Utilidad clínica del test urinario Immunocyt™ en el protocolo de revisiones de pacientes con antecedentes de neoplasia uroteliales

C. García Peñalver, A. Pérez Barrios, O. Leiva Galvis

Servicio de Urología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Actas Urol Esp 2005; 29 (6): 535-541

RESUMEN

UTILIDAD CLÍNICA DEL TEST URINARIO IMMUNOCYT™ EN EL PROTOCOLO DE REVISIONES DE PACIENTES CON ANTECEDENTES DE NEOPLASIA UROTELIALES

Objetivos: El objetivo global de este trabajo es el de determinar en un estudio prospectivo la utilidad del kit comercial IMMUNOCYT™ para el seguimiento de pacientes tratados de cáncer de vejiga y la evaluación de su utilidad como complemento de la citología urinaria y posible herramienta en la reducción del número de cistoscopias de revisión.

Material y Métodos: Entre Septiembre/01 a Diciembre/02 se recogió la orina de un total de 136 pacientes (115 con antecedentes de neoplasia vesical o sospecha de la misma y 21 pacientes con otras patologías urológicas) para realizarles el test del Immunocyt® (uCyt+) y la citología urinaria. La orina recogida era fijada con alcohol al 50% en un volumen igual. La citología urinaria y el Immunocyt® fueron informados por un citopatólogo que desconocía tanto el resultado de su correspondiente citología como el informe de la biopsia vesical. Para el estadiaje y grado de las muestras se utilizaron la clasificación TNM de la UICC de 1997 y la de la WHO/ISUP de 1998. Se dispuso de confirmación histopatológica de las lesiones en 111 pacientes (81,6% de los pacientes).

Resultados: La distribución por sexos fue del 89% para varones y del 11% mujeres. La edad media fue de 71,68 años [27-98]. La sensibilidad y especificidad globales fueron del 77,9% y 92,3% para el Immunocyt® y del 47,9% y 100% para la citología urinaria respectivamente. Los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) fueron del 96,4% y 61,7% respectivamente para el Immunocyt® y del 100% y 36,7% para la citología. En los Ta y carcinomas de bajo grado la sensibilidad del Immunocyt® fue del 70% (n=20) y 76,4% (n=34) respectivamente, mientras que para la citología urinaria fue del 25% (n=28) y 29,7% (n=37) respectivamente. Las diferencias observadas entre las sensibilidades del Immunocyt® y de su citología fueron estadísticamente significativas (X^2 p<0,05) tanto de forma global como en los Ta y en los ca. de bajo grado. La sensibilidad y especificidad conjunta de los dos test (ambos test combinados) fue del 86,8% y 96,2% respectivamente. La sensibilidad conjunta de los dos test para los Ta y bajo grado fue del 80% (n=20) y del 82,3% (n=34) respectivamente. Con el Immunocyt® se diagnosticó de forma global un 36,2% de tumores.

Conclusiones: A la vista de los resultados obtenidos decidimos cambiar nuestro protocolo de seguimiento reduciendo el número de cistoscopias en las revisiones al 32,2% durante los 5 primeros años de seguimiento tras la cirugía (sobre una cohorte de 140 pacientes intervenidos anualmente). Esto supondrá un beneficio para el paciente ya que disminuirán el número de infecciones urinarias y la iatrogenia ocasionadas por la realización de las cistoscopias de seguimiento. Además, esta reducción del 32,2% del número de cistoscopias en 5 años reportará un ahorro sanitario aproximado de 35.560 € en 5 años.

Palabras clave: Neoplasia vesical. Cistoscopia. Citología urinaria.

ABSTRACT

CLINICAL USEFULNESS OF THE IMMUNOCYT™ URINARY TEST IN THE FOLLOW-UP PROTOCOL OF PATIENTS WITH UROTHELIAL NEOPLASMS

Objectives: The overall objective of this study was to carry out a prospective investigation of the usefulness of the IMMUNOCYT™ commercial kit in the follow-up of patients treated for bladder cancer and to evaluate its utility as a complement to urinary cytology and a possible tool for reducing the number of follow-up cystoscopies required.

Subjects and methods: From September 2001 to December 2002, the Immunocyt™ test and urinary cytology were performed in urine samples from a total of 136 patients (115 with a history or suspicion of bladder cancer and 21 patients with other urological pathologies). Urine samples were fixed with an equal volume of 50% alcohol. Urinary cytology and the Immunocyt™ test were interpreted by a cytopathologist unacquainted with the result of the corresponding cytology and bladder biopsy report. Samples were staged and graded using the 1997 TNM classification of the UICC and the 1998 WHO/ISUP classification. Histopathological confirmation of lesions was available for 111 patients (81.6%).

Results: The gender distribution was 89% men and 11% women. Mean age was 71.68 years (range 27 to 98 years). Overall sensitivity and specificity were 77.9% and 92.3% for the Immunocyt™ test and 47.9% and 100% for urinary cytology, respectively. The positive (PPV) and negative predictive values (NPV) were 96.4% and 61.7%, respectively, for the Immunocyt™ test and 100% and 36.7% for cytology. In Ta and low-grade carcinomas, the sensitivity of the Immunocyt™ test was 70% (n=20) and 76.4% (n=34) respectively, whereas it was 25% (n=28) and 29.7% (n=37), respectively, for urinary cytology. The differences observed between the sensitivities of the Immunocyt™ test and cytology were statistically significant (X^2 p<0.05) overall and for Ta and low-grade carcinomas. The sensitivity and specificity of the combination of both tests were 86.8% and 96.2%, respectively. The sensitivity of the combination of both tests for Ta and low-grade carcinomas was 80% (n=20) and 82.3% (n=34), respectively. The Immunocyt™ test was diagnostic in 36.2% of tumors overall.

Conclusions: In view of the results obtained, we decided to change our follow-up protocol to reduce the number of follow-up cystoscopies by 32.2% in the first 5 years of postoperative follow-up (in a cohort of 140 patients who undergo surgery annually). This benefits patients by reducing the number of urinary infections and iatrogenesis originated by follow-up cystoscopy. In addition, this 32.2% reduction in the number of cystoscopies in 5 years will yield a savings of approximately 35,560 EUR to the health care system in 5 years.

Keywords: Bladder cancer. Cystoscopy. Urinary cytology.

El manejo de los carcinomas de células transicionales (CCT) constituye un importante desafío clínico. El diagnóstico inicial y seguimiento de los pacientes con antecedentes previos de CCT se basa fundamentalmente en el examen cistoscópico y realización de citología urinaria. Para el control y seguimiento de los pacientes con antecedentes de carcinomas de CCT la técnica "gold standard" es la cistoscopia ambulatoria, la cual no está exenta de complicaciones (infección del tracto urinario en el 15% de los pacientes, disuria en el 59%, frecuencia urinaria en el 41% y hematuria en el 30%^{1,2}).

La sensibilidad global de la citología para la detección de los tumores de urotelio varía del 16% al 60% según diversos autores³. La especificidad de la citología en cambio no tiene tanta variabilidad, oscilando entre el 95-98% cuando se identifican células tumorales. Otros test basados en la detección de antígenos tumorales en orina como el BTA, NMP22 parecen tener una mayor sensibilidad (60-70%) que la citología pero a expensas de una menor especificidad^{4,5}. Por lo tanto estos test tienen un impacto clínico limitado en la práctica diaria ya que no pueden reemplazar ni sustituir ni a la citología ni a la cistoscopia. En contra de los marcadores proteicos urinarios, cuyo objetivo es el de sustituir a la cistoscopia, el test del InmunoCyt® (DiagnoCure Inc., Québec, Canadá) se ha desarrollado con la intención de mejorar y potenciar la precisión de la citología urinaria.

Kausch I. y Böhle encuantran en su revisión sistemática que la mejor relación sensibilidad-especificidad se obtiene para el test del InmunoCyt® (86,1 y 80%, respectivamente), además se pronuncian por el uso combinado de varios marcadores (citando como ejemplo el test del InmunoCyt®), como procedimiento más útil para el diagnóstico de los tumores de bajo grado⁶. En un resumen de la Asociación Francesa de Urología (2001), Dominique et al. afirman que aunque los marcadores tumorales biológicos están aún en evaluación, los mejores encontrados hasta el momento para el diagnóstico del cáncer vesical son el InmunoCyt®, CYFRA 21 y el análisis de los microsatélites en orina⁷.

Tenemos experiencia previa en el uso del test del InmunoCyt®, ya que entre Julio/99 a Agosto/01

realizamos el test con una serie de modificaciones en la técnica de realización y que pensamos que a priori no tendrían porqué influir en los resultados. Dichas modificaciones fueron el uso de la citocentrífuga (Cytospin®) para la obtención de las células, el uso de hematoxilina sin ácido acético al 4% y el aceptar como válidas para la lectura del test del InmunoCyt® las preparaciones con menos de 500 células transicionales. De esta forma realizamos el test del InmunoCyt® a un total de 204 pacientes, 171 con sospecha de tener un CCT o en seguimiento por antecedentes previos de neoplasia vesical y 33 pacientes con otras patologías urológicas sin sospecha de CCT. Obtuvimos una sensibilidad global para la citología y el InmunoCyt® del 50,7% y del 40,7% respectivamente, mientras que la especificidad global de ambas fue 94,2% y 92,5% para la citología y el InmunoCyt® respectivamente. Revisando la literatura, solamente Vriesema et al. refieren una sensibilidad para el InmunoCyt® tan baja como la nuestra (del 50%) y una especificidad del 73% en sus 86 pacientes⁸. Pfister C et al., autores de un estudio multicéntrico francés realizado con el test del InmunoCyt®, sugieren que estos resultados pueden deberse a posibles deficiencias en la técnica de realización del InmunoCyt®⁹. Por lo tanto, a la vista de los resultados, nos dispusimos a revisar detenidamente los pasos en la técnica de realización del InmunoCyt® y tras detectar esos "errores" decidimos seguir utilizando el test una vez corregidas esas deficiencias técnicas. Los resultados así obtenidos son los que presentamos a continuación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El periodo de estudio abarcó desde Septiembre 2001 a Diciembre 2002 y se recogió la orina de 136 pacientes para la realización del test del InmunoCyt® y de la citología urinaria convencional (técnica de Papanicolau). Los pacientes de este estudio prospectivo se obtuvieron de la consulta externa de Urología del Hospital y cumplían alguno de estos criterios de inclusión: a) estaban siendo revisados periódicamente por antecedentes de neoplasia urotelial; b) estaban en estudio por sospecha de neoplasia urotelial (hematuria

macroscópica, microhematuria en estudio, citologías previas sospechosas o sd. miccional muy irritativo, por ejemplo); c) pacientes con otras patologías o antecedentes urológicos a excepción de los previos.

Ninguno de los pacientes habían recibido instilaciones intravesicales con BCG o cualquier quimiprolifático el mes previo a la recogida de la orina.

Se realizó resección transuretral si durante el estudio realizado desde la consulta (cistoscopia, ecografía, urografía, TAC o citologías) se confirmaba (o se tenía la sospecha) la existencia de una neoformación vesical. Para el estadiaje clínico de los tumores se utilizaron la clasificación TNM de la UICC de 1997 para el estadiaje y la de la WHO/ISUP de 1998 para el grado tumoral. Se dispuso de constatación histopatológica en el 81,6% de los pacientes (n=111).

Los pacientes fueron clasificados en CASOS (74,3%, n=101) si durante el estudio o tras la RTU se confirmaba la existencia de una neoplasia vesical (eran los pacientes con antecedentes previos de CCT y recidivantes o los pacientes con tumores "de novo") y en CONTROLES (25,7%, n=35) si se constataba la ausencia de la misma (eran los pacientes con otras patologías urológicas o con antecedentes previos de CCT pero sin recidiva en las pruebas diagnósticas realizadas o tras constatación histopatológica tras la RTU).

Se recogieron otras variables para su análisis como la forma del tumor (único o múltiple), tamaño (mayor o menor de 3 cm).

Test del InmunoCyt®

La orina recogida fue obtenida siempre por micción espontánea. Para que la orina fuera válida, debía de haber transcurrido como mínimo 1 mes desde la última cistoscopia o desde el último tratamiento intravesical con inmunoterapia o quimioterapia. Se excluyó para su análisis la primera micción de la mañana.

La cantidad de orina recogida fue al menos de 40 ml, destinándose esa orina tanto para su análisis por microscopia óptica (citología) como para su análisis por microscopio de inmunofluorescencia (InmunoCyt®). La orina se fijaba inmediatamente con un volumen de alcohol al 50% idéntico al volumen de orina entregado.

El test del InmunoCyt® se realizó siguiendo las indicaciones estrictas de su fabricante (Diagno-Cure, Saint-Foy, Québec, Canadá) tal y como hicieron otros autores^{3,8,9}.

En cada preparación se contaba el número de células rojas y verdes positivas. La célula problema era considerada positiva si tenía una emisión clara de fluorescencia verde o roja y era identificada como una célula urotelial por el microscopio de luz óptica (Fig. 1). El test del InmunoCyt® además de positivo o negativo se consideró no valorable si en la preparación existían menos de 500 células o si en la lectura se observaban artefactos debido a: hematíes, moco, proteínas, células inflamatorias, artefactos del inmunocomplejo, detritus, células escamosas o cristales. Los resultados de la citología fueron positivos, negativos, no valorables y sospechosos.

FIGURA 1. Grupo papilaroide de carcinoma de células transicionales de alto grado (x 40). Inmunofluorescencia marcada con ambas tonalidades (verde y roja). Captación granular y difusa.

Las preparaciones fueron analizadas por un citopatólogo con experiencia que además había sido instruido en la técnica por un biólogo del laboratorio distribuidor (Inibsa, S.A.). Cuando el citopatólogo examinaba las preparaciones del InmunoCyt®, desconocía el resultado de su respectiva citología y el anatomopatológico del tumor si es que el paciente se había operado.

Análisis estadístico

Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) tanto para la citología como para el InmunoCyt®, teniendo como patrón de referencia la cistoscopia (con toma de biopsias cuando se dispuso de ellas). Se calcularon los resultados de ambos test de forma conjunta para saber si eran mejores que los del ImmunoCyt™ sólo. También se calcularon los índices mencionados de ambos test según el grado y estadio tumoral.

Se construyó una base de datos de los pacientes con Acces 2000. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 11.0.

RESULTADOS

La distribución por sexos fue del 89% para varones y del 11% mujeres. La edad media fue de 71,68 años [27-98]. El grupo CASOS (n=101) lo formaban 67 pacientes con recidiva de su CCT y 34 pacientes con tumores de "novo". El grupo CONTROLES (n=35) quedaba formado por 14 pacientes sin recidiva de su CCT y 21 enfermos con otros antecedentes urológicos. Para el estudio de los pacientes se realizaron 49 cistoscopias, 46 ecografías, 24 estudios urográficos y 10 TAC. La sensibilidad y especificidad de nuestras cistoscopias fue del 94,6% y 44,4% respectivamente (n=46).

Se tuvieron que rechazar 13 preparaciones (9,6%) por encontrar escasa celularidad en las mismas. Otros 29 (21,32%) test del InmunoCyt® fueron informados como no valorables por encontrar artefactos en su lectura; por lo que el número total de ImmunoCyts™ no valorables ascendió a 42 (30,9%). De las 111 intervenciones quirúrgicas realizadas, el 91% (n=101) fueron mediante RTU. Las otras 10 intervenciones que se realizaron fueron 2 nefroureterectomías (por tumores de urotelio superior) y 8 cistoprostatectomías radicales con conducto ileal tipo Bricker. El tiempo medio transcurrido desde

que se realizó el test InmunoCyt® hasta la realización de la cirugía fue de 13,5 días (media de 0,45 meses $\pm$ 1,18).

La sensibilidad y especificidad globales fueron del 77,9% y 92,3% para el InmunoCyt® y del 47,9% y 100% para la citología urinaria respectivamente. Los VPP y VPN fueron del 96,4% y 61,5% respectivamente para el InmunoCyt® y del 100% y 36,7% para la citología. En los Ta y carcinomas de bajo grado la sensibilidad del InmunoCyt® fue del 70% (n=20) y 76,4% (n=34) respectivamente, mientras que la de la citología fue del 25% (n=28) y 29,7% (n=37) respectivamente. Las diferencias observadas entre las sensibilidades de ambos test fueron estadísticamente significativas (X^2 p<0,05) tanto de forma global como en los Ta y en los carcinomas de bajo grado. La sensibilidad y especificidad conjunta de los dos test (ambos test combinados) fue del 86,8% y 96,2% respectivamente de forma global. La sensibilidad conjunta de los dos test fue del 80% (n=20) y del 82,3% (n=34) para los Ta y bajo grado respectivamente (Tabla 1 y 2). El grado de acuerdo *Kappa* de ambos test es de 0,4.

Tabla 1
Índices del InmunoCyt® y de la citología de orina

	S	E	VPP	VPN	RPP	RPN
Citología (n = 95)	47,9%	100%	100%	36,7%	∞	0,52
InmunoCyt® (n = 94)	77,9%	92,3%	96,4%	61,5%	10,13	0,24
Ambos (n = 72)	86,8%	96,2%	98,3%	73,5%	22,56	0,14

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RPP: razón de probabilidad positiva; RPN: Razón de probabilidad negativa.

Tabla 2
Índices del InmunoCyt® y de la citología de orina según TNM y Grado tumoral

	Ta	T1	T2	Ca in Situ	Bajo grado	Alto grado
Sensibilidad de la citología	25% (n=28)	69,2% (n=26)	91,7% (n=12)	100% (n=1)	29,7% (n=37)	65,6% (n=32)
Sensibilidad del InmunoCyt®	70% (n=20)	76,7% (n=30)	50% (n=12)	66,7% (n=3)	76,4% (n=34)	77,4% (n=31)
Ambos	80% (n=20)	90% (n=30)	91,7% (n=12)	100% (n=1)	82,3% (n=34)	90,3% (n=31)

Hubo sólo 2 falsos positivos del InmunoCyt®: uno en un enfermo con poliquistosis renal (citología negativa) y otro en un enfermo con antecedentes de litiasis (14 de los 21 enfermos con otras patologías urológicas tenían antecedentes de litiasis) cuya citología fue sospechosa.

El InmunoCyt® por sí sólo es capaz de diagnosticar un 36,2% de tumores de forma global cuando su citología es negativa, sospechosa o no representativa. Diagnostica de más, por sí sólo, un 31,25% y 27,8% de los tumores Ta y T1 respectivamente; y un 37,5 y 26,2% de más en los carcinomas de bajo y alto grado respectivamente.

Obtuvimos 13 citologías (9,6%) sospechosas, siendo en estos casos la sensibilidad del ImmunoCyt™ del 87,5% (n=8).

DISCUSIÓN

La utilización de anticuepos monoclonales por el test del InmunoCyt® para mejorar la sensibilidad de la citología es un descubrimiento llevado a cabo por los Dres. Yves Fradet y Campbell Lockhart en 1997¹⁰. Estos autores consiguen una sensibilidad con el uso combinado del InmunoCyt® y de la citología del 96,4% en los tumores pTa.

Para Mian et al. sobre una muestra de 264 pacientes, la sensibilidad global conjunta (InmunoCyt® en combinación con la citología) alcanzada es del 89,9%, mientras que la del InmunoCyt® sólo fue del 86,1% con un 79,4% de especificidad¹¹. Hans Olsson y Björn Z. obtuvieron la mayor sensibilidad combinada (del 100% en 121 pacientes); sin embargo, la especificidad del InmunoCyt® fue del 68,7%³.

Existe un estudio multicéntrico francés (realizado en 10 centros hospitalarios) que es el que hasta ahora ha reclutado un mayor número de pacientes para la realización del test del InmunoCyt® (649 pacientes, presentando 458 pacientes historia previa de CCT y consultando otros 236 por síntomas sugestivos de cáncer vesical)⁹. Se dispuso de confirmación histopatológica en 143 pacientes (20,6%). Para el InmunoCyt® de forma aislada, obtuvieron una sensibilidad del 60,7%, 75,6% y 76,8% en los carcinomas G1, G2 y G3 respectivamente. La especificidad del test fue del 84,2%. La sensibilidad conjunta alcanza un valor medio de 79,2%, y para los carcinomas in situ se sitúa en el 100%. Sus autores señalan además que existe una gran variabili-

dad en la sensibilidad de la citología entre los distintos centros que oscila entre el 30% y el 70%.

Nuestro estudio es el segundo que más comprobaciones histopatológicas tiene de sus lesiones (un total de 111). Además queremos señalar que la especificidad que obtuvimos con el test del InmunoCyt® (92,3%) es la más alta registrada hasta ahora con respecto a las obtenidas por otros autores^{3,8-11}. La proporción de preparaciones que tuvimos que rechazar por encontrar escasa celularidad en la lectura con el microscopio óptico fue del 9,6%. Los descubridores del test¹⁰ tuvieron que rechazar un 17,9% de las muestras en el grupo control y un 5,2% en el grupo de enfermos. Un 5,7%, 5,8% y 17% de orinas tuvieron que rechazar por escasa celularidad Christine Mian¹¹, Hans Olsson³ y Vriesema JL⁸ respectivamente. Hay que decir que a este 9,6% de InmunoCyt® no valorables por escasa celularidad, tenemos que añadirle otro 21,3% por artefactos en su lectura, lo que supone un total de 30,9% de InmunoCyt® no válidos (por escasa celularidad y por artefactos en su lectura).

En nuestro protocolo de seguimiento de pacientes con antecedentes de CCT, los pacientes son clasificados según su riesgo de recidiva o progresión en tres grupos: a) grupo 1, se trata de tumores uroteliales Ta únicos ó <3 cms y con primera recidiva tras RTU después de los 3 meses; b) grupo 2, si T1 únicos, <3 cm y primarios ó Ta que no cumplen los criterios anteriores; c) grupo 3, si carcinoma de alto grado ó carcinoma in situ ó T1 si no cumplen los criterios anteriores. Salvo excepciones, en cada visita les revisamos con los resultados de 3 citologías previas y les realizamos una cistoscopia. De forma periódica les realizamos estudios urográficos. Según este protocolo, en 5 años de seguimiento (sin recidivas) el número de cistoscopias que se realizan son de 11, 12 y 13 a los pacientes de los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. En nuestro centro el número medio de RTUs vesicales que realizamos en un año es de aproximadamente unas 140, de las cuales alrededor del 20% (n=28) corresponden a pacientes del grupo 1, el 50% (n=70) al grupo 2 y el 30% (n=42) al grupo 3.

A la vista de los resultados obtenidos en la sensibilidad conjunta para los tumores Ta y T1 (80% y 90% respectivamente) y tumores de bajo y alto

grado (82,3% y 90,3% respectivamente), hemos modificado nuestro protocolo de seguimiento de tumores de células transicionales, espaciando la frecuencia y número de cistoscopias tal y como queda reflejada en la Tabla 3. Ives Fradet sigue un protocolo revisiones en pacientes operados de neoplasia vesical similar al propuesto por el grupo de Marberger (Viena) logrando una reducción en el número de cistoscopias del 40% en los 2 primeros años¹².

De esta forma estaríamos reduciendo en 5 el número de cistoscopias en los primeros 5 años de seguimiento de un paciente que perteneciese al Grupo 1. En el Grupo 2 se evitarían 4 cistoscopias en 5 años y 3 en el Grupo 3. Tras 10 años de seguimiento el número de cistoscopias evitadas sería de 8,9 y 10 en los Grupos 3,2 y 1 respectivamente.

Salvo en el Grupo 1 y solamente en el control realizado a los 18 meses post-cirugía, las revisiones siempre las hacemos con cistoscopia, citología e InmunoCyt®. Esto lo hacemos así para aumentar al 100% la especificidad de la cistoscopia (que en nuestras manos es del 44,4%) con la asociación de la citología y el InmunoCyt® y de esta forma poder espaciar las revisiones de una forma más segura. Además, a partir del 5º año hemos reemplazado los controles cistoscópicos por los ecográficos en todos los grupos.

Para saber de una manera aproximada el número de cistoscopias que se evitarían con este nuevo protocolo de seguimiento de CCT, partimos de la base de que el número de RTUs de vejiga que realizamos al año es de unas 140. Aproximadamente un 20% (n=28) de ellas pertenecerían al Grupo 1 de la clasificación comenta-

da con anterioridad, el 50% (n=70) al Grupo 2 y el 30% (n=42) al Grupo 3.

Por lo tanto si siguiéramos a estos 140 pacientes durante 10 años (suponiendo además que estén libres de recidiva) se evitarían 1246 cistoscopias y a los 5 años 546 (una reducción del 32,2% en el número de cistoscopias), con el consiguiente ahorro sanitario.

Tenemos que tener en cuenta además que con el antiguo protocolo, el número de citologías que se pedían por paciente en cada revisión eran de 3, con la intención de reducir el número de falsos negativos de la citología y aumentar de esta forma su sensibilidad, a base de repetir la prueba. Pues bien, con el nuevo protocolo, sólo se realiza una citología urinaria (más el InmunoCyt®). Teniendo en cuenta que el coste medio de una citología es de unos 19 euros (7 corresponderían a costes técnicos y 12 a honorarios profesionales), estaríamos ahorrando unos 38 euros¹³. Sabemos que el coste medio de una cistoscopia en un hospital público español oscila entre 90,15 y 204,34€*, mientras que para Nam RK. et al. es de 221 dólares (de los cuales 89 corresponderían a los honorarios profesionales y 132 al uso de instalaciones y el equipo)¹³. Como el test del InmunoCyt® tiene un coste total de 50,76€ (38,76€ por costes técnicos y 12 aproximadamente de honorarios profesionales), en cada visita estaríamos gastando 24,76€ de más con este nuevo protocolo. Por lo tanto, el gasto sanitario de la realización del test del InmunoCyt® (realizando una única citología de orina) sería de 173,32€ para un paciente del Grupo 1 en 5 años de seguimiento y de 198,08 y 247,6€ para los pacientes de los grupos 2 y 3 respectivamente.

Tabla 3

	1º año	2º año	3º años	4º y 5º año	> 5 años
Grupo 1	Cistoscopia+citología InmunoCyt® al 3º y 12º mes	Citología+InmunoCyt® a los 18 meses y Cistoscopia+ citología+InmunoCyt® a los 24 meses	Cistoscopia+citología InmunoCyt® anualmente	Cistoscopia+citología InmunoCyt® anualmente	Ecografía+citología InmunoCyt® anualmente
Grupo 2	Cistoscopia+citología InmunoCyt® cada 4 meses	Cistoscopia+citología InmunoCyt® cada 6 meses	Cistoscopia+citología InmunoCyt® anualmente	Cistoscopia+citología InmunoCyt® anualmente	Ecografía+citología+ InmunoCyt® anualmente
Grupo 3	Cistoscopia+citología InmunoCyt® cada 3 meses	Cistoscopia+citología+ InmunoCyt® cada 6 meses	Cistoscopia+citología+ InmunoCyt® cada 6 meses	Cistoscopia+citología InmunoCyt® anualmente	Ecografía+citología+ InmunoCyt® anualmente

Sabiendo que el número de cistoscopias que evitaríamos con este nuevo protocolo a 5 años es de 546 y que el coste total de una cistoscopia es de 147,25€ (según el Hospital del Mar, fuente de información suministrada por los laboratorios de Inibsa®), el ahorro sanitario una vez descontado el incremento de coste por la realización del Inmu-noCyt® (unos 44838,38€), sería de 35560,12€. Hemos tenido en cuenta además el gasto extra que supone ese 21,3% de Inmu-noCyt® no valorables por artefactos (unos 15720,6€), debiendo por lo tanto que repetir el test.

El número de cistoscopias que estaríamos evitando por cada 140 CCT operados tras 5 años de seguimiento sería del 32,2%.

CONCLUSIONES

A la vista de los resultados obtenidos decidimos cambiar nuestro protocolo de seguimiento reduciendo el número de cistoscopias en las revisiones al 32,2% durante los 5 primeros años de seguimiento tras la cirugía (sobre una cohorte de 140 pacientes intervenidos anualmente como media). Esto supone un beneficio para el paciente ya que disminuyen el número de infecciones urinarias y la iatrogenia ocasionadas por la realización de las cistoscopias de seguimiento. Además, esta reducción del 32,2% del número de cistoscopias en 5 años reporta un ahorro sanitario aproximado de 35.560€ en 5 años.

*Información suministrada por los Laboratorios Inibsa® S.A.

Agradecimientos

A los laboratorios Inibsa® S.A. por contribuir en el adiestramiento y aprendizaje de nuestros citopatólogos en esta técnica a través de personal con experiencia en la preparación y lectura del ImmuCyt™.

REFERENCIAS

1. Denholin SW, Conn IG, Newsam JE et al. Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. *Br J Urol* 1990;66:152.
2. Westenfelder M, Rosset K and Pelz Y. Development of nosocomial and iatrogenic urinary tract infections (UTI) following urological interventions. A prospective clinical study. *Scand J Neplriol, Suppl* 1987;104:59.
3. Olsson H, Zackrisson B. Immunocyt a useful method in the follow-up protocol for Urol patients with urinary bladder carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35(4):280-282.
4. Pode D, Shapiro A, Wald M et al. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol* 1999;161:443-446.
5. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA et al. The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Eur Urol* 2001;39:619.
6. Kausch I, Böhle A. Bladder cancer II. Molecular aspects and diagnosis. *Eur Urol* 2001;39(5):498-506.
7. Chopin DK, Gattegno B. Superficial bladder tumors. *Eur Urol* 2002;42(6):533-541.
8. Vriesema JL, Atsma F, Kiemeny LA et al. Diagnostic efficacy of the Immunocyt test to detect superficial bladder cancer recurrence. *Urology* 2001;58(3):367-371.
9. Pfister C, Chautard D, Devonec M et al. Immunocyt test improves the diagnostic accuracy of urinary cytology: Results of a Frech multicenter study. *J Urol* 2003;169(3):921-924.
10. Fradet Y, Lockhart C. Performances characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: Immunocyt. *Canad J Urol* 1997;4:400-405.
11. Mian C, Pycha A, Wiener H et al. Immunocyt a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol* 1999;161:1486-1489.
12. Fradet Y. Recent advances in the management of superficial bladder tumors. *The Canadian Journal of Urology* 2002;9(3):1544-1544.
13. Nam RK, Redelmeier DA, Spiess PE et al. Comparison of molecular and conventional strategies for followup of superficial bladder cancer using decision analysis. *J Urol* 2000;163:752-757.

Dr. C. García Peñalver
Villarta de los Montes, 33
06800 Mérida (Badajoz)

(Trabajo recibido el 23 febrero 2005)