



UTILIDAD DEL ESTUDIO DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA UROTELIAL.

Beatriz Garcia-Pelaez¹, Ruth Roman¹, Isabel Trias⁴, Naim Hannaoui⁵, Josep M. Banús⁵, Montse Verdu^{1,3}, Natalia Rodon¹, Marta Gonzalez¹, Mercè Pujol¹, Myriam Gorris³, Carme Pubill³ y Xavier Puig^{1,2,3}. ¹BIOPAT. Biopatología Molecular SL, Grup Assistència. ²Hospital de Barcelona-SCIAS, Grup Assistència. ³Histopat Laboratoris. ⁴Hospital Plató, ⁵ Institut Català d'Urologia i Nefrologia SL (ICUN) Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial (CU), neoplasia de alta incidencia, se presenta en la mayoría de casos en su forma menos agresiva como carcinoma de bajo grado (Fig 1A) que se caracteriza por una elevada tasa de recurrencia local (50%-70%) y escasa tendencia a la progresión. Esta evolución biológica requiere un seguimiento estricto de la enfermedad para la detección precoz de las recidivas. Para ello, disponemos de la cistoscopia y la citología urinaria. Esta última, es altamente específica pero con baja sensibilidad, especialmente en carcinomas de bajo grado.

OBJETIVO

El presente estudio analiza la contribución potencial del estudio de alteraciones cromosómicas por FISH (Urovysion) en el seguimiento de pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial.

MATERIALES Y MÉTODOS

• El estudio incluye dos series distintas:

Serie global: comprende el estudio de 330 muestras correspondientes a 163 pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de carcinoma urotelial, 135 hombres y 28 mujeres con una media de edad de 70.2 años.

Serie de seguimiento: compuesta de 338 muestras procedentes de 98 pacientes diagnosticados de carcinoma urotelial y con seguimiento posterior mínimo de 24 meses. Incluye 77 hombres y 21 mujeres con una media de edad de: 67.6 años.

• Todas las muestras se estudiaron con hibridación "in situ" fluorescente (FISH) que analiza la presencia de alteraciones cromosómicas en células uroteliales mediante el uso de un cóctel de 4 sondas (CEP3, CEP7, LSI 9p21, CEP17) (Urovysion®). Previamente, todas las muestras fueron examinadas mediante citología convencional con tinción de Papanicolau (Fig 1B). El resultado en FISH se obtiene tras evaluar la presencia de alteraciones cromosómicas en un mínimo de 20 núcleos aberrantes o 60 núcleos morfológicamente normales y se considera alteración cromosómica la identificación de más de 5 células con polisomía (ganancia de dos o más cromosomas) y/o de más del 50% de núcleos con pérdida homocigota de 9p21 (Fig 1C).

• En las dos series los resultados de ambas técnicas fueron comparados con los de la biopsia (concomitante o obtenida durante los 24 meses de seguimiento) que se utilizó como estándar de referencia para la obtención de los diferentes parámetros estadísticos

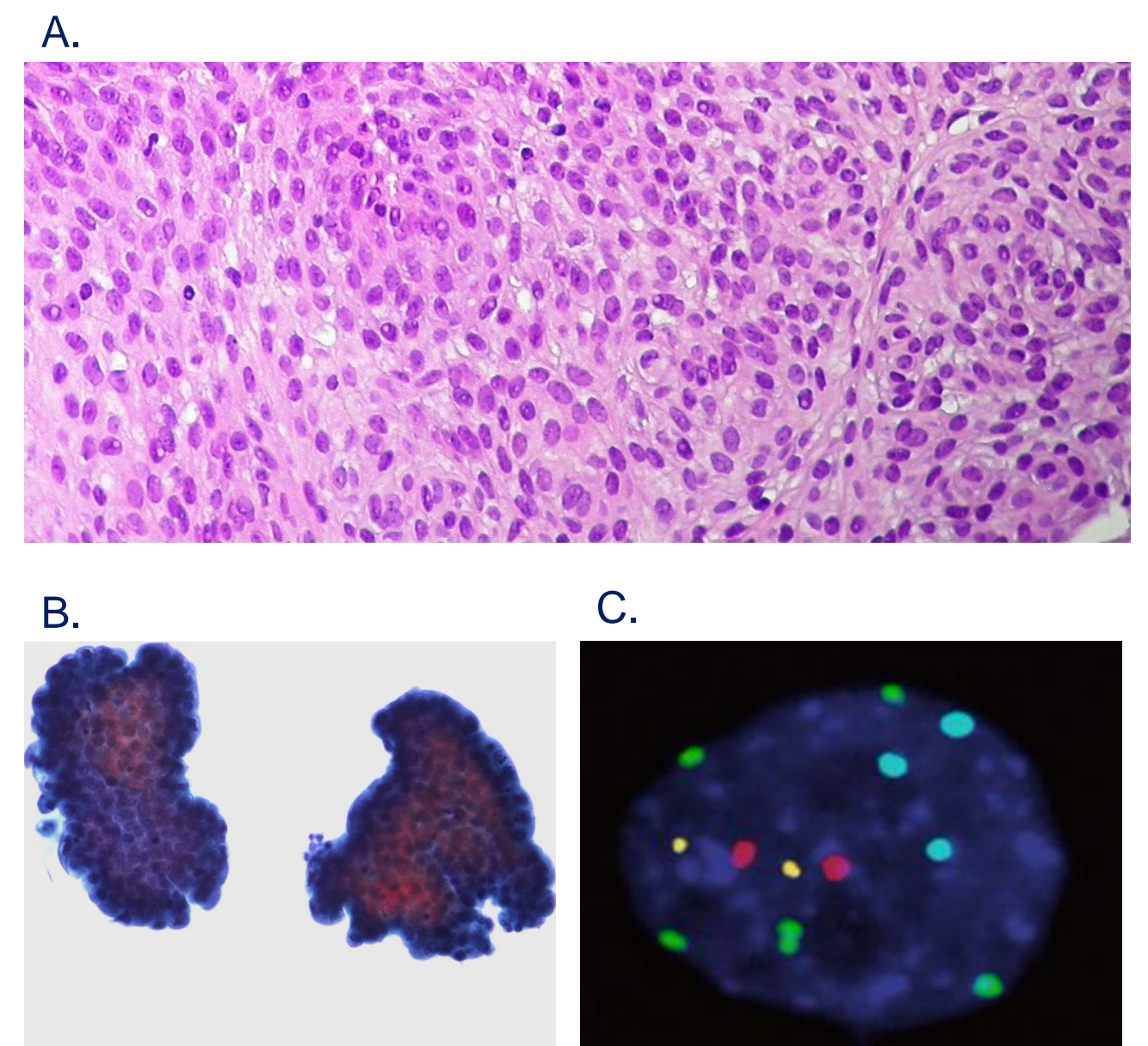


Figura 1. A. Carcinoma urotelial de bajo grado (2A) en biopsia vesical. H&E (x100). B. Frotis citológico de grupos celulares densos, irregulares y en empalizada periférica (PAP x100).C. Núcleo urotelial aneuploide . FISH (+).

RESULTADOS

Serie global: De las 330 muestras analizadas, el 47% presentaba una biopsia positiva. La técnica de FISH resultó superior a la citología en sensibilidad (77% vs 43%), valor predictivo negativo (VPN) (78% vs 66%) y exactitud (73% vs 71%). La citología presentó mayor especificidad (95% vs 69%) y valor predictivo positivo (VPP) (89% vs 68%) (Fig 2). Los falsos negativos en FISH correspondían en su mayoría (69%) a carcinomas de bajo grado, mientras que el 57% de los casos determinados por citología corresponden a carcinomas de alto grado.

Serie con seguimiento: De 338 muestras estudiadas, un 45% mostró biopsia positiva concomitante o durante el seguimiento de 24 meses. La FISH presentó mayor sensibilidad (59% vs 34%), VPN (72% vs 63%) y exactitud (75% vs 67%), mientras que la especificidad fue superior en citología (95% vs 88%). El VPP en FISH mejora respecto al obtenido en la serie global, llegando a alcanzar el 80% (Fig 2).

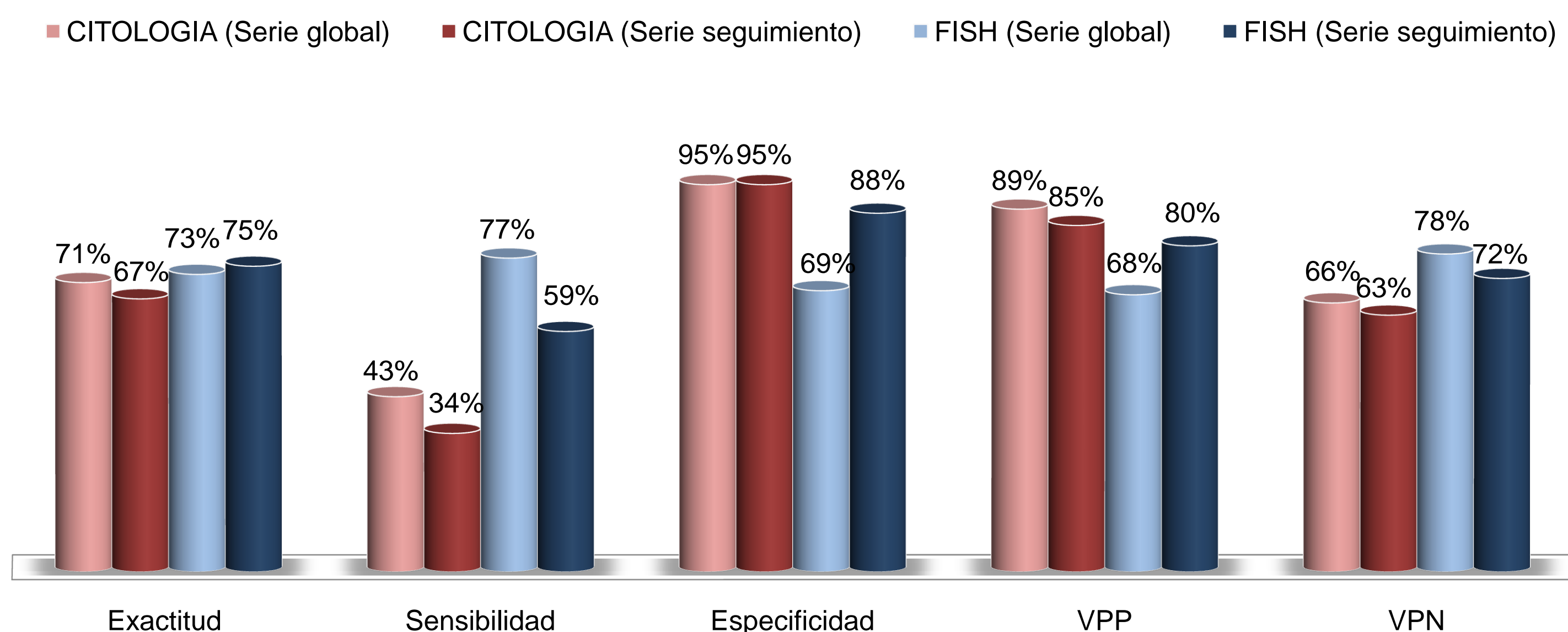


Figura 2. Parámetros estadísticos en FISH y citología convencional en la serie global., así como en la serie con Seguimiento (24 meses)

CONCLUSIONES

- La sensibilidad de la técnica de FISH es muy superior a la de la citología (77% vs 43%)
- En un seguimiento de 24 meses, la FISH, es capaz de detectar o predecir la aparición de una recidiva con un VPP del 80% y un VPN del 72%.
- El 69% de los carcinomas no detectados mediante FISH son de bajo grado.

REFERENCIAS

- Halling KC et al. Bladder cancer detection using FISH (Urovysion assay). Adv Anat Pathol. 2008; 15(5): 279-86.
- Têtu B. Diagnosis of urotelial carcinoma from urine. Modern Pathology. 2009; 22:S53-S59.
- Sullivan PS et al. Urine cytology and adjunct markers for detection and surveillance of bladder cancer. Am J Transl Res. 2010; 2(4): 412-440.