



MARTÍNEZ DE ITURRATE ARIN, J.; VICENTE TORIBIO, C.R.; FERNÁNDEZ DEL BUSTO, E.; SANZ JUSTO, L.  
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.

# Nuestra experiencia con el NMP22 BladderChek Tm Test

## RESUMEN

Estudio realizado con la Prueba (NMP22 BladderChek) de inmunoensayo in vitro, para la detección cualitativa del cáncer vesical, en nuestro servicio de Urología, como diagnóstico auxiliar en el seguimiento y detección de tumores vesicales, y su comparación con otras pruebas diagnósticas habituales o estándar (cistoscopia y citología), para verificar su posible utilidad en nuestro centro.

**Palabras clave:** Citología, cistoscopia, inmunoensayo in vitro, tumor vesical, falso positivo, falso negativo (1).

## SUMMARY

A study comparing various methods of detecting bladder cancer: The Matritech NMP22 BladderCheck Test (is an in vitro immunoassay), the Cystoscopy (the standard for diagnosing patients for bladder cancer), and the Cytology

**Key words:** Cytology, Cystoscopy, In Vitro immunoassay, Bladder Cancer, False positive, False negative.

## INTRODUCCIÓN

Estudio realizado con la Prueba (NMP22 BladderChek) de inmunoensayo in vitro, para la detección cualitativa del cáncer vesical. Se ha realizado la misma como estudio diagnóstico auxiliar en el seguimiento (2) y detección de tumores vesicales, y en comparación con otras pruebas diagnósticas (3,4) habituales o estándar para verificar su utilidad (fiabilidad).

La elección de la prueba se realiza por:

- Ser una prueba rápida (5) y sencilla, que se puede realizar en el momento.
- La única de estos métodos aprobada por la FDA (1) (Agencia del Medicamento de EEUU).
- Comodidad en su realización para enfermería y para el cliente.
- Ser uno de los test más contrastados (6) en esta área.

La proteína (NuMa22) es el componente de la matriz nuclear, que se eleva 20-80 veces en el núcleo de las células malignas, y que se libera desde la célula de carcinoma transicional (TCC) y células normales a la orina como resultado de la muerte celular. El NMP22 BladderChek detecta la sobreexpresión de esta proteína.

## OBJETIVOS

Realizar un estudio comparativo entre las técnicas de diagnóstico del tumor vesical: la cistoscopia, la citología y el test. Con el fin de poder utilizar alternativamente estas pruebas diagnósticas para el seguimiento y detección de los clientes afectados de dicha patología.

Valorar la eficiencia del test (relación tiempo/coste).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han realizado dos estudios con 15 (1) y 97 (2) casos, realizados durante el 2003-04 (de noviembre a enero) y el 2004-05 (de abril a enero). En el primer caso se realizó el estudio comparativo con la cistoscopia solamente; aunque posteriormente se comprobó con otras pruebas diagnósticas. En el segundo estudio se empezó la comprobación con citologías y con cistoscopias, posteriormente se valoraron también otras pruebas diagnósticas en los casos dudosos o falsos positivo / negativo. En ambos estudios, para su seguimiento y posteriores estudios, se completaron con una tabla en la que constaba: N° de código, N° de historia,



sexo, edad, fecha de realización del test y la cistoscopia, resultado del test, resultado de la cistoscopia, resultado de la citología, fecha de la citología, grado tumoral previo (si eran controles o revisiones), resultado comparativo de los tres, otras pruebas (sobre todo en los casos dudosos), fecha de intervención, producto y dosis de lavado, con el fin de poder establecer comparaciones en estudios posteriores (7,10), cantidad de lavados, observaciones, situación actual y situación anterior.

Para el estudio 1, las muestras fueron enviadas en mano (sin embalaje doble, en coche, con posibles cambios de temperatura, etc). En el estudio 2, las muestras se envían correctamente.

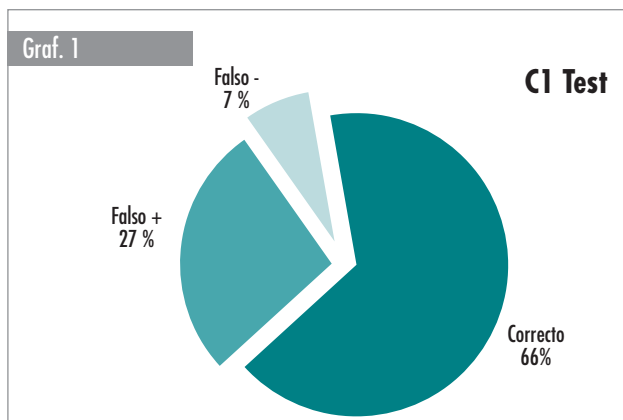
## RESULTADOS

En ambos estudios no ha influido el sistema de transporte, si bien en el estudio 1, en ocasiones, las lecturas fueron más tenues (de 15, 7 tenues). Pero en el estudio comparativo no se pueden establecer diferencias significativas entre ambos, dado el tamaño de las muestras.

### ESTUDIO 1

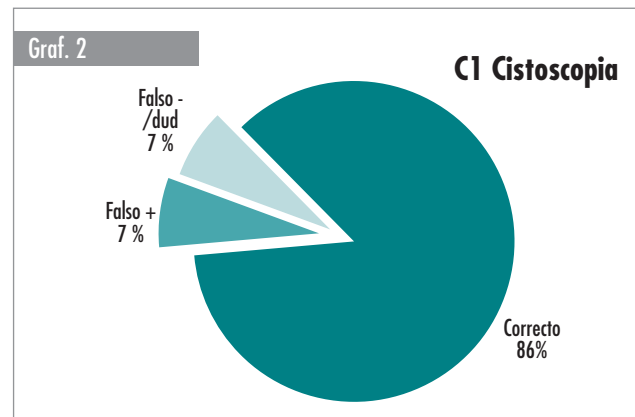
Los resultados son los siguientes (similares a otros estudios):

- **Test** (Gráfico 1):
  - Falsos positivos 26,66%, (4), 2 de ellos con proceso inflamatorio y síndrome irritativo.
  - Falsos negativos 6,66% (1), de bajo grado.



- **Cistoscopia** (Gráfico 2):

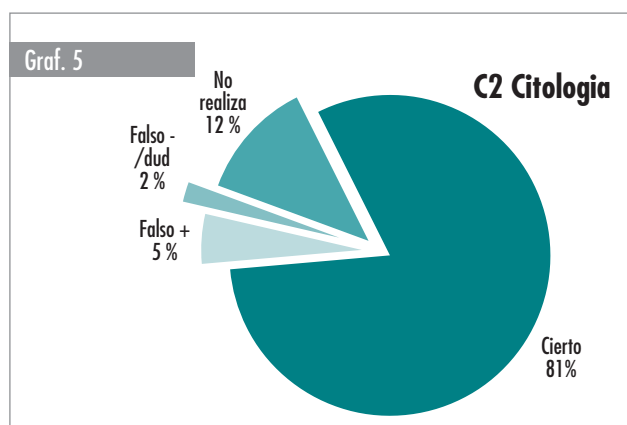
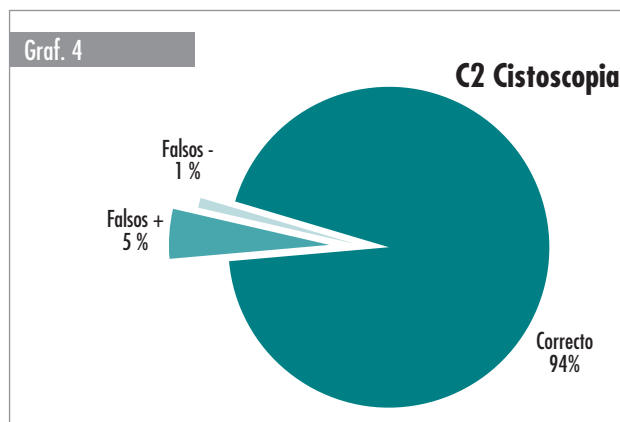
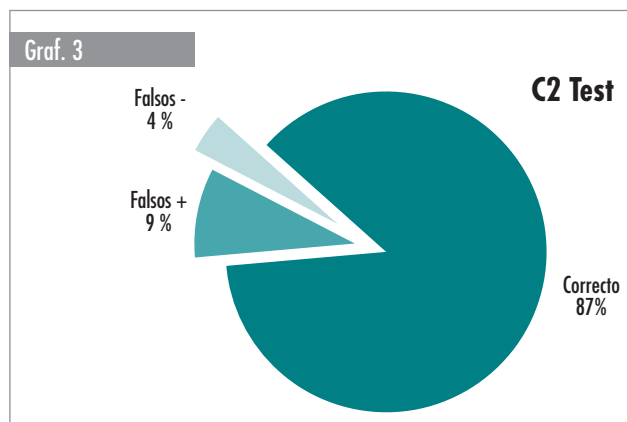
- Falso positivo 6,66% (1), con proceso inflamatorio.
- Falso (negativo) dudosa 6,66% (1), confirmada en quirófano y con anatomía patológica como alto grado.



### ESTUDIO 2

Hay dos resultados en los que no se pudo realizar anatomía patológica, uno por fragmento mínimo y otro, según el especialista, se quemó (los dos muy pequeños), dando por validos estos resultados a la opinión del especialista (uno con hematuria y litiasis), los resultados serían:

- **Test** (Gráfico 3):
  - Falsos positivos 9,3% (9), en 8 de ellos con síndrome irritativo (litiasis, calcio, coágulos, fibrina, etc) o cistitis.
  - Falsos negativos, en un intervalo del 4,1 al 2,06% (4-2), 3 de ellos con inflamación, y en uno asociado con litiasis y hematuria. En ambos no se pudo realizar la anatomía patológica.
- **Cistoscopia** (Gráfico 4):
  - Falsos positivos, entre un 5,15 y un 4,1% (5-4), uno de ellos con inflamación, hematuria y Ca; el que hace variar en intervalo es uno de los que no se pudo comprobar con anatomía patológica.
  - Falso negativo 1,03%.
- **Citologías** (Gráfico 5):
  - En 12 casos no se realizan citologías en el momento o previas. En 2 se realizan a posteriori, pero no son muy valorables por los procesos inflamatorios, pues tras la cistoscopia se pauta tratamiento y pueden falsear los datos, o al menos corregir la inflamación que ha podido



**EN ESTOS MOMENTOS SE ESTÁ REALIZANDO UN PRÓXIMO ESTUDIO CON EL TEST, SIMILAR A ÉSTE, PERO AÑADIENDO LA DETECCIÓN REAL DE VARIAS SUSTANCIAS QUE PUEDAN VARIAR LOS RESULTADOS**

originar un resultado falso; en 5 se comprueban con biopsia y/o quirófano, y los otros 5 con cistoscopias posteriores.

- Tres falsos positivos y un falso negativo de los test, no se realizaron citologías (dentro de esos 12 casos).
- Falsos positivos 5,15% (5, tres con proceso inflamatorio), pudiendo aumentar por lo anteriormente expuesto.
- Falsos negativos, un 2,06%, pudiendo aumentar por el falso negativo en el test (no comprobado con anat. pat.), y por los casos no realizados.

## DISCUSIÓN

### 1. RESPECTO AL PRIMER OBJETIVO

- a) Como se puede apreciar, en el primer estudio la muestra se puede extrapolar a otros estudios realizados y publicados anteriormente, que suelen ofrecer altos resultados de falsos positivos para el test (8,9); pero al aumentar el número de casos mejoran sus cifras en el segundo estudio, coincidiendo con diversos autores que le dan mayor sensibilidad que a la citología (11,12,13,14). Además permite la posibilidad de realizar el test en el momento. También hay que considerar que es una técnica no dependiente de la apreciación del urólogo, ni del patólogo para su interpretación, independiente de la terminología, y sin escalas que

puedan variar entre distintos centros. En contra, sus falsos positivos.

- b) Los mejores resultados los obtiene la cistoscopia para los falsos negativos, pero puede verse incrementada en sus falsos positivos, si contemplamos los dos casos en los que no se ha podido realizar anatomía patológica (queda en estos casos como prueba control sobre las otras dos, pudiendo variar los resultados). Si bien puede haber duda en las apreciaciones, sobre todo en ciertos tipos de tumores, también ofrece la posibilidad de realizar una biopsia en el momento. En contra, es una prueba más cruenta.
- c) Respecto a la citología (Papanicolau), los resultados son similares a los del test, teniendo en cuenta que pueden aumentar sus falsos positivos y negativos (10,15,16,17) por esos 12 casos no realizados, entre los cuales se encuentran un falso negativo para el test y un falso positivo, que no se pueden comprobar, y los 10 casos que no se pueden realizar. En contra tiene que no se puede realizar en el momento, y en ocasiones obliga a una segunda consulta. También depende de la interpretación del patólogo.
- ### 2. RESPECTO AL SEGUNDO OBJETIVO
- Pero en nuestro estudio también se pretende valorar la utilización del test, como método más rápido (5) y más económico para el paciente. La mayoría de nuestros

clientes para diagnóstico nuevo deben esperar de 7 a 15 días para hacerles la cistoscopia, en la mayoría de los casos las citologías como diagnóstico complementario no están hasta el mes, y la posterior consulta para ver los resultados hasta el mes y medio. Con el test el resultado es en el momento, se recoge la orina previa a la cistoscopia y el cliente sale con ambos resultados, con lo cual se ahorra una consulta, tiempo y desplazamiento del cliente.

En el caso de seguimiento en los tumores resecaados, una vez terminados los ciclos de lavado pasan a revisión cada 6 meses y posteriormente al año. En ambos casos se va realizando, en los intervalos de 4 y 10 meses, las citologías correspondientes para valorar los resultados al realizar la cistoscopia de control, con lo cual el paciente debe acudir con la muestra de orina tres días seguidos, en ocasiones con permisos de horas laborales, o con viajes desde pueblos de los alrededores con las consiguientes molestias y pérdidas de tiempo. Por otro lado, el test puede parecer caro, pero hay que contabilizar, en el caso de las citologías, el tiempo de recogida de la muestra, preparación de la misma, gastos de material, personal, etc.

## CONCLUSIONES

Como resumen al estudio realizado se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- El test NMP22, en nuestro estudio 2 ha mejorado los resultados obtenidos anteriormente, pudiendo ser utilizado como método diagnóstico en la detección y seguimiento de los tumores vesicales.
- Es una buena alternativa a la citología y puede servir como método de control en el distanciamiento temporal entre las cistoscopias de seguimiento.
- Ahorra tiempo y evita una consulta.
- Económicamente es más barato para el hospital, pero sobre todo para el paciente, en tiempo, viajes, citas al hospital, etc.
- Sí es conveniente para mejorar la lectura del mismo tener cuidado en el envío, manejo y mantenimiento a temperatura adecuada del test.
- La mayoría de falsos positivos y negativos han salido en vejigas con inflamación o síndrome irritativo (litiasis, calcio, coágulos, fibrina, etc.) o cistitis. Ya vienen descritas en los prospectos de utilización como posibles factores que pueden alterar los resultados para falsos positivos.

En estos momentos se está realizando un próximo estudio con el test similar a éste, pero añadiendo la detección real de varias sustancias que puedan variar los resultados. ▼

## BIBLIOGRAFÍA

1. Documentos de Consenso de la SEGO «Marcadores Tumorales». Soc. Esp. de Ginecología Y Obstetricia. Documentos 2001.
2. Delgado Oliva, F.J.; Pacheco Bru, J.J. Y Col. «Test Mnp22 en el seguimiento del tumor vesical superficial». Comunicación al LXIX Congreso Nacional De Urología. Oviedo, junio 2004.
3. Aguilera Tubet, C.; Gutiérrez Baños, J.L.; et al. «Estudio comparativo entre cistoscopia, citología urinaria, NMP-22 y un nuevo método, BladderChek, en el seguimiento del cáncer vesical superficial». *Actas Urol Esp.* Marzo 2005; 29 (3): 252-256.
4. Gutiérrez Baños, J.L.; Rebollo Rodrigo, M.H. y col. «Estudio comparativo entre el bta stat test, nmp-22 y citología en el diagnóstico del cáncer vesical». *arch. esp. de urol.*, 53, 1 (21-27), 2000.
5. OFFARM. NMP22 BladderChek, nueva prueba rápida para la detección del carcinoma de vejiga. doymafarma. martes 1 octubre 2002. volumen 21. Número 09 p. 42 - 56.
6. Estudio del Centro del Cáncer M.D. Anderson de Houston, (Estados Unidos) coordinado por H. Barton Grossman. *Rev. Journal of the American Medical Association.* JAMA. 2005;293:810-816.
7. Bujons, A.; Iglesias, J.C. y Col. «El marcador nmp22 en el seguiment després de tractament amb BCG». *Annals d'Urologia*, vol. 4, num. 1 año 2004.
8. Pérez García, F.J.; EYO, A. y col. «Test NMP-22 ¿Es útil en el seguimiento de pacientes con tumor vesical superficial?». *Arch Esp Urol* 2002; 55: 1201-8.
9. Lorenzo Gómez, M.F. «El papel de los marcadores tumorales en la consulta de urología para el screening, diagnóstico y seguimiento del cáncer de vejiga». *Actas Urol Esp.* 27 (2): 110-116, 2003.
10. Koshikava, T.; Leyh, H.; Schenck U. «Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer». *Rev. Diagn Cytopathol* 1989; 5: 117.
11. Ohtani, M.; Iwasaki, A.; Shiraiwa, H. «Urinary tumor marker for urothelial cancer». *Gan To Kagaku Ryoho* 2001; 28 (12): 1.933-1.937.
12. Carpinito G.A.; Stadler W.M.; Briggman J.V. et al. «Urinary nuclear matrix protein as marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract». *J Urol* 1996;156:1280-1285.
13. Soloway M.S.; Briggman J.V.; Caprinito G.A., 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.
14. Miyanaga 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.
15. Wiener H.G.; Mian C.; Haitel A. et al. «Can urine boun diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer?». *J Urol* 1999; 159: 1.876.
16. Landman J.; Chang Y. et al. «Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer». *Urology* 1998; 52 (3): 398-402.
17. De Vere, White R.; Editorial comment. *J Urol* 2002; 167: 83.