

EMPLEO DEL NMP22 BLADDER-CHEK EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA

Victoria Gonzalo Rodríguez, Lourdes Sanz Justo, Isabel De Miguel Santamaría, Javier Martínez de Iturrate y Ernesto Fernández del Busto.

Servicio de Urología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

Resumen.- OBJETIVO: Evaluar la utilidad del NMP22 BladderChek para el diagnóstico y el seguimiento del tumor vesical comparándolo con la citología y la cistoscopia.

MÉTODOS: Grupo 1 formado por 109 pacientes asintomáticos en seguimiento por cáncer de vejiga a los que realizamos citología, cistoscopia y el test NMP22. Grupo 2 constituido por 15 pacientes que consultan por hematuria. Se realiza cistoscopia y el test NMP22.

RESULTADOS: Grupo 1, 9 pacientes presentaron recidiva vesical. La sensibilidad fue del 25% para el NMP22 BladderChek, del 50% para la citología y del 100% para la cistoscopia. La especificidad fue del 91.1% para el NMP22, del 94.1% para la citología y del 95% para la cistoscopia. Grupo 2, de los 15 pacientes 12

(80%) presentaron tumoración vesical. La sensibilidad del NMP22 fue del 83.3% y del 100% para la cistoscopia. La especificidad fue del 100% para el NMP22 y del 66.7% para la cistoscopia.

CONCLUSIONES: El NMP22 BladderChek no nos permite distanciar la realización de las cistoscopias en el seguimiento de los tumores vesicales, ya que presenta una baja sensibilidad. Recomendamos sin embargo su uso como screening de tumor vesical en pacientes de riesgo (aquellos que presentan hematuria, disuria y son fumadores).

Palabras clave: Cáncer vesical. NMP22 BladderChek. Cistoscopia. Citología.

Summary.- OBJECTIVES: The goal of this work is to evaluate the usefulness of NMP22 BladderChek in the diagnosis and follow-up of bladder cancer, comparing it with cystoscopy and urine cytology.

METHODS: Group 1: 109 asymptomatic patients on follow up for bladder cancer underwent cystoscopy, cytology and NMP22 BladderChek. Group 2: 15 patients with history of hematuria underwent cystoscopy and NMP22 BladderChek.

RESULTS: Group 1: 9 patients had tumor relapse. Sensitivity was 25% for NMP22 test, 50% for cytology and 100% for cystoscopy. Specificity was 91.1%, 94.1% and 95% respectively. Group 2: 12 patients had bladder cancer. The sensitivity was of 83.3% for NMP22 BladderChek and 100% for cystoscopy. The specificity was of 100% for NMP22 BladderChek and 66.7% for cystoscopy.

Correspondencia

Victoria Gonzalo Rodríguez
Avenida Reyes Católicos, 16
2ª Escalera 3º C
09005 Burgos. (España).
victoriaCGR@hotmail.com

Trabajo recibido: 9 de noviembre 2007

CONCLUSIONS: *The low sensitivity of NMP22 BladderChek invalidates it as alternative method to cystoscopy in the follow-up of bladder cancer. But it can be recommended for screening in patients without history of bladder cancer but with an increased risk (smokers, patients with dysuria and hematuria).*

Keywords: *Bladder Cancer. NMP22 BladderChek. Cystoscopy. Cytology.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer vesical (1) es el segundo tumor genitourinario más frecuente, después del cáncer de próstata, siendo responsable de un 3% de las muertes. Es cuatro veces más frecuente en el sexo masculino y se da en edades avanzadas, estando el 80% de los pacientes afectados en edades comprendidas entre los 50 y los 79 años.

En el momento del diagnóstico el 70% de los casos se presentan como tumores superficiales (Ta, Tis, T1), y de éstos un 10-20% se harán infiltrantes a lo largo de su evolución. El 30% restante son ya al diagnóstico tumores infiltrantes y en un 5% hay datos de afectación linfática y metástasis a distancia.

La supervivencia a los 5 años es del 90% cuando el tumor se diagnostica en estadios precoces, reduciéndose al 10% cuando se trata de estadios avanzados.

El punto clave en el comportamiento biológico del carcinoma vesical superficial es su alta tasa de recidiva. Se estima que sólo con tratamiento quirúrgico el porcentaje de recidiva es del 70%, realizándose por ello una terapia intravesical complementaria.

El elevado porcentaje de recurrencia y el riesgo de progresión hacen necesario la realización de un seguimiento exhaustivo de estos pacientes, siendo el "gold standard" la cistoscopia.

Junto con esta técnica endoscópica empleamos la citología. El análisis morfológico de las células exfoliadas nos permite realizar el diagnóstico precoz del tumor vesical, pudiendo ser positiva mucho antes de que objetivemos lesiones al realizar la cistoscopia. El principal problema (2) radica en que los tumores bien diferenciados tienen un aspecto citológicamente normal y tienen una mayor cohesión celular, por lo que el porcentaje de células desprendidas a la orina es menor, siendo la sensibilidad de la citología del 20%. Sin embargo esta técnica es fundamental en el

seguimiento de los tumores de alto grado GIII y en el carcinoma in situ, en los que la sensibilidad es del 80-90%.

Para mejorar la detección precoz de cáncer de vejiga así como para controlar la respuesta al tratamiento y la recurrencia del tumor, se están investigando numerosos marcadores tumorales.

El estudio que presentamos es el empleo del NMP22 BladderCheck Test en dos situaciones clínicas distintas, la primera para el diagnóstico precoz de una recidiva de un tumor vesical en el seguimiento de pacientes ya diagnosticados y tratados quirúrgicamente y con terapia intravesical, y en segundo lugar para el diagnóstico de cáncer vesical en aquellos pacientes que consultan por primera vez por hematuria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos el estudio entre agosto de 2005 y abril de 2007 con 109 pacientes ya diagnosticados de cáncer de vejiga y tratados quirúrgicamente

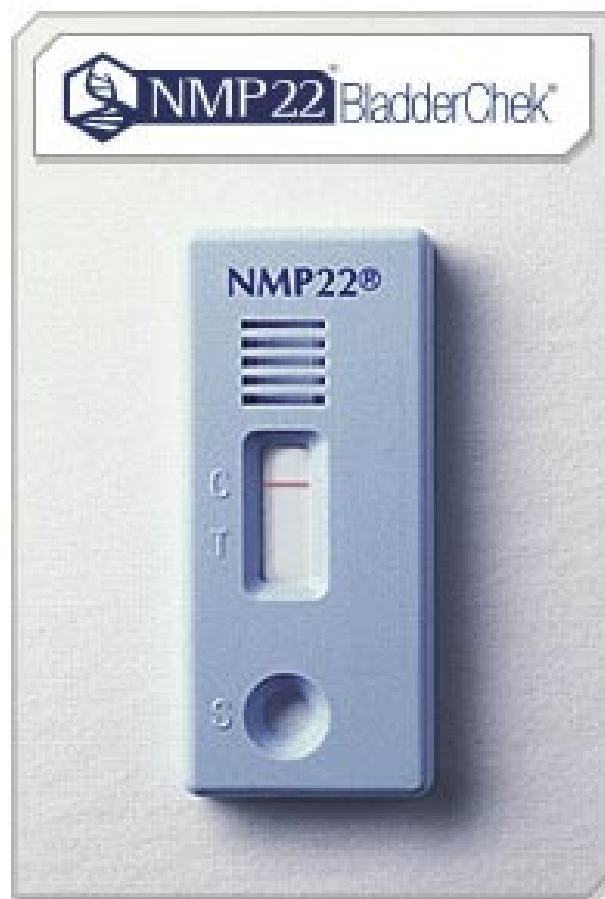


FIGURA 1. NMP22 BladderChek.

más terapia endovesical (mitomicina ó BCG). Se trata por tanto de pacientes asintomáticos, que acuden al Hospital para la realización de la cistoscopia de control de forma ambulatoria. Contamos además con el resultado de la citología solicitada con antelación.

Previamente a la realización del estudio endoscópico y con el consentimiento del paciente le pedimos una muestra de orina para realizar el test NMP22 junto con el Combur Test o tira reactiva de orina con el fin de valorar si la leucocituria y la hematuria interfieren en el test NMP22 pudiendo ser responsables de los falsos positivos.

Realizamos un estudio comparativo entre la cistoscopia, la citología y el test NMP22, con el objetivo de determinar la rentabilidad de combinar estas pruebas o la posibilidad de distanciar la realización de la cistoscopia.

Hemos empleado también el NMP22 en un segundo grupo de 15 pacientes que consultaban por primera vez por hematuria confirmando la existencia de un tumor vesical mediante cistoscopia.

Previa a la realización de la cistoscopia en los dos grupos de pacientes se toma una muestra de orina recolectada de forma natural en un envase de plástico, y realizamos el Test NMP22 y el Combur Test:



FIGURA 2. Técnica de realización.

El NMP22 BladderCheck es un test cualitativo destinado a la medición de la proteína 22 de la matriz nuclear, la cual es liberada en grandes cantidades a la orina por las células tumorales apoptóticas. El valor de corte de esta prueba cualitativa es de 10U/ml.

Es un dispositivo formado por una tableta con un pocillo y una ventana donde se leen los resultados. Mediante una pipeta de plástico transportamos la muestra de orina dejando caer suavemente sobre el pocillo 4 gotas enteras de orina, sin burbujas de aire, leyendo el resultado a los 30 minutos, no dejando nunca pasar más de 50 minutos ya que los resultados no serán válidos (Figuras 1 y 2).

En la parte superior de la ventana de lectura y marcado por una C observaremos una línea transversal rosada que se corresponde con la línea control. Por debajo y en paralelo marcado con una T aparecerá una segunda línea de igual o menor intensidad que la línea control siendo por tanto el resultado del test positivo. Por su parte la ausencia a este nivel de toda línea de color se corresponderá con un resultado negativo (Figuras 3 y 4).

El Combur Test es una tira de ensayo para la determinación semicuantitativa en orina de una serie de parámetros como son el pH, los leucocitos, la glucosa, proteínas, nitritos, sangre, etc. Utilizamos este test para determinar si alguno de estas determinaciones pueden interferir en el resultado del NMP22 dando lugar a falsos positivos.

Una vez que hemos tomado la muestra de orina para el NMP22, sumergimos la tira reactiva en el recipiente que contiene el resto de la orina leyendo el resultado a los 60 segundos comparando los colores de la tira con los de referencia.

Una vez realizadas ambas pruebas, llevamos a cabo la cistoscopia y aquellos pacientes en los que sospechamos un tumor vesical (grupo 2) o una recidiva tumoral (grupo 1) son sometidos a una resección transuretral de vejiga y posterior estudio histológico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos calculamos la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo para cada una de las tres pruebas, cistoscopia, citología y test NMP22. Los resultados se dan con un intervalo de confianza del 95%.

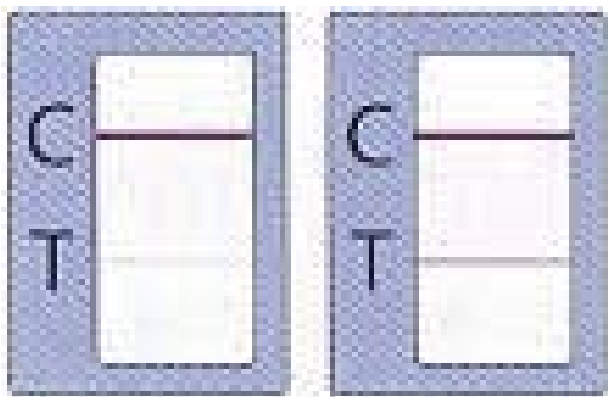


FIGURA 3. Resultado positivo. NMP22 BladderChek.

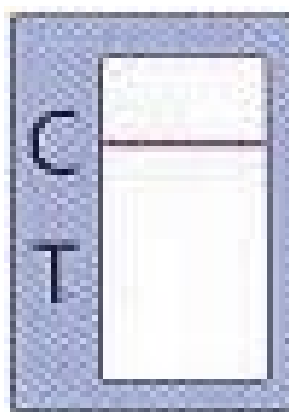


FIGURA 4. Resultado negativo. NMP22 BladderChek.

RESULTADOS

GRUPO 1

Constituido por 109 pacientes que acuden a revisión por carcinoma vesical, y que se encuentran asintomáticos. De éstos 99 (90,8%) fueron hombres y 10 mujeres (9,2%), siendo la media de edad de 67,4 años (29 - 92).

Desde el punto de vista histológico 64 (58,7%) pacientes habían presentado un tumor vesical de bajo grado (Ta G-I, T1 G-II) y 45 (41,3%) enfermos fueron tratados de un tumor de alto grado (T1 G-III, Ca in situ). Curiosamente de las 10 mujeres incluidas en el estudio 7 (70%) mostraron un tumor de alto grado.

De los 109 pacientes sólo 9 presentaron recidiva del cáncer vesical, siendo por tanto la tasa de recidiva del 8.2%. En 7 casos la histología fue de tumor de alto grado y en los 2 casos restantes tumor de bajo grado, objetivándose progresión del estadio solo en un paciente.

La sensibilidad fue del 25% para el NMP22 BladderCheck, del 50% para la citología y del 100% para la cistoscopia.

La especificidad fue del 91.1% para el NMP22, del 94.1% para la citología y del 95% para la cistoscopia.

El valor predictivo positivo y negativo fue de 18.2% y 93,9% respectivamente para el NMP22,

TABLA I. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS (Grupo 1).

PRUEBA	Cistoscopia	Citología	Test NMP22
Sensibilidad IC del 95%	100% 67.6%-100%	50% 21.5%-78.5%	25% 7.1%-59.1%
Especificidad IC del 95%	95% 88.9%-97.9%	94.1% 87.6%-97.2%	91.1% 83.9%-95.2%
V. Predic Post IC del 95%	61.5% 35.5%-82.3%	40% 16.8%-68.7%	18.2% 5.1%-47.7%
V. Predic Neg IC del 95%	100% 96.2%-100%	96% 90.1%-98.4%	93.9% 87.3%-97.2%

TABLA II. RESULTADO SEGÚN EL GRADO TUMORAL (Grupo 1).

ESTADIO	NMP22 (sensibilidad)	Citología (sensibilidad)
Bajo Grado	25%	25%
Alto Grado	50%	66%

40% y 96% para la citología y 61,5% y 100% para la cistoscopia. (Tabla I).

Si analizamos los resultados teniendo en cuenta el estadio tumoral observamos que la sensibilidad de la citología para los tumores de bajo grado es del 25%, alcanzando el 66% cuando se trata de tumores de alto grado, mientras que la sensibilidad del Test NMP22 es del 25% y 50% respectivamente. (Tabla II).

A todos los pacientes les realizamos el Combur test o tira reactiva de orina. De los 8 casos de falsos positivos, siendo comprobados como tales mediante la cistoscopia, en 4 casos (50%) de detectó

mediante esta tira de orina la presencia de nitritos y un alto contenido en sangre (200 hem/μl), pudiendo ser estos hallazgos los responsables de los resultados falsos.

GRUPO 2

Esta formado por 15 pacientes que consultaron por episodios de hematuria macroscópica monosintomática. De ellos 11 (73.3%) fueron hombres y 4 (26.7%) mujeres. La media de edad fue de 59.8 años (27 – 85). A todos los pacientes les realizamos el test NMP22 y la tira de orina previamente a la cistoscopia, realizando una resección transuretral cuando el resultado de la misma fue positivo. De los 15 pacientes 12 (80%) presentaron tumoración vesical, siendo 7 casos tumores de alto grado y los 5 restantes de bajo grado. Debemos destacar que las 4 mujeres que consultaron por hematuria fueron diagnosticadas de cáncer vesical siendo el tumor en 3 casos (75%) de alto grado.

La sensibilidad del NMP22 fue del 83.3% y del 100% para la cistoscopia. La especificidad fue del 100% para el NMP22 y del 66.7% para la cistoscopia.

El valor predictivo positivo y negativo fue de 100% y 60% respectivamente para el NMP22 y 92.3% y 100% para la cistoscopia. No se detectaron falsos positivos para el NMP22 en este grupo. (Tabla III).

TABLA III. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS (Grupo 2).

PRUEBA	Cistoscopia	NMP22
Sensibilidad IC del 95%	100% 75,7%-100%	83.3% 55,2%-95,3%
Especificidad IC del 95%	66.7% 20.8%-93,9%	100% 43,8%-100%
V. Predic Post IC del 95%	92.3% 66.7%-98,6%	100% 72,2%-100%
V. Predic Neg IC del 95%	100% 34,2%-100%	60% 23,1%-88,2%

TABLA IV. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA PRUEBA NMP22 BLADDERCHECK.

AUTORES	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Kibar y cols.	52%	89%
Soloway y cols.	69%	79%
Stampfer y cols.	68%	79%
Kumar y cols	84%	77%
Moonen y cols.	57%	89%
Rhijn y cols.	71%	73%
Gonzalo y cols.	25%	91%

DISCUSIÓN

El cáncer de vejiga tiene un riesgo de recurrencia (3) del 40-70% a los 5 años a pesar de haber realizado una escisión completa y un 30% de los casos presentará un aumento del grado tumoral. Debemos saber (4) que los diferentes grados y estadios del tumor vesical poseen características genotípicas y fenotípicas específicas. Esto hace necesario un seguimiento cercano y eficaz del paciente.

La **cistoscopia** es considerada el "gold standard" (5) para el diagnóstico del tumor de vejiga, aunque no deja de ser una técnica invasiva. La realizamos de forma ambulatoria, con anestesia local y ha mejorado gracias a la utilización del cistoscopio flexible obteniéndose una mejor imagen y siendo mejor tolerada por el paciente. Sin embargo no es una técnica infalible (6). Hay tumores que pueden no ser diagnosticados como aquellos que no se presentan como una clara lesión papilar y excrecente, depende de la habilidad del urólogo que la realiza, de la calidad del material, pudiendo ser de gran dificultad si existe una hematuria importante o es mal tolerada por el paciente. Podemos obtener falsos positivos motivadas por lesiones inflamatorias, cistitis crónicas, displasias severas, lesiones bullosas en pacientes portadores de sonda vesical...etc.

La técnica no invasiva de referencia es la **citología**. Su sensibilidad varía entre un 40-60%, pudiendo ser positiva mucho antes de que la lesión sea objetivable en el estudio endoscópico. Como inconvenientes de esta técnica debemos destacar la baja

sensibilidad en los tumores de bajo grado (sensibilidad 20%), siendo más rentable en los de alto grado, en los que la sensibilidad es del 90% con una especificidad del 98%. A pesar de ello la tasa de falsos negativos en los tumores de alto grado se estima que es de 20%. La existencia de procesos inflamatorios e infecciosos, la quimioterapia reciente y las atípicas pueden dar lugar a falsos positivos. Por otro lado es una técnica que requiere la valoración y la interpretación de un anatomopatólogo experimentado.

Estas son las razones de que se están llevando a cabo numerosas investigaciones con el fin de obtener nuevos marcadores tumorales. Una prueba ideal (7) sería aquella que fuera no invasiva, muy sensible y específica, con un coste adecuado, fácil de realizar y de interpretar y reproducible.

La validez de una prueba se expresa en términos estadísticos. La sensibilidad y la especificidad son términos que hacen referencia a la probabilidad de identificar aquellos individuos con o sin tumor vesical. Los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) valoran la utilidad de una prueba a la hora de identificar verdaderos positivos y negativos respectivamente (7).

El **NMP22 BladderCheck** es un test cualitativo, que se puede realizar en la consulta. Es sencillo, inocuo, el resultado se obtiene a los 30 minutos, no requiere valoración por parte de un anatomopatólogo ni está sujeto a clasificaciones histológicas, y es más barato que la citología. Este test detecta la NMP22 una proteína descrita (8) por primera vez en 1974 y que está sobre expresada en las neoplasias vesicales. Esta proteína aumenta entre 20 a 80 veces en las células cancerígenas y es eliminada a la orina como resultado de la muerte celular tanto de células tumorales como sanas. Por tanto altos niveles de NMP22 en orina nos hará sospechar de la existencia de un tumor de vejiga.

De los estudios realizados sobre el empleo del NMP22 para el diagnóstico de la recurrencia de un tumor vesical destacamos el de Kibar y cols. (3) que encuentra una sensibilidad del 52% para el NMP22 frente al 14% de la citología, sobre todo en los grupos de alto riesgo, recomendando el empleo de este test en combinación con la cistoscopia (Tabla IV).

Soloway y cols. (9) demuestra que los niveles del NMP22 a los 5 días de la resección endoscópica del tumor vesical pueden predecir los hallazgos de la cistoscopia realizada dos o tres meses después. En este estudio utiliza como nivel de corte de este test 10U/ml, obteniendo una sensibilidad para el

NMP22 del 69% y una especificidad del 79%. Stafer y cols. (10) utilizan un nivel de corte del test de 6.4 U/ml observando una sensibilidad y una especificidad del 68 y 79% respectivamente. De la revisión realizada, estos autores son los únicos que sugieren el empleo del NMP22 para ampliar el tiempo entre las cistoscopias.

Por su parte Kumar y cols. (8) demuestran que este test es superior a la citología en el diagnóstico de la recurrencia del cáncer de vejiga superficial. Señalan que el NMP22 puede sustituir a la citología y ser empleado junto con la cistoscopia en los protocolos de seguimiento de estos pacientes. Obtiene una sensibilidad del 84% para el NMP22 y del 41%. En particular este estudio demuestra que en el grupo de bajo riesgo el NMP22 es 8 veces más sensible que el estudio citológico.

Moonen y cols. (11) realizan otro estudio en pacientes asintomáticos con antecedentes de tumor vesical obteniendo una sensibilidad del 57 y 43% para el test NMP22 y la citología respectivamente. Estos autores junto con otros como Tomera (12) y Rhijn (13), establecen el empleo del NMP22 en los protocolos de seguimiento de pacientes estableciendo que esta prueba no permite en ningún caso espaciar las cistoscopias a realizar.

En el estudio que nosotros hemos realizado en el primer grupo formado por 109 pacientes asintomático y en seguimiento por sus antecedentes de tumor vesical debemos destacar en primer lugar la baja tasa de recidiva, que ha sido del 8.2%. La sensibilidad del NMP22 fue del 25 %, más baja que la obtenida por otros autores. La sensibilidad de la citología fue del 50%. Por su parte la especificidad fue del 91 y 94% respectivamente. Si analizamos estos resultados dependiendo del estadio tumoral vemos que la sensibilidad de ambas pruebas es baja para tumores de bajo grado (25%), siendo para tumores de alto grado del 50% para el NMP22 y del 66% para la citología.

Existen pocos artículos que investiguen si circunstancias tales como la leucocituria, pueden interferir en la rentabilidad del test NMP22 dando lugar a falsos positivos. Para ello completamos nuestro estudio con la realización simultánea, como hemos explicado previamente, de una tira reactiva (Combur test) de orina cuyo resultado lo leemos a los 60 segundos. En más del 50% de los pacientes en los que el NMP22 fue falsamente positivo, comprobado como tal en la cistoscopia, existía en la tira reactiva nitritos positivos, leucocituria y un alto contenido en sangre (200 hem/ μ l), pensamos por tanto que procesos infecciosos, inflamatorias junto con la hematuria

interfieren en el resultado del NMP22. Bradinath y cols. (4) determinan al igual que nosotros que la piuria interfiere dando niveles más altos de NMP22 y por tanto falsos positivos. Sin embargo otros autores como Moonen y cols. (11) muestran en su estudio que la presencia de leucocitos en la orina o la hematuria no interfiere con el test.

Otra posibilidad a tener en cuenta es que aquellos pacientes en los que el test dio como resultado un falso positivo, presenten realmente pequeños tumores planos que no puedan ser identificados en la cistoscopia ni con la citología, requiriendo por tanto un seguimiento a largo plazo.

La segunda situación clínica donde hemos empleado el test NMP22 ha sido para el diagnóstico inicial de cáncer de vejiga en un grupo constituido por 15 pacientes que habían consultado por presentar hematuria. De ellos 12 pacientes (80%) fueron diagnosticados de tumor vesical. El 59% de los casos fueron tumores de alto grado y el 41% restante de bajo grado. En este grupo la sensibilidad del NMP22 fue del 83% y la especificidad del 100%. En este grupo no se detectaron falsos positivos.

Stefan y cols. (6) realizan un estudio con el NMP22 en 30 pacientes con sospecha de tumor vesical obteniendo sensibilidad del 65% y una especificidad del 40%, cifras mucho más bajas comparadas con las de nuestro estudio por lo que estos autores no recomiendan el empleo de este test de forma rutinaria para screening. Grossmann y cols. (5) emplearon este mismo test en un grupo mucho más amplio de pacientes, concretamente 1331 pacientes con factores de riesgo de cáncer de vejiga (hematuria, disuria, fumadores habituales). La sensibilidad y la especificidad fueron del 55.7% y 85.7% respectivamente, resultados más similares a los nuestros.

Estos autores junto con Tomera y cols. (12) consideran al igual que nosotros que el empleo del NMP22 junto con la cistoscopia es útil como herramienta de screening para el diagnóstico precoz del cáncer de vejiga en los pacientes de riesgo estando aprobado por la FDA (Food and Drug Administration).

Mediante la revisión bibliográfica que hemos realizado hemos podido observar como la sensibilidad y la especificidad del NMP22 bladder check varia mucho de unos estudios a otros. Recientemente Van Rhijn y cols. (13) han publicado un meta-análisis en el que la sensibilidad de este test variaba entre el 47 y 100% y la especificidad entre el 55 y el 98%. Estos autores consideran que estas diferencias son debidas a los criterios utilizados a la hora de seleccionar a los

pacientes de los estudios y a los diferentes puntos de corte empleados para el test (de 7.5 a 12.5 U/ml).

CONCLUSIONES

- La tasa de recidiva vesical ha sido de 8.2%.
- En los pacientes en seguimiento por cáncer de vejiga el test NMP22 ha mostrado una sensibilidad baja del 25% con una especificidad del 91%.
- Pensamos que la razón de la baja sensibilidad de este test es debida a que las recidivas tumorales que hemos detectado son de pequeño tamaño, siendo la cantidad de la proteína NMP22 baja en la orina.
- El NMP22 no nos permite distanciar ni omitir la realización de las cistoscopias, aunque puede ser utilizada como una técnica complementaria puesto que es barata, rápida de realizar en la consulta y no requiere valoración del anatomopatólogo.
- En los pacientes que consultan por primera vez por hematuria el NMP22 BladderCheck test ha mostrado una sensibilidad alta, del 83.3%, por lo que recomendamos el empleo de este test como Screening para el diagnóstico de sospecha de cáncer vesical en pacientes de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

1. MESSING, E.M.: "Tumores uroteliales del tracto urinario". Campbell, Tratado de Urología 8^o edición. Walsh, Retik, Vaughan y Wein Buenos Aires, 2982, 2004.
2. CAMACHO, E.; RICO, J.; VEGA, P.: "Carcinoma vesical superficial. Patología Urogenital". García Perez M. y Camacho Martínez E. Ediciones Mayo, 187, 2003.
- *3. KIBAR, Y.; GOKTAS, S.; KILIC, S. y cols.: "Prognostic value of cytology, nuclear matrix pro-

- tein 22 (NMP22) test, and urinary bladder cancer II (UBCII) test in early recurrent transitional cell carcinoma of the bladder". *Annals of Clinical laboratory Science*, 36: 31; 2006.
4. BADRINATH, R.; KONETY, M.D.: "Molecular markers in bladder cancer: A critical appraisal". *Urologic Oncology: Seminars and original investigations*, 24: 326, 2006.
5. AGUILERA TUBET, C.; GUTIERREZ BAÑOS, J.L.; ANTOLIN JUÁREZ, F. y cols.: "Estudio comparativo entre cistoscopia, citología urinaria NMP22 y un nuevo método, bladder chek en el seguimiento del cáncer vesical superficial". *Actas Urol. Esp.*, 29: 252; 2005.
6. TRITSCHLER, S.; SCHARF, S.; KARL, A. y cols.: "Validation of the diagnostic value of NMP22 bladderchek test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis". *European Association of Urology*, 1527: 1, 2006.
7. FIEL, G.; STENZL, A.: "Pruebas de marcadores tumorales en el cáncer de vejiga". *Actas Urol. Esp.*, 30: 38, 2006.
- **8. KUMAR, A.; KUMAR, R.; GUPTA, N.P.: "Comparison of NMP22 bladderchek test and urinary cytology for the detection of recurrent bladder cancer". *Jpn. Clin. Oncol.*, 36 : 172, 2006.
- **9. SOLOWAY, M.S.; BIRGGMAN, J.V.; CARPINITO, G.A. y cols.: "Use of a new marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment". *J. Urol.*, 156: 363, 1996.
- *10. STAMPFER, D.A.; CARPINITO, G.A.; RODRÍGUEZ VILLANUEVA, J. y cols.: "Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of bladder". *J. Urol.*, 159: 394, 1998.
11. MOONEN, P.M.J.; KIEMENEY, L.A.; WITJES, J.A.: "Urinary NMP22 bladderchek test in the diagnosis of superficial bladder Cancer". *European Urology*, 48: 951, 2005.
12. TOMERA, K.M.: "NMP22 bladderchek test: Point of care technology with life and money saving potential". *Expert. Rev. Mol. Diagn.*, 4: 783, 2004.
13. VAN RHIJN, B.W.; VAN DER POEL, H.G.; VAN DER KWAST, T.H.: "Urine markers for bladder cancer surveillance: A systematic review". *Eur. Urol.*, 47: 736, 2005.