple abdominal, puede ser tan adecuado como la UIV en el enfoque diagnóstico de la hematuria.

Tomografía Computerizada (TC)

El estudio de extensión está reservado para los tumores vesicales infiltrantes o músculo invasivos. El TC abdominopélvico forma parte de la evaluación rutinaria de estos tumores para detectar metástasis ganglionares y a distancia. Su utilidad para detectar la extensión local está limitada por la inflamación existente en los tejidos perivesicales debido a resecciones previas pudiendo causar sobreestadificación. La mayor utilidad radica en la detección de metástasis ganglionares y posibles metástasis hepáticas.

La realización rutinaria de Gammagrafía Ósea previa a cistectomía en tumores músculo invasivos está indicada solamente cuando existe una elevación de la fosfatasa alcalina o dolor óseo. Además, se recomienda en este grupo de pacientes la realización de radiografía de tórax y pruebas de función hepática.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Para una estadificación local óptima en los pacientes que son considerados buenos candidatos para tratamientos radicales, se recomiendan estudios dinámicos rápidos de RM con contraste o estudios de TCMD con contraste (Grado de recomendación: B)¹³.

1.4.3 CITOLOGÍA URINARIA

El examen de orina tras micción o muestra urinaria de células tumorales exfoliadas obtenidas tras lavado vesical, muestra una alta sensibilidad para tumores de alto grado, pero baja sensibilidad en tumores de bajo grado. Por tanto será útil cuando se sospeche la presencia de CIS o tumor de alto grado; sin embargo, si el resultado de la citología es negativa no podemos excluir la presencia de tumor de bajo grado. La positividad de una citología puede indicar la presencia de tumor urotelial en cualquier segmento del tracto urinario. La interpretación de la citología es observador dependiente¹⁴. La interpretación puede alterarse en caso de una escasa muestra celular, infección del tracto urinario, litiasis, o tras instilaciones vesicales. En manos experimentadas la

especificidad sobrepasa el 90%. La citología debe interpretarse con orina fresca y con una adecuada fijación.

1.4.4 TESTS MOLECULARES DE ORINA

Disponemos actualmente de diferentes tests para la detección de marcadores solubles o celulares en orina¹⁵. Muchos de estos test tienen una mejor sensibilidad para detectar cáncer vesical que la citología, pero con una especificidad variable según el test. Permanece sin aclarar cuál de estos test nos ofrece una información adicional que nos sea útil para la detección y el manejo del tumor de vejiga no músculo invasivo. Por otro lado, debemos considerar el coste adicional de los mismos.

1.4.5 CISTOSCOPIA

El diagnóstico del tumor vesical depende en último término del examen bajo cistoscopia¹⁶ y la evaluación histológica del tejido resecado. En general, la cistoscopia es realizada primero en las consultas, mediante instrumentos flexibles. Estos proporcionan una calidad de visión equivalente a las de cistoscopios rígidos pero son notablemente mejor tolerados sólo con la utilización de anestesia local¹⁷. Si el tumor vesical ha sido visualizado previamente en estudios de imagen, el diagnóstico endoscópico puede ser omitido. Es necesaria una descripción cuidadosa de los hallazgos. Esta debe incluir la localización, tamaño, número, y la apariencia (papilar o sólido) de los tumores así como anormalidades de la mucosa.

Se recomienda una distensión gradual de la cavidad vesical que permita diferenciar correctamente las lesiones patológicas de simples pliegues de la mucosa. En contraposición, se debería evitar la sobredistensión vesical, ya que puede ocultar lesiones planas como el CIS.

La palpación bimanual debería realizarse al momento de la cistoscopia en la consulta o bien inmediatamente antes de la resección transuretral (RTU) en quirófano.

1.4.6 RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU)

El fin de la RTU en los tumores Ta/T1 es realizar un correcto diagnóstico y eliminar todas las lesiones visibles. Los tumores pequeños (menores de 1cm)

pueden resecarse en bloque, y la muestra debería tener la porción inferior de la pared vesical. Algunos expertos consideran que una resección profunda no es necesaria en lesiones pequeñas, con apariencia de bajo grado e historia previa de tumores TaG1. Los tumores grandes deberían ser resecados separadamente en fracciones, las cuales deberían incluir la parte exofítica del tumor, la parte inferior de la pared vesical con el músculo detrusor, y los bordes del área resecada. Las muestras de las diferentes fracciones deberían ser remitidas al patólogo en frascos separados y referenciados. La cauterización debería ser evitada en la medida de lo posible durante la resección para evitar la destrucción de los tejidos. El informe patológico debería especificar el grado de la lesión, y la profundidad de la invasión tumoral en la pared vesical e informar si la lámina propia y el músculo están presentes en la muestra. Una RTU completa y correcta es esencial para el pronóstico del paciente¹⁸.

1.4.7 BIOPSIA VESICAL Y DE LA URETRA PROSTÁTICA

Los tumores vesicales suelen ser multifocales. Por otra parte los tumores Ta/T1 pueden asociarse a CIS o displasia. Estas lesiones pueden presentarse como lesiones aterciopeladas, áreas eritematosas indistinguibles de lesiones inflamatorias o pueden no ser visibles. Las biopsias de la mucosa de apariencia normal en pacientes con tumores Ta/T1, llamadas biopsias aleatorias o biopsias selectivas de la mucosa, no están recomendadas de manera rutinaria. La probabilidad de detectar CIS en los tumores de bajo riesgo es extremadamente baja (por debajo del 2%), y la elección de una terapia adyuvante intravesical no influye por los resultados de la biopsia¹⁹. La biopsia con pinza fría de la mucosa con apariencia normal debería realizarse cuando la citología es positiva o cuando un tumor exofítico es de apariencia no papilar. Cuando aparecen áreas anormales de urotelio se recomienda tomar biopsias con pinza fría o biopsias con resector. El material obtenido en las biopsias aleatorias o bien directamente debería ser enviado para la valoración por el patólogo en frascos separados.

En varones con tumores Ta/T1, se ha descrito la afectación de la uretra prostática y los ductus prostáticos. Aunque el riesgo exacto no es conocido, pareciera ser mayor en los tumores que se localizan en el trigono o en el cuello

vesical, en presencia de CIS, y en la multiplicidad tumoral. En estos casos y cuando la citología es positiva sin evidencia de tumor vesical o cuando son visibles anormalidades en la uretra prostática, debemos considerar realizarla.

1.4.8 CISTOSCOPIA FLUORESCENTE

El uso de luz blanca nos puede llevar a perder lesiones que están presentes pero no visibles. La cistoscopia fluorescente se realiza usando una luz ultravioleta tras la instilación de un fotosensibilizador o su precursor, generalmente ácido 5 aminolevulínico (5-ALA) o hexalaminolevulinato (HAL). Se ha comprobado que la biopsia y resección guiada por fluorescencia es más sensible que los procedimientos habituales en la detección de tumores malignos, particularmente tipo CIS²⁰.

Sin embargo puede haber falsos positivos, en procesos inflamatorios, RTU reciente o por instilaciones vesicales.

El beneficio de la RTU guiada por fluorescencia para la supervivencia libre de recidiva se ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados, pero su valor definitivo en la mejora de los resultados de progresión o supervivencia de los pacientes aun no se ha demostrado. Debemos considerar el coste adicional del equipamiento necesario.

1.4.9 SEGUNDA RESECCIÓN

Se ha demostrado que existe un riesgo significativo de tumor residual tras la RTU de los tumores Ta/T1. Por otra parte los tumores pueden ser infradiagnosticados en la resección inicial. Debemos considerar una segunda RTU si existe la sospecha de una primera resección incompleta, cuando se trata de tumores múltiples o de gran tamaño o cuando el patólogo no informa de la presencia de tejido muscular en la muestra. Además, deberá realizarse cuando en la resección inicial aparece un tumor no músculo invasivo de alto grado o T1.

Se ha demostrado que una segunda RTU puede aumentar la supervivencia libre de recidiva y progresión. Muchos autores recomiendan esta resección a las 2-6 semanas de la primera RTU. Esta resección deberá incluir la localización del tumor primario. En la Tabla 5³² se encuentra el resumen de las recomendaciones para el diagnóstico de cáncer de vejiga no músculo-invasivo.

Tabla 5. Recomendaciones para el diagnóstico de los tumores de vejiga no músculo invasivos

(M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou. EAU Guidelines on TaT1 Non-muscle invasive Bladder Cancer, 2009.)

-
- Ecografía renal y vesical, urografía intravenosa (UIV) o uroTAC en determinados casos (tumores localizados en el trigono) (grado de recomendación: B).
 - Cistoscopia con descripción del tumor (localización, tamaño, número y apariencia) y anomalías en la mucosa.
 - Citología urinaria.
 - Resección transuretral (RTU) en un fragmento para tumores pequeños (menores de 1 cm). El fragmento debe incluir la porción inferior de la pared vesical (grado de recomendación: B).
 - RTU en fracciones (incluido el tejido muscular) para tumores grandes (grado de recomendación: B).
 - Biopsias de urotelio de apariencia anormal, biopsias de mucosa de apariencia normal cuando la citología sea positiva o cuando el tumor exofítico sea de apariencia no papilar (grado de recomendación: C).
 - Biopsia de la uretra prostática en el caso de tumores del cuello vesical, cuando se sospeche o esté presente CIS, en el caso de citología positiva sin evidenciar tumor en la vejiga o cuando existen anomalías visibles a nivel de la uretra prostática. Si no se ha realizado durante la resección inicial, puede llevarse a cabo durante la segunda resección. La biopsia debe tomarse usando el asa del resector en el área precolicular (grado de recomendación: C).
 - Si disponemos de material, biopsia guiada por fluorescencia cuando se sospeche de CIS en vejiga (por ejemplo citología positiva, tumor recurrente con una historia previa de tumor de alto grado) (grado de recomendación: C).
 - Una segunda resección a las 2-6 semanas tras la resección inicial cuando esta ha sido incompleta o cuando se diagnostica un T1 o alto grado (grado de recomendación: B).
 - El informe patológico debe especificar el grado, la profundidad de la invasión tumoral, y si existe lámina propia o muscular en la muestra (grado de recomendación: C).
-

1.5 TRATAMIENTO

En los tumores TaT1 el tratamiento debe ir encaminado a disminuir la recurrencia y progresión a tumores músculo invasivos. El tratamiento depende fundamentalmente de la RTU y el riesgo de progresión es bajo. No obstante en caso de tumores T1G3 el tumor progresa hasta en el 50% de los casos.

La predicción de recidiva y progresión se puede calcular en base a sistemas de puntuación y tablas de riesgo²¹ que se basan fundamentalmente en los 6 factores clínicos y patológicos más significativos: 1) número de tumores; 2) tamaño del tumor; 3) tasa de recidiva previa; 4) categoría T; 5) presencia concomitante de CIS y 6) grado tumoral.

Dada la frecuente recurrencia de los tumores TaT1, se debe considerar una terapia adyuvante en todos los pacientes. Se ha demostrado en estudios aleatorizados, que la instilación inmediata de quimioterapia (Epirrubicina, Doxorrubicina o Mitomicina C) dentro de las 24 horas posteriores a la RTU disminuye el porcentaje de recidiva en un 12% y el riesgo de recidiva en un 39%, mostrando un beneficio tanto para tumores únicos como múltiples.

La necesidad de continuar una terapia adyuvante dependerá de los factores pronósticos del paciente. En pacientes con un bajo riesgo de recidiva, una instilación única e inmediata puede considerarse como suficiente. Para otros pacientes, sin embargo, es un tratamiento incompleto y la probabilidad de recidiva y/o progresión es considerable.

La inmunoterapia con BCG disminuye también el riesgo de recurrencia, pero además previene, o al menos retrasa, el riesgo de progresión tumoral sobre todo en tumores de alto grado. Se utiliza en diversos regímenes de inducción y mantenimiento³².

La cistectomía radical es el tratamiento de elección para tumores músculo invasivos (T2-T4a, N0-NX, M0). Sin embargo, muchos expertos consideran que es razonable proponer una cistectomía inmediata a aquellos pacientes en los que existe un riesgo elevado de progresión: múltiples recidivas de tumores de alto grado, T1G3 y CIS resistentes a BCG y también tumores papilares extensos que no pueden controlarse con medidas conservadoras. La cistectomía de rescate se reserva para pacientes que no responden o recurren de forma agresiva después de tratamientos conservadores.

2. TUMOR DEL TRACTO URINARIO SUPERIOR

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores de pelvis renal son poco frecuentes y representan el 5-10% de los tumores renales y el 5% de los tumores uroteliales. Los tumores ureterales son todavía menos frecuentes (1%), asentando el 70% de ellos a nivel de uréter distal. El tumor de tracto urinario superior (TUS) raramente aparece antes de los 40 años, siendo más común diagnosticarlo alrededor de los 65 años. Es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres, y como en el tumor vesical, son más comunes en la etnia caucásica que en la negra.

Las familias afectadas por la *nefropatía endémica de los Balcanes* tienen una incidencia de 100 a 200 veces mayor que la población general²². En estos casos, los tumores suelen ser múltiples, bilaterales y de bajo grado.

2.2 FACTORES DE RIESGO

Se han relacionado los mismos factores de riesgo que para el tumor vesical, siendo el más importante el tabaco. Se ha visto que éste aumenta 3 veces el riesgo a desarrollar un tumor de tracto urinario superior. Este riesgo es mayor en tumores de localización ureteral comparado con los de pelvis renal. Además se han descrito como factores de riesgo el abuso de analgésicos, factores ocupacionales, el tratamiento con ciclofosfamida, consumo de café, infecciones crónicas y la enfermedad litiásica.

Se cifra en un 2-4% la incidencia de tumor TUS en pacientes con tumor vesical, aunque esta cifra varía según se trate de una serie global o en un grupo de alto riesgo (tumor múltiple, recidivante, etc.). Existe un 72% de grado similar del tumor TUS con el vesical previo. De un 35 a un 75% de los pacientes con tumor TUS presenta tumor vesical en algún momento de su evolución.

La multiplicidad de los tumores uroteliales a nivel ipsilateral oscila entre el 27 – 36%, siendo la incidencia de tumores bilaterales relativamente baja (2-8%)²³.

2.3 CLASIFICACIÓN

La clasificación se basa en la TNM de la UICC de 2002²⁴:

T: primary tumour.
 TX: primary tumour cannot be assessed.
 T0: no evidence of primary tumour.
 Ta: noninvasive papillary carcinoma.
 Tis: carcinoma in situ.
 T1: tumour invades subepithelial connective tissue.
 T2: tumour invades muscularis.
 T3: (renal pelvis) tumour invades beyond muscularis into peripelvic fat or renal parenchyma;
 (ureter) tumour invades beyond muscularis into periureteric fat.
 T4: tumour invades adjacent organs or through the kidney into perinephric fat.
 N: regional lymph nodes.
 NX: regional lymph nodes cannot be assessed.
 N0: no regional lymph node metastasis.
 N1: metastasis in a single lymph node 2 cm or less in greatest dimension.
 N2: metastasis in a single lymph node (more than 2 cm but not more than 5 cm) in greatest dimension, or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension.
 N3: metastasis in lymph node more than 5 cm in greatest dimension.
 M: distant metastasis.
 MX: distant metastasis cannot be assessed.
 M0: no distant metastasis.
 M1: distant metastasis.
 G: histopathological grading.
 GX: grade of differentiation cannot be assessed.
 G1: well differentiated.
 G2: moderately differentiated.
 G3–4: poorly differentiated/undifferentiated.

Tabla 6. Clasificación TNM de la UICC 2002

2.4 DIAGNÓSTICO

2.4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La hematuria macroscópica es la forma de presentación en un 75% de los casos y el dolor lumbar en un 30%. Un 10-25% son asintomáticos.

2.4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Urografía Intravenosa

Es una exploración básica para el diagnóstico del tumor TUS y para valorar el estado de la vía urinaria contralateral.

Entre un 50 y 75% de los tumores TUS se diagnostica por defectos de repleción a la administración de contraste yodado, obligando a establecer el diagnóstico diferencial con los siguientes: superposición de aire, cruce vascular, coágulo, litiasis radiolúcida, papila ectópica, *fungus ball*.

Ureteropielografía retrógrada

Permite visualizar mejor la vía urinaria y obtener muestras para citología o bien por salida libre, por lavado o por cepillado. Se aconseja utilizar contraste diluido para mejorar la imagen y que éste no sea iónico para no alterar la calidad de las células obtenidas.

Resulta típico el *signo de la copa invertida*, dilatación del uréter por debajo del tumor (no así en presencia de litiasis) y el *signo de Bergman* al enrollarse el catéter ureteral en la dilatación subyacente al tumor.

Ecografía

Resulta útil para diferenciar el tumor TUS de la litiasis úrica en los defectos de repleción piélicos obtenidos por urografía. En un sistema colector dilatado, a veces se puede diagnosticar si se aprecia el tumor de vías como excreción intraluminal. La forma más frecuente es el efecto masa central con separación de los ecos del seno renal.

En los casos localmente avanzados, se puede apreciar una menor

ecogenicidad del parénquima.

Se debería realizar ecografía hepática simultáneamente para estudio de extensión.

Tomografía Computerizada (TC)

Constituye el mejor método de estadificación clínica para los tumores TUS. Detecta invasión extraluminal y la relación con las estructuras vecinas. Se debería realizar en aquellos casos donde exista una anulación funcional total o parcial, tumores de gran tamaño (mayores a 2 cm) y tumores de aspecto infiltrante por otras exploraciones. Además resulta de utilidad en el diagnóstico diferencial con litiasis radiotransparentes.

En la mayoría de los casos el tumor TUS se presenta como un defecto de repleción a nivel de la pelvis renal; también puede presentar invasión del parénquima renal, hidronefrosis o efecto de masa. A nivel ureteral se presenta predominantemente con hidronefrosis; además, puede observarse defecto de repleción y reacción periureteral.

Resonancia Magnética Nuclear

No ofrece hasta la fecha ventajas sobre la TC.

2.4.3 CISTOSCOPIA

Dada la elevada incidencia que existe entre el tumor TUS y el tumor vesical asociado, se debería realizar cistoscopia a todos los pacientes para despistaje de tumor vesical concomitante.

2.4.4 URETERORRENOSCOPIA

Resulta de utilidad para el diagnóstico de las imágenes dudosas a pesar de las demás exploraciones y para el tratamiento de los tumores ureterales. Permite realizar biopsias múltiples del uréter. Puede ser la primera y única maniobra terapéutica en los tumores únicos de uréter o pelvis renal accesibles mediante esta técnica.

2.4.5 CITOLOGÍA – PAPANICOLAOU URETERAL

La citología urinaria por micción en ausencia de tumor vesical y/o el lavado ureteral selectivo para citología son de utilidad para el diagnóstico y gradación tumoral. La especificidad de la citología urinaria es del 90% pero presenta una sensibilidad baja (50%) y está relacionada con el grado tumoral²⁵.

Dada la dificultad para obtener adecuadas muestras de biopsia de lesiones del tracto urinario superior, la citología ureteral selectiva resulta práctica. Constituye el único método para detectar CIS en el TUS. Existen diferentes técnicas para obtener muestras adecuadas: citología urinaria por micción o barbotaje, cateterismo ureteral selectivo con lavado o cepillado²⁶. Por esta última técnica, se han reportado una especificidad y sensibilidad de hasta un 80-90%. Un resultado que muestre células atípicas tiene un valor predictivo positivo del 75%.

Dado el escaso número de series publicadas en esta materia, aún se desconoce si estas técnicas podrían llegar a estandarizarse.

2.5 TRATAMIENTO

La nefroureterectomía es aun considerada el tratamiento radical de elección para tumores TUS dada la elevada recurrencia en el remanente distal (16-58%), la multicentricidad en el lado ipsilateral (15-44%) y la baja incidencia de bilateralidad (2-5%).

La supervivencia en tumores TUS depende fundamentalmente del estadio y el grado tumoral.

El tratamiento conservador puede tener resultados comparables con la cirugía radical en casos seleccionados. La cirugía conservadora se lleva a cabo principalmente en tumores de tercio distal ureteral, aun en casos de tumores invasivos.

El adelanto tecnológico y a nivel de técnicas endourológicas ha resultado alentador en el manejo de los tumores TUS, tanto a través de abordajes ureteroscópicos como percutáneos²⁷. Las técnicas intraluminales sólo pueden realizarse en tumores de bajo estadio y grado.

Respecto a la quimioterapia e inmunoterapia local, existen numerosas publicaciones que las avalan, indicando su reproducibilidad, toxicidad aceptable y eficacia. La BCG puede llegar al TUS a través de nefrostomías, catéteres ureterales y/o por reflujo vesicoureteral a través de catéteres Doble J.

El rol de la radioterapia se encuentra aun escasamente definido, pero podría ser beneficioso para el control local de la enfermedad en casos de lesiones de alto grado y estadio, sin mejorar la supervivencia²⁸.

Los esquemas quimioterapéuticos son similares a los utilizados en el tumor vesical y están indicados en casos de enfermedad sistémica. La eficacia como tratamiento adyuvante en enfermedad localmente avanzada debe ser aun probada por estudios randomizados, prospectivos y multicéntricos.

III. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

En 1945, Papanicolaou y Marshall²⁹ 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 urinaria ha llegado a constituir el método de elección para la detección precoz y seguimiento del carcinoma urotelial³⁰ aunque su verdadero valor ha sido objeto de controversias con diferentes resultados en cuanto a su especificidad y sensibilidad³¹.

Además, la citología urinaria constituye un método inocuo y no invasivo para evaluar pacientes con hematuria microscópica, síntomas miccionales irritativos y como prueba de cribaje en poblaciones de alto riesgo expuestas a carcinógenos conocidos.

La citología urinaria y la cistoscopia son herramientas fundamentales en el diagnóstico y seguimiento del tumor vesical³².

La presencia de citología urinaria positiva frente a una cistoscopia negativa obliga a estudiar la mucosa vesical, la uretra prostática (UP) y el tracto urinario superior (TUS).

La citología urinaria junto a la cistoscopia continúa siendo el *gold standard* en el diagnóstico y seguimiento del tumor vesical. Se ha demostrado ampliamente en la literatura científica su alta especificidad en muestras positivas.

Planz et al.³³ reportaron una sensibilidad del 38% y una especificidad del 98,3% tras revisar 3388 muestras de 495 pacientes. Similares resultados se han encontrado en otras series³⁴. Se conoce que la sensibilidad de la citología urinaria aumenta de forma directa al grado y estadio del tumor vesical. Por consiguiente, la citología urinaria resulta poco sensible para tumores de bajo grado. Sin embargo, esto resulta despreciable si consideramos las pocas consecuencias que conlleva un retraso en el diagnóstico de tumores de bajo

grado. La citología urinaria es particularmente importante en la detección de CIS, ya que puede ser omitido durante una cistoscopia sin evidencia de tumor macroscópico exofítico³⁵. Nabi et al.³⁶ analizaron 102 pacientes con citología urinaria positiva o sospechosa sin evidencia de tumor macroscópico en su evaluación inicial, incluyendo cistoscopia y pruebas de imagen. Tras un seguimiento de 24 meses, 40,2% de estos pacientes fueron diagnosticados de carcinoma urotelial, predominantemente tumor vesical, con una media de diagnóstico de 5,6 meses. Por lo tanto, los pacientes con muestras citológicas de orina claramente positivas, que no se acompañan de tumor urotelial macroscópico al momento del diagnóstico, deberían seguir estudiándose, ya que existe la probabilidad de detectar evolutivamente un carcinoma urotelial vesical o de vías urinarias altas.

Desde el punto de vista anatomopatológico, se sabe que el diagnóstico de citología urinaria positiva es altamente predictivo de carcinoma de células transicionales, aun en presencia de cistoscopia normal³⁷. Las células malignas pueden aparecer en la orina antes de detectarse una lesión exofítica identificable por cistoscopia u otras pruebas diagnósticas por imagen³⁸. Una de las variables que afecta la sensibilidad de la citología urinaria es el tipo de muestra analizada. Se puede recoger orina por micción, pero el espécimen suele ser hipocelular con gran degeneración. Además pueden contener detritus celulares o contaminación vaginal en el caso de mujeres. La sensibilidad aumenta notablemente cuando la muestra se obtiene por lavado vesical o barbotaje, conteniendo las mismas mayor densidad celular y menor contaminación³⁹. La desventaja radica en la invasividad del procedimiento.

Las células malignas identificadas en la muestra pueden provenir tanto de lesiones de bajo o alto grado. Estas últimas se pueden correlacionar con algunas lesiones de grado II, todas las de grado III y además CIS. Como se mencionó anteriormente, la citología urinaria posee una excelente rentabilidad para lesiones de alto grado y esa es la razón principal de su continua utilización como método de cribaje y seguimiento. En estos casos, la sensibilidad llega al 90% y la especificidad alcanza el 98%. Las características citomorfológicas están bien caracterizadas y conducen a clasificaciones como “positivo” o

“sospechoso” para células malignas. Las células tumorales son más grandes que las normales, con mayor relación núcleo-citoplasma. El pleomorfismo es evidente, presentando membranas irregulares y nucleolos prominentes. Además suelen presentar hiper cromasia, distribución irregular de la cromatina y frecuentes imágenes mitóticas³⁸. Las células tumorales pueden aparecer aisladas o en pequeños racimos (Figuras 1 y 2)⁴⁰.

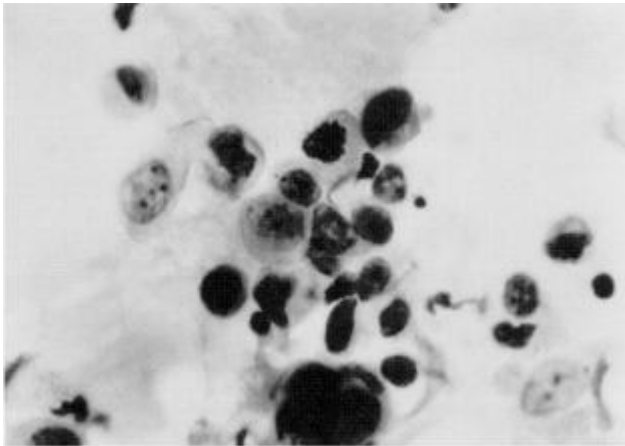


Figura 1. Células uroteliales malignas de alto grado. Se observa la notable hiper cromasia, pleomorfismo y alguna imagen mitótica.

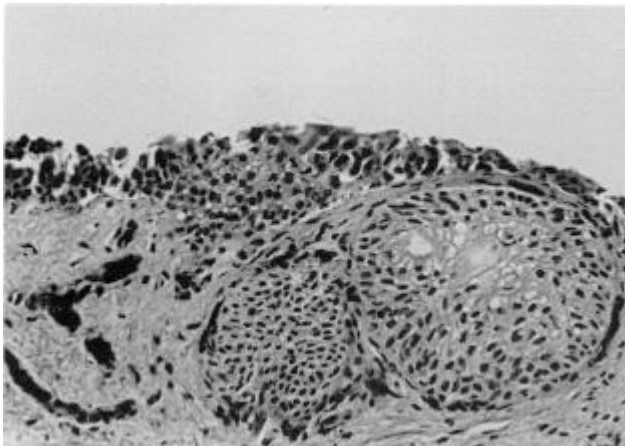


Figura 2. Carcinoma in situ. Se observa una lesión plana de células pleomórficas hiper cromáticas con relación núcleo-citoplasma aumentada.

Probablemente, la mayor limitación a la sensibilidad de la citología urinaria radica en la destreza del patólogo. Sin embargo, se han realizado esfuerzos para desarrollar técnicas complementarias para mejorarla. Se han probado numerosos métodos tanto moleculares como genéticos, pero sólo algunos de los que se enumeran a continuación han presentado resultados prometedores.

Citometría de flujo

La aneuploidía es la principal característica de las células tumorales de alto grado y del CIS. Dado que la mayoría de los tumores de bajo grado son diploides, la evaluación de la aneuploidía resulta de utilidad en el cribado de lesiones bien diferenciadas. Aunque Badalament et al.³⁹ inicialmente reportaron una precisión del 83% con citometría de flujo, estudios posteriores demostraron una sensibilidad del 45% y una especificidad del 87% cuando la aneuploidía es considerada anormal. La combinación de citología urinaria por barbotaje constituye un método más fiable que la citometría de flujo y mejor predictor de recurrencia del carcinoma urotelial⁴¹.

Antígeno Lewis X

La aplicación de inmunocitoquímica a las muestras de orina, utilizando diferentes anticuerpos monoclonales contra los antígenos tumorales aumenta de forma significativa la sensibilidad de la citología urinaria⁴². Se han identificado numerosos que se expresan comúnmente en el urotelio neoplásico pero no en el urotelio normal. Sin embargo todos ellos resultan poco específicos. El ejemplo típico es el antígeno Lewis X, relacionado a los antígenos del grupo sanguíneo ABO. Se encuentra ausente en el urotelio normal y puede ser demostrado con inmunohistoquímica en un 85 – 89% de los casos de carcinoma de células transicionales, independientemente del grado. La desventaja fundamental radica en la elevada tasa de falsos positivos⁴³.

p53

El gen supresor p53 se encuentra alterado en la mayoría de las neoplasias del ser humano, y generalmente se asocia a tumores agresivos. Se pueden detectar alteraciones del p53 en aproximadamente un 60% de los carcinomas de células transicionales, particularmente en tumores de alto grado y estadio. Estas alteraciones se han demostrado en muestras de orina, ocasionalmente previo a la identificación histológica o tumoral macroscópica⁴⁴.

Sin embargo, dado que las mutaciones en el gen p53 no se limitan a un único codón pudiendo afectar a diferentes sitios del mismo gen, resulta poco práctico para como método de cribado por la alta tasa de falsos positivos detectada.

La sobreexpresión del p53 detectado por análisis inmunohistoquímico es considerado un factor pronóstico independiente para el carcinoma de células transicionales y predictivo de agresividad tumoral.

Marcadores moleculares

Si bien la utilización de estos marcadores no se ha determinado de forma precisa para el diagnóstico del tumor vesical, numerosos tests ya han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). Dentro de éstos se incluyen: *Bladder Tumor Antigen* (BTA) test; BTA stat test (Polymedco Inc., Redmond, WA); *Nuclear Matrix Protein 22* (NMP-22) test (Matritech, Newton, MA), y el *UroVysion* test (Abbott Molecular/Abbott Laboratories Inc., Des Plaines, IL). Además, existen otros novedosos métodos como el *AuraTek FDP* (PerImmune, Rockville, MD) y la *Telomerasa*.

El test **BTA** se utiliza junto a la cistoscopia para detectar recurrencia tumoral vesical. Comparado con los demás marcadores, se observó que este método posee sensibilidad mucho mayor para tumores de alto grado (74%) que para tumores de bajo grado (25%). Su especificidad es del 76,7%⁴⁵.

El test **NMP-22** detecta proteínas nucleares mitóticas. Posee una especificidad global del 85,7%. La sensibilidad global es notablemente superior a la conseguida por la citología urinaria⁴⁶.

El test **UroVysion** actúa por un sistema de hibridización fluorescente in situ y conjuntamente a la cistoscopia aumenta la sensibilidad global hasta en un 72,2%⁴⁷.

El test **AuraTek** mide cualitativamente los productos de degradación del fibrinógeno. La sensibilidad global es del 48-68%. La sensibilidad se ve menos afectada por el estadio y el grado en comparación con la citología urinaria. La especificidad es del 80%. El test puede tener una alta tasa de falsos positivos en pacientes con hematuria macroscópica y puede ser no ser concluyente en casos de cáncer de próstata.

La **Telomerasa** es una transcriptasa inversa que reconstituye los telómeros cromosómicos tras el ciclo celular. Las células malignas pueden volverse inmortales si se produce una desregulación en el ciclo de esta enzima.

Se ha demostrado la actividad de la Telomerasa en hasta un 91% de muestras de orina de pacientes con tumor vesical. No obstante, hasta un 23% de pacientes no afectados de tumor vesical también expresan actividad de la Telomerasa. A pesar de la tasa de falsos positivos, posee una alta sensibilidad (70%) y una elevadísima especificidad (99%).

No existen dudas que tanto estos métodos diagnósticos como otros aún en investigación, pueden ser ventajosos frente a la citología urinaria convencional. Su utilización de forma masiva y protocolizada se determinará en un futuro mediante la validación de estudios prospectivos y multicéntricos más extensos.

IV. HIPÓTESIS

En la actualidad, la citología urinaria constituye junto a la cistoscopia el método no invasivo más utilizado para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma urotelial. Sin embargo, aunque posee una elevada sensibilidad para detectar CIS y tumores no músculo invasivos de alto grado, dicha sensibilidad es baja globalmente, pudiendo existir falsos positivos en contexto de litiasis urinaria, infecciones, sondaje vesical e infecciones locales o sistémicas, y es en gran medida patólogo dependiente.

Además, por el momento los nuevos métodos moleculares y/o genéticos no invasivos, no han mostrado ser superiores en especificidad a la citología urinaria y cistoscopia cuando son utilizados de forma aislada y rutinaria³³.

La presencia de citología urinaria positiva en ausencia de tumor vesical macroscópico tras el examen cistoscópico y pruebas de imagen de rutina, podría explicarse por la presencia de lesiones tumorales planas de alto grado (CIS) en algún nivel del tracto urinario, ya sea inferior o superior.

Resulta imprescindible, por tanto, conocer de forma precisa la existencia de enfermedad tumoral vesical y/o de tracto urinario superior, en los casos en que la citología urinaria es positiva y el resto de pruebas diagnósticas de imagen negativas, a fin de poder realizar el diagnóstico y tratamiento más adecuado.

V. OBJETIVO

El objetivo de nuestro trabajo es determinar la utilidad de la biopsia vesical múltiple y la citología ureteral selectiva, en los casos de citología urinaria positiva frente al hallazgo de cistoscopia negativa y pruebas de imagen del tracto urinario superior sin evidencia de tumor macroscópico.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se realizó un estudio retrospectivo de 70 pacientes de la Fundació Puigvert que presentaron en el período comprendido entre 1995 y 2008, durante la evolución de su enfermedad, citología urinaria positiva en ausencia de tumor urotelial macroscópico estudiado tanto por cistoscopia como por pruebas de imagen del tracto urinario superior (Ecografía Renovesical y/o Urografía Intravenosa). En nuestro centro se realiza bajo protocolo Biopsia Múltiple Normatizada vesical y PAP ureteral bilateral a los pacientes que cumplen con ese criterio.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes a los cuales no fue posible realizar un seguimiento correcto, con historias clínicas incompletas y casos de citología urinaria positiva en presencia de tumor urotelial macroscópico.

2. MÉTODO

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio y se recogieron los datos según un protocolo establecido previamente (base de datos de tumor urotelial de la Fundació Puigvert) que incluía las siguientes variables:

- Sexo
- Fecha de nacimiento
- Antecedente de tabaquismo
- Fecha de la citología urinaria positiva
- Antecedentes de tumor vesical previo
- Fecha, grado, estadio y tratamiento del tumor vesical inicial
- Fecha, grado, estadio y tratamiento de las recidivas tumorales vesicales
- Asociación a CIS
- Tratamiento con inmunoterapia y droga administrada
- Tratamiento con quimioterapia y droga administrada
- Fecha y resultados de la biopsia vesical múltiple y del PAP ureteral bilateral
- Fecha, grado, estadio y tratamiento del tumor de tracto urinario superior

- Tiempo de seguimiento
- Edad al momento del diagnóstico
- Fecha del último control en nuestro centro
- Evolución final

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron almacenados en una base de datos y procesados mediante el programa SPSS versión 15.0 de aplicaciones estadísticas.

3.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En primer lugar se analizaron las variables clínicas, observando la frecuencia de su distribución y sus porcentajes, tanto válido como acumulativo. Se estudiaron las siguientes variables:

- Sexo
- Edad media al momento del diagnóstico
- Antecedente de tabaquismo
- Antecedente de tumor vesical previo al hallazgo de citología urinaria positiva
- Características del tumor vesical inicial
- Tratamiento complementario
- Diagnóstico de CIS en la biopsia vesical múltiple (BMN) a nivel global
- Resultados del PAP ureteral selectivo bilateral a nivel global

3.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Para el análisis de los datos, aplicamos las siguientes pruebas estadísticas:

- Comparación de medias, aplicando T de Student para datos cuantitativos.
- Tablas de contingencia (2X2), con aplicación de Chi-cuadrado para establecer asociaciones significativas.
- Se estableció la significación estadística cuando p fue menor de 0,05 con intervalo de confianza del 95%.

Las asociaciones analizadas fueron:

- Asociación entre la aparición de tumor de TUS y el antecedente de tumor vesical previo
- Asociación entre CIS y el antecedente de tumor vesical previo
- Asociación entre el antecedente de tabaquismo y el diagnóstico de CIS en la BMN
- Asociación entre el grado tumoral y el diagnóstico de CIS en la BMN
- Asociación entre CIS y el resultado del PAP ureteral selectivo bilateral
- Asociación entre el PAP ureteral selectivo bilateral y el antecedente de tumor vesical previo al hallazgo de citología urinaria positiva

VII. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES

De los 70 pacientes estudiados, 63 (90%) fueron varones, con una media de edad al momento del diagnóstico de 70,5 +/- 10 años. Cuarenta y tres pacientes (61,4%) tenían el antecedente de tabaquismo. Cincuenta y un pacientes (72,9%) tenían antecedentes de tumor vesical previo al hallazgo de citología urinaria positiva (Tabla I).

TABLA I. CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES		
SEXO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VARÓN	63	90
MUJER	7	10
TOTAL	70	100
EDAD (AÑOS)		
MEDIA	70,5	
MEDIANA	72,4	
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	10	
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SÍ	43	61,4
NO	27	38,6
TOTAL	70	100
ANTECEDENTE DE TUMOR VESICAL PREVIO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SÍ	51	72,9
NO	18	25,7
PERDIDOS	1	1,4
TOTAL	70	100

2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR VESICAL INICIAL

Se observó que 51 pacientes (72,9%) tenían antecedentes de tumor vesical previo al hallazgo de citología urinaria positiva. Dentro de este grupo, se analizaron las características del tumor vesical inicial. Cincuenta y un pacientes (100%) se diagnosticaron de carcinoma de células transicionales.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR VESICAL INICIAL		
NUMERO DE TUMORES		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
UNO	33	64,7
DOS	5	9,8
TRES	3	5,9
MÚLTIPLE	8	15,7
NO CONSTA	2	3,9
TOTAL	51	100
ESTADIO TUMORAL		
Ta	19	37,3
T1	22	43,1
T2	4	7,8
CIS	4	7,8
Tx	1	2
NO CONSTA	1	2
TOTAL	51	100
GRADO TUMORAL (OMS 1973)		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
GI	3	5,9
GII	25	49
GIII	23	45,1
TOTAL	51	100
GRADO TUMORAL (OMS 2004)		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PAPILOMA	0	0
NBPM	0	0
BAJO GRADO	6	11,8
ALTO GRADO	27	52,9
NO ESPECIFICADO	18	35,3
TOTAL	51	100

Aproximadamente el 82% de los tumores vesicales iniciales fueron estadificados como Ta/T1. La mayoría (64,7%) presentaron tumores únicos; 25 (49%) de grado II, 23 (45,1%) de grado III según la clasificación de la OMS de 1973. Predominantemente (52,9%) fueron tumores de alto grado según la clasificación de la OMS 2004, pero hubo 18 pacientes (35,3%) en que el grado según dicha clasificación no fue especificado (Tabla II).

Diecisiete (33,3%) de los 51 pacientes de este grupo presentaron CIS asociado en el análisis anatomopatológico. De éstos, 19,6 (58,8%) fueron CIS multifocal. Con respecto al tipo de tratamiento complementario, el 51% de los pacientes de este grupo recibieron quimioterapia intravesical, mientras que el 35,3% recibieron inmunoterapia con BCG (Tabla III).

TABLA III. ASOCIACIÓN DEL TUMOR VESICAL INICIAL A CIS Y TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO		
CIS ASOCIADO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SÍ	17	33,3
NO	34	67,7
TOTAL	51	100
TIPO DE CIS ASOCIADO		
UNIFOCA	7	13,7
MULTIFOCA	10	19,6
NO ESPECIFICADO	34	66,7
TOTAL	51	100
QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SÍ	26	51
NO	23	45,1
NO CONSTA	2	3,9
TOTAL	51	100
INMUNOTERAPIA INTRAVESICAL		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BCG	18	35,3
OTROS	8	15,7
NO CONSTA	25	49
TOTAL	51	100

Como se comentó anteriormente, en aquellos pacientes en los cuales se detecta citología urinaria positiva en ausencia de tumor urotelial macroscópico ya sea por cistoscopia y otras pruebas de imagen del tracto urinario superior, se practica, según protocolo de nuestro centro, biopsia vesical múltiple (BMN) junto a PAP ureteral selectivo bilateral. La tabla IV describe los resultados globales observados en este grupo de pacientes. Se detectó CIS en 45 (64,3%) de los 70 pacientes incluidos en el estudio. A nivel de la citología ureteral selectiva, se observó PAP positivo en 5 (7,2%) pacientes en el lado izquierdo y en 7 (10%) en el lado derecho. Desafortunadamente existieron casos (más del 40%), previos a la instauración del esquema diagnóstico mencionado, en los que no se realizó el PAP ureteral selectivo.

TABLA IV. RESULTADOS GLOBALES DE LA BMN Y PAP URETERAL SELECTIVO BILATERAL		
DIAGNOSTICO DE CIS EN LA BMN		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SÍ	45	64,3
NO	25	35,7
TOTAL	70	100
PAP URETERAL IZQUIERDO		
POSITIVO	5	7,2
SOSPECHOSO	3	4,3
NEGATIVO	30	42,8
NO REALIZADO	32	45,7
TOTAL	70	100
PAP URETERAL DERECHO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	7	10
SOSPECHOSO	2	2,9
NEGATIVO	30	42,8
NO REALIZADO	31	44,3
TOTAL	70	100

3. ASOCIACIONES

3.1 ASOCIACIÓN ENTRE LA APARICIÓN DE TUMOR TUS Y EL ANTECEDENTE DE TUMOR VESICAL PREVIO

Se diagnosticó globalmente a 12 pacientes de tumor de tracto urinario superior. De éstos, 8 (66,6%) no tenían antecedentes de tumor vesical previo al hallazgo de citología urinaria, mientras que 4 (33,3%) habían sido diagnosticados de tumor vesical previo (Tabla V).

TABLA V. ASOCIACIÓN ENTRE TUMOR TUS Y TUMOR VESICAL PREVIO		
	TUMOR TUS	PORCENTAJE
TUMOR VESICAL PRE-PAP	4	33,3
NO TUMOR VESICAL PRE-PAP	8	66,6
TOTAL	12	100

3.2 ASOCIACIÓN ENTRE EL HALLAZGO DE CIS EN LA BMN Y PACIENTES SIN ANTECEDENTE DE TUMOR VESICAL PREVIO

En el grupo de 18 pacientes que no tenían el antecedente de tumor vesical previo, se detectó la presencia de CIS en 13 (72,2%) de ellos tras la BMN (Tabla VI).

TABLA VI. ASOCIACIÓN ENTRE CIS Y NO TUMOR VESICAL PREVIO			
	CIS EN BMN	NO CIS EN BMN	TOTAL
NO TUMOR VESICAL PRE-PAP	13	5	18
PORCENTAJE	72,2	27,7	100

3.3 ASOCIACIÓN ENTRE EL ANTECEDENTE DE TABAQUISMO Y EL HALLAZGO DE CIS EN LA BMN

En el grupo de pacientes con antecedentes de tumor vesical (51 pacientes), se observó una relación entre el antecedente de tabaquismo y el hallazgo de CIS en la BMN en 19 (37,3%) pacientes, mientras que en el grupo de no fumadores, 13 (25,5%) presentaron CIS en el análisis anatomopatológico de la

biopsia múltiple vesical. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables (Tabla VII).

TABLA VII. ASOCIACIÓN ENTRE ANTECEDENTE DE TABAQUISMO Y CIS			
	BMNCIS	NO BMNCIS	TOTAL
TABACO SÍ	19 (37,3%)	13 (25,5%)	32 (62,8%)
TABACO NO	13 (25,5%)	6 (11,8%)	19 (37,3%)
TOTAL	32 (62,8%)	19 (37,3%)	51 (100%)

3.4 ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO TUMORAL Y EL HALLAZGO DE CIS EN LA BMN

En el grupo de pacientes con antecedentes de tumor vesical (51 pacientes), se observó una relación entre el grado tumoral y el hallazgo de CIS en la BMN, mostrando una tendencia a aumentar el diagnóstico de CIS en relación directa al aumento del grado tumoral; se observa que el 31,4% del CIS detectado en la BMN correspondía a grado III y el 27,4% a grado II (Tabla VIII).

TABLA VIII. ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADO TUMORAL Y CIS			
GRADO TUMORAL	BMNCIS	NO BMNCIS	TOTAL
GRADO I	2 (4%)	1 (2%)	3 (5,8%)
GRADO II	14 (27,4%)	11 (21,5%)	25 (49%)
GRADO III	16 (31,4%)	7 (13,7%)	23 (45,2%)
TOTAL	32 (62,8%)	19 (37,2%)	51 (100%)

3.5 ASOCIACIÓN ENTRE EL PAP URETERAL SELECTIVO BILATERAL Y EL HALLAZGO DE CIS EN LA BMN

La asociación entre el PAP ureteral selectivo bilateral y el hallazgo de CIS en la BMN se expone en la Tabla IX.

La citología urinaria ureteral izquierda fue positiva en 5 (7,1%) pacientes, de los cuales se diagnosticó CIS vesical concomitante en 2 de ellos.

La citología urinaria ureteral derecha fue positiva en 7 (10%) pacientes, de los cuales se diagnosticó CIS vesical concomitante en 5 de ellos.

TABLA IX. ASOCIACIÓN ENTRE PAP URETERAL BILATERAL Y CIS			
PAP URETERAL IZQUIERDO	BMNCIS	NO BMNCIS	TOTAL
POSITIVO	2 (2,8%)	3 (4,3%)	5 (7,1%)
SOSPECHOSO	2 (2,8%)	1 (1,4%)	3 (4,3%)
NEGATIVO	18 (25,7%)	12 (17,2%)	30 (42,9%)
NO REALIZADO	23 (32,8%)	9 (12,9%)	32 (45,7%)
TOTAL	45 (64,3%)	25 (35,7%)	70 (100%)
PAP URETRAL DERECHO	BMNCIS	NO BMNCIS	TOTAL
POSITIVO	5 (7,1%)	2 (2,9%)	7 (10%)
SOSPECHOSO	2 (2,9%)	0 (0%)	2 (2,9%)
NEGATIVO	16 (22,9%)	14 (20%)	30 (42,9%)
NO REALIZADO	22 (31,4%)	9 (12,9%)	31 (44,3%)
TOTAL	45 (64,3%)	25 (35,7%)	70 (100%)

Por otro lado, de los 5 pacientes que presentaron citología ureteral izquierda positiva, se diagnosticó tumor TUS en 3 de ellos.

De los 7 pacientes que presentaron citología ureteral derecha positiva, se diagnosticó tumor TUS en 4 de ellos. Al igual que se comentó en el apartado anterior, desafortunadamente existió un número considerable de pacientes a los cuales no se realizó el PAP ureteral selectivo bilateral.

3.6 ASOCIACIÓN ENTRE EL PAP URETERAL SELECTIVO BILATERAL Y EL ANTECEDENTE DE TUMOR VESICAL PREVIO

En la Tabla X se exponen los resultados de la asociación entre el PAP ureteral selectivo bilateral y el antecedente de tumor vesical previo. Entre los 51 pacientes que tenían antecedentes de tumor vesical previo, 3 (5,9%) presentaron PAP ureteral positivo izquierdo y 4 (7,8%) presentaron PAP ureteral positivo derecho. La mayoría de los pacientes presentaron PAP ureteral negativo bilateral.

TABLA X. ASOCIACION ENTRE PAP URETERAL BILATERAL Y TUMOR VESICAL PREVIO		
	TUMOR VESICAL PREVIO	
PAP URETERAL IZQUIERDO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	3	5,9
SOSPECHOSO	1	2
NEGATIVO	24	47
NO REALIZADO	23	45,1
TOTAL	51	100
PAP URETERAL DERECHO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
POSITIVO	4	7,8
SOSPECHOSO	2	4
NEGATIVO	22	43,1
NO REALIZADO	23	45,1
TOTAL	51	100

VIII. DISCUSIÓN

Se sabe que la citología urinaria tiene una alta sensibilidad y especificidad para tumores de alto grado, por lo que en presencia de un resultado positivo en ausencia de tumor urotelial macroscópico por cistoscopia y otras pruebas diagnósticas de imagen, se debe continuar el estudio de forma exhaustiva de todo el tracto urinario.

En estos casos, varias guías clínicas avalan la realización de biopsia vesical múltiple. El estudio llevado a cabo por el grupo de May et al.⁴⁸ realizaron biopsias vesicales aleatorias a 1033 pacientes con sospecha de carcinoma urotelial, detectando malignidad en el 12,4% de los casos. En contraposición, un estudio de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group (EORTC-GU) demostró que la biopsia vesical múltiple aleatoria no influye de forma significativa en el manejo de estos pacientes, ya que la incidencia de CIS vesical era muy bajo⁴⁹.

El estudio realizado por el grupo de trabajo de Karl et al.⁵⁰ demostró la presencia de CIS en 27 (35%) de 77 pacientes que presentaron citología urinaria positiva y cistoscopia negativa, habiendo previamente descartado tumor de tracto urinario superior mediante pruebas de imagen y técnicas endoscópicas. No obstante, consiguieron una sensibilidad del 82% mediante la utilización de cistoscopia fluorescente.

En nuestro estudio, se detectó globalmente CIS en 45 (64,3%) de los 70 pacientes incluidos en el estudio. En el grupo de 18 pacientes que no tenían el antecedente de tumor vesical previo, se detectó la presencia de CIS en 13 (72,2%) de ellos tras la BMN.

En el grupo de pacientes con antecedentes de tumor vesical (51 pacientes), se observó una relación entre el grado tumoral y el hallazgo de CIS en la BMN, mostrando una tendencia a aumentar el diagnóstico de CIS en relación directa

al aumento del grado tumoral; se observó que el 31,4% del CIS detectado en la BMN correspondía a grado III y el 27,4% a grado II.

Con respecto al antecedente de tabaquismo y su asociación a CIS, específicamente en el grupo de pacientes con antecedentes de tumor vesical (51 pacientes), se observó una relación entre el antecedente de tabaquismo y el hallazgo de CIS en la BMN en 19 (37,3%) pacientes, mientras que en el grupo de no fumadores, 13 (25,5%) presentaron CIS en el análisis anatomopatológico de la biopsia múltiple vesical. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables.

Con respecto al tracto urinario superior, en nuestro trabajo se diagnosticó globalmente a 12 pacientes con citología positiva del TUS. De éstos, 8 (66,6%) no tenían antecedentes de tumor vesical previo al hallazgo de citología urinaria, mientras que 4 (33,3%) habían sido diagnosticados de tumor vesical previo.

A nivel de la citología ureteral selectiva, se observó PAP positivo en 5 (7,2%) pacientes en el lado izquierdo y en 7 (10%) en el lado derecho. Desafortunadamente existieron casos (más del 40%), previos a la instauración del esquema diagnóstico mencionado, en los que no se realizó el PAP ureteral selectivo. No obstante, se detectó tumor de tracto urinario superior en 3 de 5 pacientes que presentaron citología ureteral selectiva izquierda positiva y en 4 de 7 pacientes que presentaron citología ureteral selectiva derecha.

Además, observamos la presencia de CIS vesical concomitante en 2 de 5 pacientes que presentaron PAP ureteral positivo izquierdo y en 5 de 7 que presentaron PAP ureteral positivo derecho.

El estudio realizado por Gogus et al.⁵¹ demostró la escasa utilidad de la citología urinaria ureteral selectiva para el diagnóstico de tumores de tracto urinario en pacientes con antecedentes de tumor vesical previo. De 47 pacientes estudiados, detectaron un verdadero positivo, un falso positivo y un falso negativo.

Estos resultados ponen en duda la utilidad de la citología ureteral selectiva en el diagnóstico y seguimiento del tumor urotelial de tracto urinario superior.

IX. CONCLUSIONES

Los pacientes con citología urinaria positiva en los que no se evidencia tumor urotelial macroscópico al momento del diagnóstico, deben seguir estudiándose, ya que existe la probabilidad de detectar evolutivamente un carcinoma urotelial vesical o de vías urinarias altas.

En nuestro estudio, la biopsia vesical múltiple normatizada (BMN) detectó CIS en 45 (64,3%) de los 70 pacientes incluidos en el estudio. En el grupo de 18 pacientes que no tenían antecedentes de tumor vesical previo, se detectó la presencia de CIS en 13 (72,2%) de ellos tras la BMN. La BMN constituye una intervención quirúrgica de utilidad en casos de citología urinaria positiva en ausencia de tumor macroscópico por cistoscopia y otras pruebas diagnósticas de imagen ya que frecuentemente se asocia a CIS vesical.

Se diagnosticó globalmente a 12 pacientes con citología del tracto urinario superior positiva. Se detectó tumor de tracto urinario superior en 3 de 5 pacientes que presentaron citología ureteral positiva izquierda y en 4 de 7 pacientes que presentaron citología ureteral positiva derecha; es decir, 5 de los 12 pacientes no tenían tumor de tramo urinario superior con citología positiva ureteral. Estos 5 pacientes tenían todos CIS vesical, lo que cabe pensar en citología falsamente positiva del tramo urinario superior por arrastre, al pasar el catéter ureteral por la vejiga para entrar en meato ureteral.

Todos los tumores diagnosticados del tramo urinario superior fueron no músculo invasivos.

Por tanto, concluimos que ante un paciente con citología urinaria positiva y ausencia de tumor macroscópico por estudios de imagen (cistoscopia y UIV/UroTAC) sólo se debe realizar la BMN vesical para la detección de CIS vesical. El seguimiento del tramo urinario superior sería suficiente mediante pruebas de imagen, y sólo se realizarán estudios invasivos diagnósticos cuando presenten imágenes sospechosas.

X. BIBLIOGRAFIA

- ¹. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009.
- ². Lynch and Cohen, 1995. Lynch CF, Cohen MB: Urinary System. *Cancer* 1995; 75(Suppl):316.
- ³. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globcan 2002, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon: IARCC Press; 2004.
- ⁴. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):4-34.
- ⁵. D.H. Sobin and Ch. Wittekind, TNM classification of malignant tumours (6th ed.), Wiley-Liss, New York, USA 2002:199-202.
- ⁶. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(12): 1435-1448.
- ⁷. Montironi R, López-Beltrán A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: Recent advances and controversies: *J Clin Pathol*. 2003;56(2):91-95.
- ⁸. Álvarez Kindelán J et al./*Actas Urol Esp*. 2007;31(9):978-988.
- ⁹. G. Sauter, F. Algaba, M. Amin et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: J.N. Eble, G. Sauter, Epstein JI and I. Sesterhenn, Editors, WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, IARCC Press, Lyon (2004).
- ¹⁰. McCahy PJ, Harris CA, Neal DE. The accuracy of recording of occupational history in patients with bladder cancer. *Br J Urol* 1997;79(1):91-93.
- ¹¹. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic Studies. *Cancer* 2000;89 (3):630-639.
- ¹² Millán F, Rodríguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Huguet J, Pérez J, Vicente-Rodríguez J. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups. *J Urol* 2000;164(4):1183-1187.
- ¹³ A. Stenzl, N.C. Cowan, M. De Santis, G. Jakse, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, M.J. Ribal, A. Sherif, J.A. Witjes. Actualización de las Guías Clínicas de la Asociación

Europea de Urología sobre el carcinoma vesical músculo-invasivo y metastático. *Actas Urol Esp*. 2010;34(1):51-62.

¹⁴ Raitanen MP, Aine R, Rintala E, Kallio J, Rajala P, Juusela H, Tammela TL; FinnBladder Group. Differences between local and review urinary cytology and diagnosis of bladder cancer. An interobserver multicenter analysis. *Eur Urol* 2002;41(3): 284-289.

¹⁵ Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB et al. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66 (Suppl 6A):35–63.

¹⁶ Young MJ, and Soloway MS: Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin North Am* 25:603–611, 1998.

¹⁷ Soloway MS: Flexible cystourethroscopy: alternative to rigid instruments for evaluation of lower urinary tract. *Urology* 25: 472–474, 1985.

¹⁸ Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffieux C, Sylvester RJ; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC Studies. *Eur Urol* 2002;41(5): 523-531.

¹⁹ Van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumours: a report of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999(4);5:267-271.

²⁰ Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group., Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171(1);135-138.

²¹ Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K. et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49(3):466-477.

²² Petkovic SD. Epidemiology and treatment of renal pelvic and urothelial tumours. *J Urol* 1975;114:858.

²³ Racioppi M, Da'ddessi A, Alcini A, Destito A, Alcini E. Clinical review of 100 consecutive surgically treated patients with upper urinary tract transitional tumors. *Br J Urol* 1997;80:707.

²⁴ TNM Classification of malignant tumors. UICC; 2002.

-
- ²⁵ Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy , retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *J Urol* 2000;161:783.
- ²⁶ Guarnizo E, Pavlovich CH, Seiba M, Carlson DZ, Vaughan ED, Sosa RE. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. *J Urol* 2000;162:52.
- ²⁷ Martínez-Piñero JA, Garcia MJ, Martínez-Piñero L. Endourological treatment of upper tract urothelial carcinomas: analysis of a series of 59 tumors. *J Urol* 1996;156:377.
- ²⁸ Hall MC, Womack JS, Roehrborn CG, Carmody T, Sagalowsky A. Advanced transitional cell carcinoma of the upper urinary tract patterns of failure, survival and impact of postoperative adjuvant radiotherapy. *J Urol* 1998;160:703.
- ²⁹ Papanicolaou GN, Marshall VF. Urine sediment smears: A diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science*. 1945;101(2629):519-521.
- ³⁰ García Castro MA et al. *Actas Urol Esp*. 2008;32(9):904-907.
- ³¹ Rabb SS, Grzybicki DM, Vrbic CM, Geisinger KR. Urine cytology discrepancies: frequency, causes and outcomes. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(6):946-953.
- ³² M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Böhle, J. Palou. EAU Guidelines on TaT1 Non-muscle invasive Bladder Cancer, 2009.
- ³³ Planz B, Jochims E, Deix T, et al: The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 31:304–308, 2005.
- ³⁴ Mansoor I: Analysis of urine cytology at a community hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 15: 20–23, 2003.
- ³⁵ Witjes JA: Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art. *Eur Urol* 45: 142–146, 2004.
- ³⁶ Nabi G, Greene D, and O'Donnell MO: Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *Clin Pathol* 57: 365–368, 2004.
- ³⁷ Grossman HB: New methods for detection of bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 16:17-22, 1998
- ³⁸ Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al: Urinary cytology and bladder cancer: The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 53:1555-1565, 1984.
- ³⁹ 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.

-
- ⁴⁰ Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am*. 2000; 27(1): 25-37.
- ⁴¹ Gregoire M, Fradet Y, Meyer F, et al: Diagnostic accuracy of urinary cytology, and deoxyribonucleic acid flow cytometry and cytology on bladder washings during followup for bladder tumors. *J Urol* 157:1160-1664, 1997.
- ⁴² Pode D, Shapiro A, Wald M, et al: Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol* 161:443-446, 1999.
- ⁴³ Loy TS, Alexander CJ, Calaluce RD: Lewis X antigen immunostaining in the diagnosis of transitional cell carcinoma. *Mod Pathol* 8:587-590, 1995.
- ⁴⁴ Sidransky D, Von Eschenbach A, Tsai YC, et al: Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples. *Science* 252:706-709, 1991.
- ⁴⁵ Schroeder GL, Lorenzo-Gomez MF, Hautmann SH, et al: A side by side comparison of cytology and biomarkers for bladder cancer detection. *J Urol* 172: 1123–1126, 2004.
- ⁴⁶ Grossman HB, Messing EM, Soloway MS, et al: Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 293: 810–816, 2005.
- ⁴⁷ Kipp BR, Karnes RJ, Brankley SM, et al: Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 173: 401–404, 2005.
- ⁴⁸ May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H. Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2003; 44 : 47–50.
- ⁴⁹ van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C. Significance of bladder biopsies in Ta,T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. EORTC-GU Group Superficial Bladder Committee. *Eur Urol* 1999; 35 : 267–71.
- ⁵⁰ Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, Gratzke C, Tilki D, Strittmatter F, Knüchel R, Stief C, Zaak D. Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *I Br J Urol* 2008; 101: 484-48.
- ⁵¹ Gögüs et al.: Value of selective upper tract cytology for recognition of upper tract tumors after treatment of superficial bladder cancer. *International Journal of Urology* (2003) 10:243–246.