

## Estudio comparativo entre cistoscopia, citología urinaria, NMP-22 y un nuevo método, bladder chek, en el seguimiento del cáncer vesical superficial

C. Aguilera Tubet, J.L. Gutiérrez Baños, F. Antolín Juárez\*, M<sup>a</sup> H. Rebollo Rodrigo\*, J.A. Portillo Martín, F. Ruiz Izquierdo, R. Ballester Diego, B. Martín García

*Servicio de Urología y \*Medicina Preventiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.*

Actas Urol Esp 2005; 29 (3): 252-256

### RESUMEN

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CISTOSCOPIA, CITOLOGÍA URINARIA, NMP-22 Y UN NUEVO MÉTODO, BLADDER CHEK, EN EL SEGUIMIENTO DEL CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL

Objetivo: Evaluar la utilidad de la determinación cualitativa del NMP-22 en el seguimiento del carcinoma vesical superficial en pacientes asintomáticos, comparándolo con su determinación cuantitativa, la citología y la cistoscopia.

Material y Métodos: 88 pacientes asintomáticos en seguimiento por carcinoma vesical superficial se les recogió una muestra de orina recién emitida, repartiéndose en 3 alícuotas, para citología, NMP-22 y 4 gotas se añaden al dispositivo Bladder chek, para su lectura en 30 minutos. Posteriormente, cistoscopia y RTU-vesical en sospecha de recidiva.

Resultados: 26 pacientes tenían recidiva tumoral y 62 estaban libres de enfermedad.

La sensibilidad fue del 28% para el Bladder chek, 34.62% para el NMP-22, 34.62% para la citología y de 100% para la cistoscopia. La especificidad fue de 93.55%, 80.33%, 87.10% y 87.10% respectivamente. La sensibilidad por grado fue: 25 en G1, 28.57 en G2 y 50 para G3 en Bladder chek, de 29.41, 42.86, 50 para NMP-22 respectivamente, 23.53, 71.43, 0 para la citología. Por estadios la sensibilidad fue: 27.27 para Ta-1 y 50 en T2 para Bladder chek, 34.78, 50 para NMP-22 y 39.13, 0 para la citología.

Conclusiones: La baja sensibilidad del Bladder chek lo invalida como método alternativo a la cistoscopia en el seguimiento del carcinoma vesical superficial asintomático.

Palabras clave: Carcinoma de células transicionales. Cistoscopia. Citología.

### ABSTRACT

COMPARATIVE STUDY BETWEEN CYSTOSCOPY, URINARY CYTOLOGY, NMP-22 AND A NEW METHOD, BLADDER CHEK, IN THE FOLLOW-UP OF THE SUPERFICIAL BLADDER CELL CARCINOMA

Objective: The goal of this work tries to evaluate the utility of the qualitative determination of NMP-22 in the evaluation of the superficial bladder carcinoma in asymptomatic patients, comparing it with its quantitative determination, the cytology and the cystoscopy.

Materials and Methods: A simple of urine just voided was taken in 88 asymptomatic patient follow-up for superficial bladder cell carcinoma. This dose was distributed in 3 parts, for performed cytology, for determination of NMP-22, and 4 drops of the third part are added to device bladder chek. Later, we performed cystoscopy and transurethral resection in patients with a suspicion of bladder cancer.

Results: 26 patients had tumor relapse and 62 patients were free of disease. The sensitivity for the bladder chek was of 28%, 34.62% for NMP-22, 34.62% for cytology and 100% for cystoscopy. The specificity was of 93.55%, 80.33%, 87.10% and 87.10% respectively. The sensitivity by degree was 25 in G1, 28.57 in G2 and 50 in G3 for Bladder chek; 29.41, 42.86 and 50 for NMP-22; 23.53, 71.43 and 0 for cytology. The sensitivity by stages was 27.7 in Ta-1 and 50 in T2 for Bladder chek; 34.78 and 50 for NMP-22; 39.13 and 0 for the cytology.

Conclusions: The low sensitivity of bladder chek invalidates it like alternative method to the cystoscopy in the follow-up of the superficial asymptomatic bladder cell carcinoma.

Keywords: Transitional cell carcinoma. Cystoscopy. Cytology.

Este estudio se ha realizado con la ayuda de la casa Matritech que ha suministrado el dispositivo Bladder chek.

El cáncer vesical es uno de los tumores de mayor prevalencia, ocupando el segundo puesto en frecuencia dentro de los tumores del aparato genitourinario, siendo más frecuente en el varón que en la mujer. Se trata principalmente de una enfermedad que aparece a edades avanzadas, aunque puede hacerlo en cualquiera. Si se diagnostica en estadios precoces, la supervivencia a 5 años es mayor al 90%. Sin embargo, si se diagnostica en estadios avanzados, la supervivencia a 5 años es menor al 10%. El carcinoma vesical superficial tiene una alta tasa de recidiva tras su resección. Las tasas de recidiva tras el tratamiento quirúrgico exclusivo oscilan entre un 60 y un 70% durante el primer año, con un aumento del grado en el 20% y del estadio en el 10%, lo cual obliga a un control regular en el tiempo. El seguimiento se realiza de forma rutinaria con citología urinaria y cistoscopia.

La cistoscopia es la prueba gold standard en el diagnóstico del carcinoma vesical. Se realiza de forma ambulatoria, con anestesia local en la consulta. La sensibilidad puede verse afectada por la pobre visualización debido a inflamación, sangrado, habilidad del examinador, calidad del material y por la presencia de lesiones que puedan dar lugar a falsos positivos como displasias severas o lesiones uroteliales no tumorales.

La citología tiene una sensibilidad variable entre 40-60% y puede ser positiva mucho antes de que se observen lesiones en la cistoscopia<sup>1</sup>. En contra de estos valores, la sensibilidad esta muy reducida en los tumores de bajo grado<sup>2</sup>, que constituyen 2/3 de los nuevos casos, de hay la necesidad de encontrar un método para identificación de la recidiva, que nos reduzca la necesidad de realizar cistoscopias de forma sistemática.

Hasta el momento se han comparado múltiples métodos diagnósticos, siendo de reconocida eficacia la determinación cuantitativa del NMP-22, empleando como valor de corte 6U/MI<sup>3</sup>.

Se realiza un estudio comparativo entre la determinación cuantitativa de NMP-22 y su determinación cualitativa, mediante el dispositivo Bladder chek.

## MATERIAL Y METODOS

Se realiza el estudio en 88 pacientes asintomáticos que acudieron a las consultas externas

del Hospital Marqués de Valdecilla, para revisión tras resección de tumores superficiales de vejiga, entre junio y agosto del 2003.

*Descripción del sistema:* El dispositivo esta constituido por una "tableta" que tiene un pocillo donde se deposita la muestra de orina, y una ventana donde se leen los resultados. El dispositivo Bladder chek contiene dos anticuerpos en la ventana de lectura; y un anticuerpo esta en el área donde se deposita la orina. Unidas a este hay partículas pequeñas doradas. Cuando la orina corre sobre el anticuerpo que contiene el oro, las proteínas NMP-22 son capturadas por ellos. Este complejo migra a la ventana de lecturas donde esta el segundo anticuerpo. El complejo se une a este. Si hay suficientes proteínas NMP-22 unidas ( $\geq 10U/mL$ ), brillan las partículas doradas, produciendo una línea púrpura que indica que el paciente es positivo para carcinoma vesical superficial.

*Técnica:* Se recoge la muestra en un contenedor de plástico, nunca de vidrio. Realizar el test en las dos horas siguientes a la recolección de la muestra. Se llena el gotero con la muestra de orina del paciente y se mantiene recto sobre el pocillo, dejando caer 4 gotas en él. Leer los resultados en 30 minutos, nunca mas de 50 minutos (los resultados medidos en este tiempo no son válidos).

*Criterios de inclusión:* todo aquel paciente en seguimiento tras resección de carcinoma vesical superficial, que se mantenga asintomático.

*Criterios de exclusión:* Pacientes diagnosticados de: cálculos renales, nefritis, cáncer renal, infecciones del tracto urinario, cistitis y cirugía reciente del tracto urinario. A diferencia de otros dispositivos de diagnóstico rápido, no se ve limitado por la hematuria.

*Procedimiento del estudio:* Previo a cualquier procedimiento invasivo sobre la vía urinaria del paciente, se recoge una muestra de orina recién emitida por micción espontánea y se separa en tres alícuotas. Una se envía a anatomía patológica para la realización de citologías por el patólogo,

otra se remite a bioquímica para la determinación cuantitativa de NMP-22 y de la última se toman 4 gotas que se depositan en el dispositivo Bladder chek, procediéndose a su lectura media hora después. Posteriormente se realiza una cistoscopia y en aquellos pacientes en que se sospeche una recidiva tumoral se lleva a cabo una resección transuretral de vejiga, enviando la muestra al patólogo para su estudio histológico.

**Análisis estadístico:** Se calcula la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada una de las cuatro técnicas diagnósticas. La correlación entre en Bladder chek y la determinación cuantitativa de NMP-22 se realizó con el test de correlación Spearman. La comparación de sensibilidades para cada técnica por grado y estadio tumoral se realizó con el test de McNemar. Los resultados se dan con un intervalo de confianza del 95%.

Se calcula el valor ideal de corte para NMP-22 en nuestra serie.

## OBJETIVOS

Evaluar la utilidad de la determinación cualitativa del NMP-22 en el seguimiento del carcinoma vesical superficial en pacientes asintomáticos, comparándolo con su determinación cuantitativa, y las técnicas usadas de forma rutinaria en el seguimiento, citología y cistoscopia. Esta determinación se efectúa tanto de forma global como por estadio y grado tumoral.

## RESULTADOS

Se incluyen 88 pacientes que acudieron a consultas de revisión por carcinoma vesical superficial y que permanecían asintomáticos. De estos, 68 (77,3%) eran varones y 20 (22,7%) mujeres. 62 casos estaban libres de enfermedad y en 26 casos se objetivó recidiva tumoral.

En la Tabla 1 se refleja la distribución de la muestra por estadio y grado tumoral.

La sensibilidad global fue del 28% para el Bladder chek, 34,62% para la determinación cuantitativa del NMP-22, 34,62% para la citología y 100% para la cistoscopia, siendo significativa la diferencia con la cistoscopia ( $p=0,0001$ ) con un intervalo de confianza del 95%. (Tabla 2).

**Tabla 1**

Distribución de los tumores por grado y estadio

ESTADIO TUMORAL	0	1	2	3	Totales
Sin tumor	62	0	0	0	62
Ta-1	0	17	7	0	24
≥T2	0	0	0	2	2
Totales	62	17	7	2	88

**Tabla 2**

Resultados globales de las diferentes pruebas en 88 pacientes

TIPO DE PRUEBA	S IC-95%	E IC-95%	VPP IC-95%	VPN IC-95%
Bladder chek	28 10,40-45,60	93,55 87,43-99,66	63,64 35,21-92,06	76,32 66,76-85,87
NMP-22	34,62 16,33-52,90	80,33 70,35-90,30	42,86 21,69-64,02	74,24 63,69-84,79
Citología	34,62 16,33-52,90	87,10 78,75-95,44	52,94 29,21-76,67	76,06 66,13-85,98
Cistoscopia	100	87,10 78,75-95,44	76,47 62,21-90,73	100

S=sensibilidad(%), E=especificidad(%), VPP=valor predictivo positivo(%), VPN= valor predictivo negativo(%), IC-95%= Intervalo de confianza al 95%

La especificidad fue del 93,55% para el Bladder chek, 80,3% para la determinación cuantitativa del NMP-22, 87,10% para la citología y 87,10% para la cistoscopia, siendo significativa la diferencia ( $p=0,0001$  y  $0,013$  respectivamente) con un intervalo de confianza del 95%. (Tabla 2).

El valor predictivo positivo y negativo fue de 63,64 y 76,32 respectivamente para el bladder chek, 42,86 y 74,24 para la determinación cuantitativa del NMP-22, 52,94 y 76,06 para la citología y 76,47 y 100 para la cistoscopia. (Tabla 2). La causas de falsos positivos fueron 1 caso de cistitis incrustante y 2 de inflamación para la cistoscopia.

En la Tabla 3 se observan los valores de sensibilidad en función del estadio, teniendo en cuenta que los estadios infiltrantes están agrupados. Solo existe diferencia significativa al comparar los resultados entre Bladder chek, citología y cistoscopia en los Ta-1, ( $p=0,01$  y  $0,0001$  respectivamente).

**Tabla 3**  
Resultados en función del estadio

Estadio	Nº	Tipo de prueba	Sensibilidad (%)	IC-95%
Ta-1	24	Bladder chek	27,27	8,66-45,88
		NMP-22	34,78	15,32-54,25
		Citología	39,13	19,18-59,08
		Cistoscopia	100	-
≥T2	2	Bladder chek	50	0,00-99,99
		NMP-22	50	0,00-99,99
		Citología	0	-
		Cistoscopia	100	-

En la Tabla 4 se observa la sensibilidad en función del grado, encontrando diferencias significativas entre el bladder chek y el resto de las pruebas en el grado 2 ( $p=0,003$ ,  $0,0001$  y  $0,0001$  respectivamente).

En cuanto a la correlación entre bladder chek y la determinación cuantitativa de NMP-22, aunque la casa Matritech fija el punto de corte en 10U/mL, en nuestra serie hemos observado una correlación claramente más alta, siendo esta de 0,674 cuando el punto de corte es 10U/ml, y 0,810 cuando es de 15U/ml.

## DISCUSION

La elevada tasa de recurrencias del carcinoma vesical superficial obliga a un seguimiento exhaustivo en cuyo eje principal se encuentra la cistoscopia. En aquellos pacientes que se encuentren asintomáticos entre una y otra consulta, se podrían llevar a cabo métodos de diagnóstico menos agresivos como la ecografía, citología u otros métodos nuevos de diagnóstico, entre ellos el NMP-22, BTA

**Tabla 4**  
Resultados en función del grado

Grado	Nº	Tipo de prueba	Sensibilidad (%)	IC-95%
G1	17	Bladder chek	25	3,78-46,22
		NMP-22	29,41	7,75-51,07
		Citología	23,53	3,36-43,69
		Cistoscopia	100	-
G2	7	Bladder chek	28,57	0,00-62,04
		NMP-22	42,86	6,20-79,52
		Citología	71,43	37,96-99,99
		Cistoscopia	100	-
G3	2	Bladder chek	50	0,00-99,99
		NMP-22	50	0,00-99,99
		Citología	0	-
		Cistoscopia	100	-

stat y bladder chek. La pregunta se encuentra en, a aquellos pacientes asintomáticos, podríamos ahorrarles la cistoscopia en cada visita?.

La determinación de NMP-22<sup>4-9</sup> es la única de estos nuevos métodos, aprobada por la FDA para el screening y seguimiento del carcinoma vesical superficial. El Bladder chek da una rápida determinación de este en la consulta.

Son muchos los autores que han estudiado la utilidad clínica de NMP-22, entre ellos Carpinito y cols<sup>10</sup>, que encuentran una sensibilidad de 73,9%, especificidad de 78,2% para un valor de corte de 10U/mL. Soloway y cols<sup>11</sup>, encuentran valores muy similares (S =70 y E =79%) mientras que Miyanaga y cols<sup>12</sup>, encuentran valores discretamente superiores para la sensibilidad, 80,9% y menores para la especificidad, 64,3%.

El dispositivo Bladder chek detecta NMP-22, una proteína sobreexpresada en las neoplasias vesicales. Esta aumenta unas 20 a 80 veces en el núcleo de las células neoplásicas, y se libera tanto de estas como de las células normales a la orina como resultado de la muerte celular. Por lo tanto, altos niveles de NMP-22 en orina indican la presencia de células neoplásicas. Pueden ser causa de falsos positivos; cálculos renales, nefritis, neoplasias renales, infecciones urinarias, cistitis y cirugía reciente del tracto urinario<sup>13</sup>.

Cuando se compara tanto la determinación cuantitativa como cualitativa de NMP-22 frente a la citología nos encontramos con diferentes ventajas: es una técnica no dependiente del patólogo para su interpretación, independiente de la terminología y no usa escalas propias que en cada centro pueden ser diferentes, presenta un coste notablemente inferior al de la citología y no se ve limitado por la hematuria, la cual puede interferir en la citología.

Otro test rápido y sencillo de hacer es el BTA Stat test, que presenta una sensibilidad entre el 57 y 83%<sup>14-18</sup>. Entre sus desventajas cuando se compara con el Bladder chek se encuentran, su poca fiabilidad en tumores de bajo grado, la alta tasa de falsos positivos en presencia de hematuria y de neoplasia prostática.

La única referencia sobre Bladder chek la hemos encontrado en una publicación de un grupo japonés, Yokohama et al.<sup>19</sup>, encuentran una sensibilidad para Bladder chek de 56,8%. En los tumores grado 3 encuentran una sensibilidad de 68,4,



68,4 y 63,2% para Bladder chek, NMP-22 y citología. Por el contrario la sensibilidad en tumores de grado 1 fue de 58,3, 33,3 y 8,3% respectivamente, concluyendo que Bladder chek puede tratarse de un test fácil y confidencial para la detección de cáncer vesical, especialmente en los tumores de bajo grado.

En nuestros resultados encontramos unas tasas de sensibilidad mas bajas, 28, 34,62 y 34,62% para el Bladder chek, NMP-22 y citología respectivamente. En cambio, la especificidad resulta superior para Bladder chek que para NMP-22 siendo esto significativo ( $p=0,0001$ ). También resulta superior que la citología y la cistoscopia, siendo significativo ( $p=0,013$ ).

La sensibilidad obtenida por nosotros es superior a la citología en los tumores de grado 1, si bien no resulta significativa.

Es de destacar los bajos valores de sensibilidad tanto en la determinación de Bladder chek como en NMP-22 y citología comparado con otras series, lo cual puede ser debido a un tamaño muestral insuficiente, aunque por otro lado, se trata de una representación de nuestra actividad asistencial cotidiana.

Otro dato importante a considerar es el punto de corte empleado. El nivel de corte recomendado por la propia casa Matritech y otros autores es de 10U/mL, que es el que nosotros hemos utilizado como referencia. Diversos autores señalan otros puntos de corte; para Landman et al.<sup>20</sup> el nivel ideal sería 7 U/mL, Del Nero et al.<sup>21</sup> 6U/mL; Stamper et al.<sup>22</sup> 6,4U/mL, Hassa et al. 12U/mL y en nuestra serie 15U/mL.

Hoy por hoy, y con los datos y tipos de pruebas o test de que disponemos, la cistoscopia sigue siendo imprescindible.

## REFERENCIAS

- Pérez García FJ, Escaf Barmadah S, Fernández Gómez, JM et al. Determination of NMP-22 as recurrent marker in bladder cancer. Preliminary study. Arch Esp Urol 2000;53(4):305-312.
- Pirtskalaisvili, G, Getzenberg RH, Konety BR. Use of urine-based markers for detection and monitoring of bladder cancer. Tech Urol 1999;5(4):179-184.
- Gutiérrez Baños, JL, Rebollo Rodrigo MH, Antolín Juárez F, et al. NMP-22 en el diagnóstico del cáncer vesical. Actas Urol Esp 2000;24(9):715-720.
- Zippe C, Pandrangi L, Potts JM, et al. NMP-22: a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. Anticancer Res. 1999;19(4A):2621-2623.
- Zippe C, Pandrangi L, Agarwai A. NMP-22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. J Urol 1999;161(1):62-65.
- Keese SK, Briggman JV, Thill G, Wu YJ. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. Rev Eukaryot Gene Expr 1996; 6:189-214.
- Casella R, Lehman K, Gasser TC: NMP-22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. J Urol. 1999;162(2): 500-501.
- Casella R, Huber P, Blochlinger A, et al. Urinary level of nuclear matrix protein 22 in the diagnosis of bladder cancer: experience with 130 patients with biopsy confirmed tumor. J Urol 2000;164(6): 1926-1928.
- Saad, A, Hanbury DC, Mcnicholas TA, et al. A study comparing various noninvasive methods of detecting bladder cancer in urine. BJU Int Mar 2002; 89(4):369-373.
- Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, et al. Urinary nuclear matrix protein as marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. J Urol 1996;156:1280-1285.
- Soloway MS, Briggman JV, Caprinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP-22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. J Urol 1996;156:363-367.
- Miyayama N, Akaza H, Ishikawa S, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP-22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. Eur Urol 1997;31:163-168.
- Lahme S, Bichler KH, Feil G, Krause S. Comparison of cytology and nuclear matrix protein 22 for the detection and follow-up of bladder cancer. Urol Int 2000;65(2):100-105.
- Sozen S, Biri Z, Kupeli B, et al. Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 1999; 36(3):225-229.
- Poulakis V, Witzsch U, Devries, et al. A comparison of urinary nuclear matrix protein 22 and bladder tumour antigen test with voided urinary cytology in detecting and following bladder cancer: prognostic value of false-positive results. BJU International. 2001; 88(7):692-701.
- Gutiérrez Baños JL, Rebollo Rodrigo MH, Antolín Juárez F, et al. Comparative study of BTA stat test, NMP-22, and cytology in the diagnosis of bladder cancer. Arch Esp Urol 2000;53(1):21-27.
- Giannopoulos A, Manousakas T, Mitropoulos D, et al. Comparative evaluation of the BTastat test, NMP-22, and voided urine cytology in the detection of primary and recurrent bladder tumors. Urology 2000;55(6):871-875.
- Casetta G, Gontero P, Zitella A, et al. BTA quantitative assay and NMP-22 testing compared with urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urol Int 2000;65(2):100-105.
- Yokoyama T, Sekigawa R, Hayashi T, et al. The clinical efficacy of bladder chek NMP-22 in urothelial cancer. Rinsho Byori 2004;52(3):199-203.
- Landman J, Chang Y, Kavalier E, et al. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology 1998;52(3):398-402.
- Del Nero A, Esposito N, Curro A, et al. Evaluation of urinary level of NMP-22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: comparison with urinary cytology and BTA test. Eur Urol 1999; 35(2):93-97.
- Stamper DS, Carpinito GA, Rodríguez-Villanueva J, et al. Evaluation of NMP-22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1998;159:394-398.

Dra. C. Aguilera Tubet  
Servicio de Urología  
Hosp. Univ. Marqués de Valdecilla  
Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander

(Trabajo recibido el 2 septiembre de 2004)