



ORIGINAL

Lectura automatizada de citología de orina: estudio retrospectivo preliminar



Ivonne Vázquez^{a,*}, Francesc Alameda^{a,b}, Sergi Mojal^c, Susana Calvo^a,
Emilia Romero^a, Amparo Quiñonero^a, Inma Soler^a, Raquel Albergo-González^a,
Belén Lloveras^a, Lara Pijuan^a y Sergi Serrano^{a,b}

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Departamento de Estadística, IMIM, Hospital del Mar, Barcelona, España

Recibido el 30 de enero de 2014; aceptado el 2 de julio de 2014

Disponible en Internet el 20 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Citología de orina;
ThinPrep®;
Imager®

Resumen La lectura automatizada de citología basada en ThinPrep® es una evidente ayuda para el citotécnico y para el patólogo, al identificar campos de interés para ser evaluados. Algunos autores han demostrado la utilidad de la citología líquida ThinPrep® como sustitución del citospin en citología de orina, pero existe muy escasa información acerca de su utilidad. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de la lectura automática de citología, en citología de orina.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 180 extensiones de orina. Procesamiento según protocolo con plataforma ThinPrep®, tinción automatizada con teñidor Leica®, lectura manual de la extensión y diagnóstico. Lectura automatizada de citología utilizando Imager® y posterior revisión por los citotécnicos.

Resultados: Los resultados fueron clasificados como positivos, negativos, atipia o polioma.

La coincidencia diagnóstica fue del 83,9% (Kappa; IC 95%: 0,713 [0,619-0,807]). Todos los casos positivos fueron detectados por el sistema automático. De los 118 casos interpretados previamente como negativos, 97 (82%) fueron reinterpretados como tales. Ningún caso informado previamente como negativo fue interpretado como positivo.

La sensibilidad y el valor predictivo negativo del Imager® para la detección de carcinoma en esta serie son del 100%. La especificidad es del 98%, y el valor predictivo positivo, del 91%.

El citotécnico revisó 75 de las 180 laminillas (41,7%), la mayoría por atipias (89,6%) y negativos (32,3%).

Conclusiones: El uso del Imager® como pre-cribado podría ayudar en la interpretación de la citología de orina. El porcentaje de casos que no precisan de revisión completa podría aumentar con la experiencia del citotécnico.

© 2014 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 60769@parcdesalutmar.cat (I. Vázquez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2014.07.001>

1699-8855/© 2014 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Urine cytology;
ThinPrep®;
Imager®

Automated cytology readings of urine: A preliminary retrospective study

Abstract ThinPrep® Imager system reading method of liquid-based cytology is currently a very helpful tool for both the cytotechnologist and the pathologist. Some authors have shown the usefulness of liquid-based cytology ThinPrep® as a replacement of the citospin in urine cytology. However, there is very little information about its usefulness.

Objective: To evaluate the utility of reading urine cytology using ThinPrep® Imager System.

Material and methods: A retrospective study of 180 urine cytology smears was carried out. Processing was done according to ThinPrep® platform protocol, automated staining with stainer Leica® and manual reading of the slide and diagnosis, followed by automated reading of cytology using Imager®. Review by cytotechnologists.

Results: The results were classified as positive, negative, atypia or polioma.

Diagnostic coincidence was 83.9% (Kappa; 95%IC, 0.713 [0,619-0,807]). All positive cases were detected by the automated system. Of the 118 cases previously interpreted as negative, 97 (82%) were reinterpreted as such. None previously reported as negative were interpreted as positive in the study with Imager®.

Sensitivity as well as negative predictive value of the Imager® for the detection of carcinoma in this series are 100%. The specificity is 98% and the positive predictive value is 91%.

The cytotechnologist reviewed 75/180 slides (41.7%), mostly with atypia (89.6%) or negative (32,3%).

Conclusions: The use of the Imager® as a pre-screening method could help in the interpretation of urine cytology and a useful tool for the cytotechnologist. The percentage of cases that do not require complete revision could increase with the experience of the cytotechnologist.

© 2014 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La citología de orina es una técnica ampliamente utilizada para el estudio, la detección y el seguimiento del carcinoma urotelial dado que se trata de un método fácil, no invasivo y coste-efectivo¹. Es por ello que actualmente, algunos autores la consideran la técnica *gold standard* para el diagnóstico de lesiones de alto grado, con una sensibilidad de hasta el 90-95% y una especificidad del 100%²⁻⁵. Este hecho ha supuesto que la citología de orina sea un procedimiento esencial en el seguimiento de estos pacientes⁶.

La lectura automatizada de citología líquida basada en ThinPrep® se ha desarrollado ampliamente en el campo de la citología ginecológica⁷⁻⁹, y actualmente es una técnica validada por la FDA para el cribado poblacional¹⁰. Se han publicado varios estudios que evalúan la utilidad de la citología líquida en el examen de muestras no ginecológicas¹¹⁻¹⁴ aunque son escasos los que comparan la utilidad diagnóstica de la citología líquida mediante ThinPrep® y la citología con citospin en el campo de la citología de orina¹⁵⁻¹⁹, concluyendo en la mayoría de casos que ambos procedimientos son equiparables para realizar el diagnóstico.

Recientemente se ha publicado un artículo que utiliza la lectura automatizada en el campo de la citología de orina analizando la concordancia entre esta lectura y la realizada mediante el examen tradicional²⁰. No obstante, en este estudio no se analizan los casos positivos para carcinoma. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la utilidad de la lectura automática de citología en la citología urinaria, así como su utilidad en el diagnóstico de casos positivos.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han examinado 180 muestras de orina procedentes de 60 pacientes, que se incluyeron de manera consecutiva desde septiembre a noviembre del 2012. Cada muestra se procesó según el protocolo en citología con plataforma ThinPrep® y se realizó una extensión que se tiñó mediante teñidor Leica® (tabla 1).

Tabla 1 Protocolo para el procesamiento de orina

- a) Llenar un tubo (50 cc) con la orina y centrifugar (2.800 rpm durante 5 min)
- b) Identificar un vial Preservcyt con el número de citología (etiqueta código de barras)
- c) Una vez centrifugada la muestra, decantar el sobrenadante y suspender el sedimento
- d) Añadir 30 cc de Cytolyt y centrifugar de nuevo. Decantar el sobrenadante y suspender el sedimento
- e) Añadir el sedimento al vial Preservcyt y dejar incubar 15 min
- f) Realizar la extensión con el ThinPrep 3000® con filtros blancos
- g) La muestra queda fijada con citospray
- h) Lavar las preparaciones con agua destilada (5 inmersiones) y fijar con alcohol de 96° durante 15-20 min
- i) Teñir mediante la tinción de Papanicolaou ThinPrep®
- j) Deshidratar y montar de manera automatizada, siguiendo el protocolo de citología ginecológica

Tabla 2 Comparación entre los resultados de la lectura previa y el estudio automatizado

Diagnóstico previo	Estudio automatizado				
	Negativo, n (%)	Atipia, n (%)	Polioma, n (%)	Positivo, n (%)	Total, n (%)
Negativo	97 (82,2)	19 (15,9%)	2 (1,9%)	0	118 (100)
Atipia	5 (17,2)	21 (72,4)	0	3 (10,4)	29 (100)
Polioma	0	0	3 (100)	0	3 (100)
Positivo	0	0	0	30 (100)	30 (100)
Total	102 (56,7)	40 (22,2)	5 (2,8)	33 (18,3)	180 (100)

Kappa: 0,713 (IC 95%: 0,619-0,807).

Primeramente se realizó una lectura manual de la extensión y diagnóstico por parte de los citotécnicos. Posteriormente se procedió a una lectura automatizada mediante Imager® con revisión posterior de los 22 puntos seleccionados y diagnóstico por parte del mismo citotécnico que había realizado el primer estudio. Los citotécnicos no disponían del diagnóstico realizado previamente.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables cuantitativas se resumieron con media y rango, y las cualitativas, con frecuencias y porcentajes. Para comprobar el grado de concordancia entre el diagnóstico previo y el diagnóstico automático, se calculó el índice Kappa con intervalo de confianza del 95%. También se calculó la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la lectura automatizada en cuanto a resultado positivo versus negativo. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPDD 18.0, IBM Corp. (NY, EE. UU.).

Resultados

Se examinaron un total de 180 extensiones pertenecientes a 60 pacientes, de los cuales 49 eran hombres. La edad media era de 68,7 años, con un rango de 29-89 años. La principal indicación para el estudio citológico fue el control de un tumor vesical previo (32/60 pacientes). Los resultados de la lectura se clasificaron en 4 categorías diagnósticas: positivos para células malignas, negativos, atipia (que incluye la presencia de células atípicas y/o grupos papilares de células) y polioma (cambios por polioma virus).

Los resultados se resumen en la [tabla 2](#). La concordancia diagnóstica tras la lectura de las extensiones se obtuvo en 151/180 preparaciones (83,9%; IC 95%: 0,713 (0,619-0,807)). Ciento dieciocho casos fueron diagnosticados como negativos inicialmente. Tras la segunda lectura posterior a la revisión por el Imager®, 97 casos fueron reinterpretados como negativos, 19 como atipias y 2 como polioma. Ningún caso diagnosticado inicialmente como negativo fue catalogado como positivo.

En cuanto a la revisión manual por parte del citotécnico después de la lectura por el Imager®, este revisó un total de 75 preparaciones, la mayoría de los casos por atipias (26/29) y casos negativos (38/118). No se precisó la revisión manual en 105 casos (58,3%) ([tabla 3](#)).

Tabla 3 Casos en los que se precisó revisión manual

	D. manual, n (%)	D. automático, n (%)	Total, n (%)
Atipia	26 (89,7)	3 (10,3)	29 (100)
Positivo	9 (30)	21 (70)	30 (100)
Negativo	38 (32,2)	80 (67,8)	118 (100)
Polioma	2 (67)	1 (33)	3 (100)
Total	75 (41,7)	105 (58,3)	180 (100)

D. manual: se necesitó la reevaluación manual después de evaluar los campos seleccionados por el Imager®. D. automático: no se necesitó la reevaluación manual después de evaluar los campos seleccionados por el Imager®. Se procedió a efectuar el diagnóstico solamente con la observación de los 22 campos seleccionados por el Imager®.

Tabla 4 Resultados de sensibilidad y la especificidad del Imager®. Lectura automatizada

D. definitivo	Positivo	Negativo	Total
Positivo	30	0	30
Negativo	3	147	150
Total	33	147	180

Sensibilidad: 100%; especificidad: 98%; valor predictivo negativo: 100%; valor predictivo positivo: 91%.

Los casos diagnosticados como positivos fueron 30. De estos 10 pacientes, disponemos de estudio histológico de 8 de ellos. De estos, 7 pacientes eran controles por diagnóstico previo de malignidad y uno no tenía antecedentes urológicos. En 6 pacientes se realizó biopsia posterior, confirmando el diagnóstico, siendo todo ellos carcinomas uroteliales de alto grado. Las biopsias de los 2 pacientes restantes fueron informadas como cambios reactivos.

Todos los casos positivos fueron detectados por el Imager® ([tabla 2](#)), por lo que su sensibilidad fue del 100%, así como su valor predictivo negativo ([tabla 4](#)). La especificidad fue del 98%, y el valor predictivo positivo, del 91%. El citotécnico revisó manualmente 9 de estos casos (30%).

Discusión

La citología de orina es un método ampliamente utilizado para la detección y el seguimiento de los pacientes con lesiones tumorales de la vía urinaria por tratarse de un

método fácil de realizar y no invasivo, constituyendo una gran parte de las muestras citológicas no ginecológicas del laboratorio. Se han publicado diversos estudios clínicos que demuestran que la citología líquida basada en ThinPrep® es útil para el diagnóstico, con resultados comparables con la citología mediante cistopín¹⁵⁻¹⁹, incluido el campo de la citología urinaria. Se ha descrito en la literatura que la citología líquida podría aportar ventajas sobre esta última, como es presentar menor «fondo» con menos presencia de sangre y detritus^{16,17}, mayor cantidad de células valorables en la extensión¹⁸ y, por lo tanto, menor cantidad de extensiones no diagnosticables/insatisfactorias, con mejor preservación celular¹⁸ y distribución, así como menor tiempo de examen^{18,19,21}. Además, se trata de una técnica muy estandarizada, por lo que es altamente fiable y reproducible y requiere un mínimo entrenamiento para su realización¹⁵. Entre algunos de los inconvenientes descritos destaca el mayor coste económico.

Hasta nuestro conocimiento, únicamente se ha publicado un estudio previo en el que se evalúa la correlación diagnóstica entre la lectura automatizada de la citología líquida y el estudio convencional, hallando un índice Kappa de 0,77²⁰. Asimismo encontraron valores de sensibilidad y especificidad diagnóstica, así como de valor predictivo positivo y negativo semejantes, mediante ambas técnicas de lectura cuando lo relacionaban con el estudio histológico en los casos disponibles. No obstante, en este artículo categorizan los resultados como benignos, hallazgos anormales o muestra insatisfactoria, sin valorar los casos positivos para células malignas.

Los resultados de nuestro estudio indican que la lectura automatizada de la citología líquida mediante ThinPrep® podría ser una técnica útil para el diagnóstico en el campo de la citología de orina. La concordancia diagnóstica tras la lectura de las extensiones es del 83,9%, con un índice Kappa 0,713, valor ligeramente inferior al estudio previo²⁰, si bien se han estudiado actualmente 180 extensiones.

Es una técnica altamente sensible (100%) y específica (98%) para la detección de lesiones de alto grado, hecho que concuerda con estudios anteriores^{5,6,16,22}, si bien creemos que son necesarios más estudios para confirmar estos datos.

Debemos considerar que en nuestro estudio se precisó revisión manual de las extensiones en el 41,7% de los casos. Podría considerarse que el procesamiento de las muestras mediante esta técnica produce cambios citomorfológicos y artefactos que es importante reconocer^{15,23}. Varios estudios se han publicado en este sentido. Entre las alteraciones más importantes destacan los cambios en la apariencia celular (las células parecen más pequeñas, presentan un nucléolo más prominente y un citoplasma alargado), en la microarquitectura (agregados celulares más pequeños, de contornos irregulares, disgregación celular) y disminución de cantidad de material extracelular (como el coloide o la mucina). Sin embargo, el personal que ha examinado los casos está altamente entrenado en la evaluación morfológica de la citología de orina procesada en ThinPrep®, de manera que probablemente la explicación de la revisión manual del 41,7% de los casos deba buscarse en la inseguridad que crea la introducción de una metodología nueva, en este caso la lectura automatizada. Es por ello que creemos que esta cifra podría disminuir con la experiencia del citotécnico.

Conclusión

La lectura automatizada de la citología líquida puede ser útil en el campo de la citología urinaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores Francesc Alameda, Belén Lloveras y Sergi Serrano declaran que Hologic ha sufragado gastos de inscripción y asistencia a diversos congresos.

Bibliografía

- Burton KL, Goepel JR, Lee JA. Demand management in urine cytology: A single cystospin slide is sufficient. *J Clin Pathol.* 2000;53:718-9.
- Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic test replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol.* 1998;159:1876-80.
- Zein TA, Milad MF. Urine cytology in bladder tumors. *Int Surg.* 1991;76:52-4.
- Bassi P, de Marco V, de Lisa A, Mancini M, Pinto F, Bertoloni R, et al. Non-invasive diagnostic test for bladder cancer: A review of the literature. *Urol Int.* 2005;75:193-200.
- Abdullah LS. The value of urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *Cytopathological correlation.* *Saudi Med J.* 2013;34:937-41.
- Murphy WM. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Hum Pathol.* 1990;21:886-96.
- Hutchinson ML, Cassin CM, Ball 3rd HG. The efficacy of an automated preparation device for cervical cytology. *Am J Clin Pathol.* 1991;96:300-5.
- Hutchinson ML, Agarwal P, Denault T, Berger B, Cibas ES. A new look at cervical cytology ThinPrep® multicenter trial results. *Acta Cytol.* 1992;36:499-504.
- Awen C, Hathway S, Eddy W, Voskuil R, Janes C. Efficacy of ThinPrep® preparation of cervical smears: a 1.000-case, investigator-sponsored study. *Diagn Cytopathol.* 1994;11:33-6.
- Food and Drug administration [portal en internet] [consultado 3 Oct 2013]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/P020002a.pdf
- Dey P, Luthra UK, George J, Zuhairy F, George SS, Haji BI. Comparison of ThinPrep® and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material. *Acta Cytol.* 2000;44:46-50.
- Leung CS, Chiu B, Bell V. Comparison of ThinPrep® and conventional preparations: Nongynecologic cytology evaluation. *Diagn Cytopathol.* 1997;16:368-71.
- Nasuti JF, Tam D, Gupta PK. Diagnostic value of liquid-based (ThinPrep®) preparations in nongynecologic cases. *Diagn Cytopathol.* 2001;24:137-41.

14. Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Wu HH. Comparison of ThinPrep® and cytospin preparations in the evaluation of exfoliative cytology specimens. *Cancer Cytopathol.* 2006;108:144–9.
15. Wright RG, Halford JA. Evaluation of thin-layer methods in urine cytology. *Cytopathology.* 2001;12:306–13.
16. Sng KK, Nga ME, Tan SY, Walker T. Analysis of urine cytology test in 120 paired cases. *Acta Cytol.* 2007;51:782–7.
17. Nassar H, Ali-Fehmi R, Madan S. Use of ThinPrep® Monolayer technique and cytospin preparation in urine cytology: A comparative analysis. *Diagn Cytopathol.* 2003;28:115–8.
18. Luthra UK, Dey P, George J, Abdulla MA, Aziz Shaheen AA, Sheikh ZA. Comparison of ThinPrep® and conventional preparations: Urine cytology evaluation. *Diagn Cytopathol.* 1999;31:364–6.
19. Beech DP, Allbee A, Atanasoff PE, Brahm CL, Moore TL, Bell DA. A comparison of voided urine samples processed by Cytyc ThinPrep® processor and the Shandon Cyto-Spin II. *Acta Cytol.* 1992;36:583.
20. Van Hemel BM, Haarsma JG, Ruitenbeek T, Groen HJ, Suurmeijer AJH. Application of the ThinPrep® Imaging system in urine cytology. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:410–4.
21. Fischler DF, Toddy SM. Nongynecologic cytology utilizing the ThinPrep® processor. *Acta Cytol.* 1996;40:669–75.
22. Glatz KE, Willi N, Glatz D, Barascud A, Grilli B, Herzog M, et al. An international telecytologic quiz on urinary cytology reveals educational deficits and absence of a commonly used classification system. *J Clin Pathol.* 2006;126:294–301.
23. Michael CW, Hunter B. Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep® technique: Cytologic artifacts and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:6–13.