

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SUBDIVISION DE ESPECIALIDADES

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I. S. S. S. T. E.

**EVALUACION DE LA FIBRONECTINA ONCO-FETAL
URINARIA COMO AYUDA EN EL DIAGNOSTICO DE
CANCER VESICAL**

Tesis de Post Grado

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

SUBESPECIALISTA EN UROLOGIA

P R E S E N T A :

Dr. ALEJANDRO ALIAS MELGAR



MEXICO, D.F. 2005

m346052



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

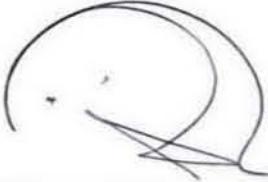
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA


Dr. Mauricio DiSilvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación CMN 20 de Noviembre




Dr. Alberto Velarde Carrillo
Profesor Titular del Curso de Urología


Dr. Ernesto Neave Sánchez
Asesor de Tesis


Dr. Alejandro Alías Melgar
Residente de Quinto año del Curso de Urología



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



Colaboradores

Zaydé Iliana Palma Nájera
Técnico Laboratorista

Dra. Karla Moreno Vázquez
Dermatóloga

Dr. Tom Ubbelohde Henningsen
Residente de cuarto año de Medicina interna
Hospital Español

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alejandro Rojas

FECHA: 28-06-05

FIRMA: [Firma manuscrita]

AGRADECIMIENTOS

Mi más alta consideración al Dr. Jorge R. Betancourt García

Mis más sinceros agradecimientos a mis maestros:

Dr. Ernesto Neave Sánchez

Dr. Juan Daniel Xochipiltecatl

Dr. Alberto Velarde Carrillo

Dr. Abraham Marín Bucio

Dr. Juan Carlos Ángeles

Dr. Roberto Cortes Betancourt

Dr. Pedro de León Ángeles

Dr. Cuauhtémoc Díaz García

Dr. Julio Ismael Casasola González

Dr. Jesús Morales Covarrubias

Y mis sentidos reconocimientos a mis compañeros residentes, a los diferentes cuerpos de enfermería del hospital y sobretodo a los pacientes.,

DEDICATORIA

A Dios por darme la oportunidad de llegar a este punto en mi vida.

A mi madre Estela y mi Abuela Alicia, por su gran amor y apoyo.

A mi padre Álvaro, por haber sido mi maestro y apoyo en esta carrera.

A mi hermana Lourdes y mi sobrino Álvaro, por su cariño y apoyo.

Al Dr. Fernando Ugarte y Romano, por ser un ejemplo para mi, por su enseñanza y la confianza que me ha otorgado durante mi formación.

A Ervin Hernández Flores, por considerarlo más que un amigo, un hermano.

A Karla Moreno Vázquez, por tu compañía en tantos años de estudio.

A Jenny, que ha sido un regalo de Dios en mi vida.

Dedico esta tesis a todas las personas antes mencionadas y a todos aquellos que en algún momento me han brindado su apoyo y han contribuido a mi crecimiento como persona y médico. Pero principalmente se la dedico con mucho cariño a mis padres por darme todo su amor y tiempo.

INDICE

Colaboradores.....	3
Agradecimientos.....	4
Dedicatorias.....	5
Índice.....	6
I.- Resumen.....	7
Abstract.....	8
II.- Introducción.....	9
III.- Trabajo de Investigación.....	13
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
Diseño del estudio.....	15
Criterios de Inclusión.....	15
Criterios de Exclusión.....	15
Método.....	16
Variables.....	17
Resultado de Inmunoensayo.....	18
IV.- Resultados.....	19
V.- Discusión.....	22
VI.- Conclusiones.....	24
VII.- Bibliografía.....	25
VIII.- Anexos.....	26

I. RESUMEN

Hasta hoy la identificación y sobrevida del carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria se ha evaluado macroscópica y microscópicamente. Este carcinoma tiene una gran variabilidad en su evolución natural y en el pronóstico. Es por eso que se ha mejorado la identificación y aplicación de marcadores moleculares para su diagnóstico. La citología esta limitada por su baja sensibilidad y por la experiencia del examinador, mientras que la cistoscopia y la citología urinaria siguen siendo consideradas los estudios por excelencia. La detección de Fibronectina Oncofetal en orina puede ser un marcador útil en la detección del carcinoma vesical y sus recurrencias. Muchas muertes por carcinoma vesical pueden ser prevenidas mediante la detección temprana de nuevos tumores y/o vigilancia de recurrencias.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la Fibronectina oncofetal urinaria como prueba de detección de cáncer vesical.

Diseño: Estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal.

Método: Se recolectaron muestras de orina en 38 pacientes. Ocho con tumor vesical, previo a resección transuretral; 10 con crecimiento prostático; 10 con litiasis urinaria y 10 pacientes sin patología. La detección de fibronectina oncofetal fue con técnica de inmunensayo, en la que se utiliza un anticuerpo monoclonal denominado FDC-6, patentado por Adeza Biomedical Corporation, el cual va dirigido contra el segmento III-CS de la región variable de la molécula de Fibronectina Onco-fetal.

Resultados Sesenta y ocho por ciento de los pacientes fueron masculinos y 32% femeninos. La edad promedio fue 53 años con desviación estándar (DE), de 12.53. Los pacientes se dividieron en: Diez (26%), como pacientes controles; 8 (22%), con carcinoma vesical de células transicionales; 10 (26%), con crecimiento prostático y 10 (26%), con litiasis urinaria. El resultado de la fibronectina oncofetal se considero positiva en pacientes con carcinoma vesical en el 75%. En el crecimiento prostático fue 60% y en litiasis urinaria del 90%. Los niveles de fibronectina oncofetal en orina tuvo un promedio de 0.29, con DE de 0.005 con un rango de 0.023 a 0.038. En carcinoma vesical el promedio fue de 0.278, con DE de 0.338, con rango de 0.019 a 1.057; en crecimiento prostático fue de 0.106 con DE 0.139 con rango de 0.013 a 0.372 y en litiasis urinaria fue de 0.263 con DE de 0.382 con rango de 0.023 a 1.294. En Ca vesical hubo una sensibilidad de 75% y especificidad de 53%. En crecimiento prostático y litiasis urinaria la sensibilidad fue de 50% y de 90% respectivamente y especificidad de 53% en ambos.

Conclusiones: La fibronectina oncofetal demuestra ser una prueba simple, no invasiva y con costo beneficio adecuado en pacientes con neoplasias del urotelio vesical. Más que una prueba de diagnóstico inicial es otra herramienta útil en el diagnóstico de recurrencia de estos tumores.

ABSTRACT

In recent years the identification and surveillance of bladder transitional cell carcinoma have been evaluated macroscopic and microscopically, this type of carcinoma has a great variability in its natural evolution and prognosis. It is why one has improved in identification and application of molecular markers for its diagnosis. The cytology is limited given to its low sensitivity and experience of the examiner, whereas the cystoscopy and the urinary cytology continue being considered gold standard. The use of antibodies anti-Fibronectin in tinkles can be a marker that can be used in the detection of vesical carcinoma and can get to be used like marker of recurrences of this tumor. Many deaths by vesical carcinoma can be prevented by means of the early detection with new tumors and/or monitoring with recurrences with such.

Objective: To evaluate the effectiveness of the urinary oncofetal Fibronectin like test of detection of the vesical cancer

Design: Clinical, observacional, prospective, cross-sectional study.

Method: Samples were collected of tinkles in 38 patients. Eight with bladder tumor, previous to accomplishment of transurethral resection; 10 with enlarged prostate; 10 with urinary lithiasis and 10 patients with no pathology. Determination of fFN in urine was performed by immunoassay performing determination of monoclonal antibodies named FDC-6, by Adeza Biomedical Corporation, this monoclonal antibody has segment III-CS of Fibronectin oncofetal molecule as target.

Results 68% of the patients were male and 32% female. The age average of the patients was of 53 years with a standar desviation (SD) of 12.53. The patients divide in 10 (26%) patient controls, 8 (22%) with bladder transitional cell carcinoma, 10 (26%) with enlarged prostate and 10 (26%) with urinary lithiasis. Oncofetal fibronectina consider positive in the patients with bladder transitional cell carcinoma in a 75%, enlarged prostate 60% and the patients with urinary lithiasis 90%. The levels of oncofetal fibronectin in tinkle had an average of 0,29, SD 0,005 with a rank from 0,023 to 0,038, in vesical carcinoma the average was of 0,278, SD 0,338 with a rank from 0,019 to 1,057, enlarged prostate the average was of 0,106, DS 0,139 with a rank from 0,013 to 0,372 and urinary lithiasis the average was of 0,263, SD 0,382 with a rank from 0,023 to 1.294. bladder transitional cell carcinoma displayed a 75% sensitivity, specificity of 53. For enlarged prostate and urinary lithiasis was of 50% and 90% for sensitivity respectively and specificity of 53% for both

Conclusions: The oncofetal fibronectin shows to be a simple test, noninvasive and with cost benefit in patients with bladder cancer. And more than a test for an initial diagnosis is another useful tool in the diagnosis of recurrence of these tumors.

II. INTRODUCCIÓN

La frecuencia del cáncer de vejiga se estimó en 12 700 casos nuevos al año y de 5300 muertes. Esto representa un 4.2% de cánceres registrados y de 3.3% de muertes secundarias por este cáncer. En hombres el cáncer vesical es la cuarta neoplasia más común y 6% de nuevos cánceres. En mujeres representa el 2% de cánceres diagnosticados. Su prevalencia es en la sexta y séptima décadas de la vida. En ambos sexos se ha incrementado. En el Norte de Europa y en Norteamérica la mayoría de éste cáncer (más del 90%) es de células transicionales (CCT), y el resto son adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinomas indiferenciados y otros.

En la etiología, la inmensa mayoría de los pacientes con Ca vesical no tienen antecedentes familiares, aunque hay evidencia de ésta asociación en algunos casos. Sin embargo, la participación de factores ambientales son significativos. El cáncer vesical se conoce como el mejor ejemplo de cáncer ligado con la exposición de carcinogénicos ambientales ocupacionales. Químicos asociados a esta patología incluyen 4-aminobifenil, 2-naftilamina, benzidina, 4.4 metilenebis (2-cloro-anilina). El tabaquismo se asociada con CCT. En cambio las infecciones del tracto urinario y el tabaquismo son factores predisponentes para carcinoma de células escamosas ¹.

El 80% de pacientes con carcinoma de células transicionales de vejiga inicialmente se diagnostican como enfermedad superficial . Posterior a la resección transuretral, el 70 a 80 % desarrollan recurrencia en 6 a 12 meses. En esta fase, en 10 a 20% se detecta invasión a la capa muscular, o bien, presencia de metástasis. Por otra parte, el 50 a 60% de pacientes sufren recidivas sin invasión a la capa muscular. Este punto señala la existencia de Ca de células transicionales con variabilidad en la evolución natural y en el pronóstico.

En años recientes la identificación y diagnóstico del carcinoma de células transicionales de la vejiga se valora macroscópica y microscópicamente. Estos objetivos se han mejorado con la identificación y aplicación de marcadores moleculares ². La citología tiene limitaciones por su baja sensibilidad y la interpretación del examinador; mientras que la cistoscopia y la citología urinaria siguen siendo los métodos por excelencia. Pudiera remplazarse a la cistoscopia por el examen de células neoplásicas en orina con citopatología y citometría de flujo, pero la sensibilidad de éstos no es lo suficientemente alta como para detectar a la mayoría de los tumores papilares pequeños o sus recurrencias, especialmente en los bien o moderadamente diferenciados.

La investigación e introducción de otros marcadores urinarios para detectar cáncer vesical de novo o su recidiva, así como factores de crecimiento, complejos inmunes y proteínas correlacionadas con tumores, o bien, la proteína de matriz nuclear 22 (NMP22), o la degradación de productos de fibrina y fibrinógeno están disponibles en equipos diagnósticos ya evaluados, aunque no ampliamente aceptado para uso clínico ^{3,4}.

De ninguna manera la detección temprana del CCT de la vejiga ha sido esencial para su tratamiento efectivo. En estudio prospectivo se ha valorado a la fibronectina oncofetal en la orina de pacientes con CCT de la vejiga.

Recientemente se estima que el cáncer de vejiga es uno de los tumores más frecuentemente diagnosticados. Muchas muertes por CA vesical podrían prevenirse por la detección temprana de nuevos tumores o sus recurrencias. Se han publicado reportes sobre marcadores tumorales y su utilidad en CA vesical, que incluyen la evaluación de cambios de cromosomas y deleciones, variación en la expresión de proteínas que actúan como genes tumorales supresores y la investigación de proteínas que son excretadas en la orina⁵.

Cada prueba puede ser valiosa en la predicción de la recurrencia o la eventual progresión del estadio, pero ninguna es de fácil y rápida disponibilidad durante la cistoscopia. El desarrollo de una prueba eficaz y simple basada en demostrar CCT de vejiga es de suma importancia⁶.

La histopatología se basa en el examen microscópico de las células y de su arquitectura, así como de la matriz extracelular. La relación estrecha entre el fenotipo celular y la formación de la matriz extracelular especializada es bien conocida y aceptada. La célula sintetiza la matriz extracelular de acuerdo a su diferenciación, estado de maduración y función. Los componentes de la matriz modulan las propiedades celulares fundamentales, como son, la proliferación y la migración.

La fibronectina celular es una proteína de la matriz extracelular con un importante papel en la adhesión celular, la migración y la diferenciación. Las variantes moleculares de la fibronectina celular son generadas por el empalme (splicing) alternativo del preRNA mensajero (ED-B-fn) o por glicosilación de novo en dominio de la misma proteína (fibronectina oncofetal). La glicosilación de novo es siempre acompañada por un splicing específico oncofetal en la región cromosómica HUCS 7,8

Las isoformas son detectables utilizando anticuerpos monoclonales. La variante de Fibronectina ED-B también muestra una distribución restringida. Se ha observado que la función de esta isoforma *in vitro* es aumentar la adhesión y la diseminación celular. No solo el cáncer, por sí mismo, parece contribuir a la matriz extracelular de la Fibronectina, también, los miofibroblastos son capaces de depositar Fibronectina oncofetal.

Existen pocos estudios en la literatura que demuestran inmunohistoquímicamente fibronectina oncofetal, en todos los casos de carcinoma de células transicionales de vejiga. En muestras de orina la Fibronectina oncofetal se encontró en 32 de 34 pacientes con CA vesical papilar, no invasivo. Sólo dos pacientes con Ca vesical Ta Grado 1, fueron negativos para este marcador. Se han realizado estudios en otros carcinomas, como el de mama, donde se identificó Fibronectina oncofetal en 6 pacientes; así como en cáncer de ovario y de colon, donde hubo una correlación significativa, en estadio avanzado (Dukes C), con metástasis hepáticas^{9,10}. Los anticuerpos monoclonales para Fibronectina oncofetal en orina puede ser el único marcador útil en la detección de CA vesical.

Para la determinación de Fibronectina Onco-fetal en las muestras de orina se realiza inmunocromatografía de flujo lateral, en la que se utiliza un anticuerpo monoclonal denominado FDC-6, patentado por Adeza Biomedical Corporation, el cual va dirigido contra el segmento III-CS de la región variable de la molécula de Fibronectina Onco-fetal. La reacción antígeno-anticuerpo es de tipo "sandwich" y el anticuerpo está conjugado a una molécula de color, la cual, en caso de haber reacción será cuantificada por un lector de intensidad del color desarrollado, para finalmente dar el valor cuantitativo dependiendo de la concentración de Fibronectina Onco-fetal presente en la muestra.

Cabe señalar que a la fecha sólo existen métodos comerciales disponibles para la determinación de Fibronectina Onco-fetal en secreción cervicovaginal, y que, si bien la metodología usada para la medición de esta proteína en orina es muy similar, se hicieron los ajustes necesarios de acuerdo al tipo de muestra. Los reactivos utilizados en este estudio fueron producidos especialmente para ello.

Finalmente, este estudio es parte de una iniciativa para desarrollar y perfeccionar, tanto la metodología, como las potenciales aplicaciones diagnósticas y/o de tamiz de la determinación de Fibronectina Onco-fetal en diferentes fluidos biológicos.

III. TRABAJO DE INVESTIGACION

JUSTIFICACION

El carcinoma vesical es la cuarta causa más común de cáncer en sexo masculino, después del de próstata, pulmón y colon; en la mujer ocupa el octavo lugar. De 1984-1993 el número de pacientes diagnosticados anualmente se incrementó en un 26%; en 1998, aumento en 54%; con una mortalidad de 12,500 pacientes por año. La tasa de recurrencia del carcinoma de células transicionales vesical es muy alta, tarde o temprano en el 80% hay recidiva. El diagnóstico de ésta se realiza por medio de la cistoscopia, que es un método invasivo.

Se han utilizado marcadores tumorales como NMP-22, antígeno de tumoración vesical (BTA, siglas en inglés), etc. Se sabe que la fibronectina oncofetal, también se encuentra en carcinoma renal. Existen escasos reportes para su uso en carcinoma de células transicionales vesical. Nos cuestionamos si la fibronectina oncofetal podría ser de utilidad, como marcador tumoral, en carcinoma vesical que pudiera evitar estudios invasivos para su diagnóstico. En el futuro un conocimiento eficaz de la fibronectina oncofetal en el diagnóstico de cáncer vesical será de muy grande utilidad para el diagnóstico oportuno.

OBJETIVOS

Principal:

Evaluar la eficacia de la Fibronectina oncofetal urinaria en la detección del cáncer vesical.

Secundario:

Conocer la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de esta prueba y correlacionarla con otras patologías inflamatorias urinarias.

Diseño del estudio

Estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal.

Material y Métodos

Población:

Se seleccionaron pacientes del Servicio de Urología del Centro Médico Nacional "20 De Noviembre", durante el periodo comprendido de Mayo de 2004 a Diciembre de 2004.

Criterios De Inclusión:

1. Pacientes, de ambos sexos, con tumores vesicales, detectados por cistoscopia; posterior a la cirugía se confirmó el diagnóstico de carcinoma de células transicionales. Se colectó la orina de estos pacientes previo a cualquier tratamiento.
2. Pacientes con diagnóstico de crecimiento prostático por Ultrasonido.
3. Pacientes, de ambos sexos, con diagnóstico de litiasis urinaria diagnosticados en urografía excretora.
4. Pacientes, de ambos sexos, sanos sin ninguna patología (control).
5. Mayores de 18 años.
6. Firma de carta de consentimiento informado.

Criterios De Exclusión:

1. Menores de 18 años.
2. Otras patologías urinarias.
3. Mujeres embarazadas.
4. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

Método:

A los pacientes seleccionados se les realizó una ficha de recolección con datos de: edad, sexo, diagnóstico, evaluación clínica al momento de la inclusión al estudio. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos dependiendo de su patología de base: el primer grupo de control constaba de 10 pacientes; el segundo de 8 pacientes, con diagnóstico de carcinoma de células transicionales vesical; en el tercer y cuarto grupos se incluyeron 10 pacientes, en cada uno, con diagnósticos de crecimiento prostático y litiasis urinaria, respectivamente.

A cada paciente se le solicitó una muestra de orina (30 a 200 cc), para realizar el análisis de fibronectina oncofetal. A los pacientes con carcinoma de células transicionales vesical la orina se recolectó antes de someterse a cualquier tratamiento.

La orina obtenida se alicuotó en 5 recipientes y fue analizada en Adeza Biomedical Corporation en California, Estados Unidos de América, donde se utilizó un anticuerpo monoclonal denominado FDC-6, patentado por esta institución, el cual va dirigido contra el segmento III-CS de la región variable de la molécula de Fibronectina Onco-fetal.

Variables:

Variables demográficas

- Edad: años.
- Género: masculino o femenino.

Variables principales

- A. Diagnóstico inicial del paciente
- Pacientes controles sin patología.
- Carcinoma de células transicionales vesical.
- Crecimiento prostático.
- Litiasis urinaria.

Variable secundaria.

- Estadificación del Carcinoma de células transicionales vesical.

Resultados de Inmunoensayo

La fibronectina fetal en este estudio, se consideró positiva cuando fue mayor a 0.038. Este valor se tomó del resultado máximo del grupo control, ya que aún no está bien establecido el rango para este marcador.

Determinación de **sensibilidad**: probabilidad de que la prueba sea positiva en pacientes con la enfermedad.

Determinación de la **especificidad**: probabilidad de que la prueba sea negativa en pacientes con la enfermedad.

Determinación del **valor de predicción positiva**: probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad si la prueba es positiva.

Determinación del **valor de predicción negativa**: probabilidad de que el paciente no tenga la enfermedad si la prueba es negativa.

IV. RESULTADOS

Muestra:

Se estudiaron 38 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Género:

De los 38 pacientes hubo predominio del sexo masculino con 26 (68%) y 12 femeninos (32%) (**Gráfica 1**).

Edad:

La edad promedio fue de 53 años, con una desviación estándar de 12.53 y un rango comprendido de 18 a 76 años de edad (**Gráfica 2**).

Diagnóstico inicial de los pacientes:

Según el diagnóstico inicial los pacientes quedaron divididos de la siguiente manera: 10 pacientes controles (26%), 8 con carcinoma de células transicionales de la vejiga (22%), 10 con crecimiento prostático (26%), y 10 con litiasis urinaria (26%).

Prueba de Inmunoensayo de Fibronectina Oncofetal en orina:

Se realizó en los 38 pacientes. Ningún paciente en el grupo control fue positivo a la prueba; en el grupo de carcinoma de células transicionales de la vejiga fue positiva en 6 de 8 (75%); fue positivo en 6 de 10 pacientes con crecimiento de la próstata (60%), y fue positiva en 8 de 10 pacientes con litiasis urinaria (90%).

Diagnóstico	Inmunoensayo positiva	Inmunoensayo negativa
Grupo Control	0	10
Carcinoma de células transicionales vesical	6	2
Crecimiento prostático	6	4
Litiasis urinaria	9	1

Niveles de Fibronectina fetal en orina

En el grupo de control se encontró un promedio de 0.29, con desviación estándar de 0.005 y un rango de 0.023 a 0.038; en pacientes con carcinoma de células transicionales vesical el promedio fue de 0.278, con desviación estándar de 0.338 y un rango de 0.019 a 1.057; en pacientes con crecimiento prostático el promedio fue de 0.106, con desviación estándar de 0.139 y un rango de 0.013 a 0.372; y en litiasis urinaria el promedio fue de 0.263 con desviación estándar de 0.382 y un rango de 0.023 a 1.294 (**Gráfica 3**).

Eficacia de las pruebas.

- Niveles de fibronectina oncofetal urinaria en el **grupo de carcinoma de células transicionales de la vejiga**: hubo una sensibilidad de 75%, una especificidad de 53% y un valor predictivo positivo de 30% y negativo de 89%.

-En el **grupo de crecimiento prostático** se encontró una sensibilidad de 50%, una especificidad de 53% y un valor predictivo positivo de 30% y negativo de 89%.

- En el **grupo de litiasis urinaria** se encontró una sensibilidad de 90%, una especificidad de 53% y un valor predictivo positivo de 30% y negativo de 89%.

Diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Carcinoma de células transicionales vesical	75%	53%	30%	89%
Crecimiento prostático	50%	53%	30%	89%
Litiasis urinaria	90%	53%	30%	89%

V. DISCUSION

El disponer de un marcador tumoral de costo beneficio adecuado para los pacientes es importante, debido a la epidemiología que presenta el cáncer de vejiga y la importancia de ser menos invasivo en su detección oportuna. La citología urinaria, aunque muy empleada actualmente, presenta una sensibilidad de menos del 50%. La cistoscopia es un método invasivo para el diagnóstico de esta neoplasia. Muchos pacientes con hematuria microscópica o con factores de riesgo para cáncer vesical se someten a endoscopías innecesarias, sobretodo por carecer de una prueba diagnóstica más eficaz. Por esta razón es importante el estudio de una prueba que sea lo suficientemente capaz de ofrecer un diagnóstico más preciso y más oportuno en este tipo de pacientes

De los 38 pacientes en quienes se realizó la detección de anticuerpos monoclonales para fibronectina oncofetal, se demostró que dos grupos con niveles mayores fueron en cáncer vesical y en litiasis urinaria. El resultado de sensibilidad para cáncer vesical fue de 75%, con una especificidad del 53% y un valor predictivo positivo de 30% y negativo del 89%.

Comparando la sensibilidad de cada grupo, se encontró que en litiasis urinaria presenta un valor superior que en el grupo de cáncer vesical, mientras que en el grupo de crecimiento de próstata es bajo. Esto también ha sido demostrado en otros estudios con otros marcadores que demuestran elevaciones en presencia de cuerpos extraños, como litiasis. Aunque el número de pacientes es reducido y es conveniente una mayor casuística.

La prueba de fibronectina oncofetal, en orina, puede tener un futuro promisorio, sobretodo, en el diagnóstico de recurrencias, considerando que la historia clínica del cáncer vesical tiene tres grados de recurrencia: G1 tumores únicos, sin evidencia de recurrencia a tres meses, pero con recidiva en el 20% a un año; G2, tumor solitario con recurrencia en tres meses, o tumores multicéntricos sin recurrencia a tres meses, hay recidiva en el 40% a un año. Y G3 con tumores multicéntricos con recurrencia a tres meses y una recidiva en el 90%, a dos años.

Principalmente, en esta fase, la fibronectina puede tener utilidad clínica como marcador tumoral, conociendo que estos pacientes tienen carcinoma del urotelio vesical, la positividad de esta prueba avalaría el diagnóstico de recurrencia tumoral. Este marcador tumoral pudiera desempeñar un papel importante en la población expuesta a carcinogénicos ambientales, en el tamizaje de aquellos con microhematuria, o incluso sin él.

Las ventajas de un marcador tumoral efectivo sería, el costo beneficio; que haría innecesaria la cistoscopia, que es un estudio invasivo, complicado y costoso; y este marcador implicaría un gasto único en un equipo diagnóstico con una muestra de orina del paciente.

VI. CONCLUSIONES

Pienso que esta investigación orienta en encontrar un reactivo que pueda cumplir con las expectativas planteadas originalmente, ya que, es una prueba simple, no invasiva, de costo beneficio adecuado en pacientes con neoplasias del urotelio vesical. Y más que una prueba de diagnóstico inicial, una herramienta útil en el diagnóstico de recurrencia de estos tumores. También de fácil y amplio manejo en chequeo preventivo en población de alto y bajo riesgo en la detección de estas recurrencias.

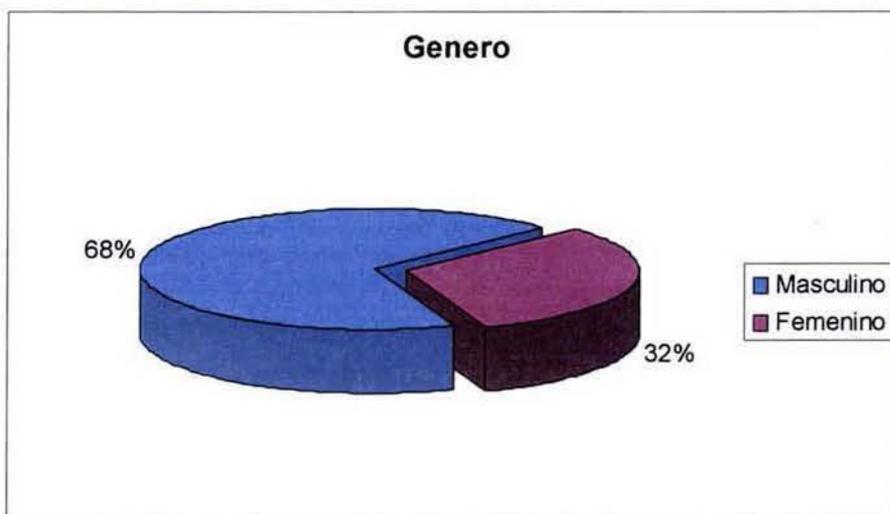
Un motivo de peso a favor de este marcador tumoral es el costo beneficio mejor, al de los métodos tradicionales.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Hamdy F; Catalona W, et al. Management of Urologic Malignancies. Ed. Churchill Livingstone. pp 3-45
2. Grossman HB, et al., Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 2005 Feb 16;293(7):810-6.
Bartoletti R., et al., Early diagnosis and monitoring of superficial transitional cell carcinoma by microsatellite analysis on urine sediment. *Oncol Rep*. 2005 Mar;13(3):531-7.
3. Yang CR, et al., NMP22 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Chin Med Assoc*. 2003 May;66(5):294-8.
4. Giannopoulos A., et al., Comparative evaluation of the diagnostic performance of the BTA stat test, NMP22 and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors. *J Urol*. 2001 Aug;166(2):470-5.
5. Syrigos KN., et al., The clinical significance of molecular markers to bladder cancer. *Hybrid Hybridomics*. 2004 Dec;23(6):335-42.
6. Loridon K., et al., Detection of gene-anchored amplification polymorphism (GAAP) in the vicinity of plant mitochondrial genes. *Mol Genet Genomics*. 2002 May;267(3):329-37. Epub 2002 Apr 24.
7. Hegele A., et al., Cellular fibronectin in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Res*. 2003 Feb;30(6):363-6. Epub 2002 Oct 01.
8. Demeter A., et al., Elevated expression of matrix metalloproteinase-9, and fibronectin concentration in recurrent epithelial ovarian cancer. *Orv Hetil*. 2004 Aug 1;145(31):1617-24. Hungarian.
9. Takano T., et al., Accurate and objective preoperative diagnosis of thyroid papillary carcinomas by reverse transcription-PCR detection of oncofetal fibronectin messenger RNA in fine-needle aspiration biopsies. *Cancer Res*. 1998 Nov 1;58(21):4913-7
10. Hegele A, Plasma levels of cellular fibronectin in patients with localized and metastatic renal cell carcinoma. Department of Urology and Pediatric Clin Chem Lab Med. 2003 Aug;41(8):1069-74.

VIII. ANEXOS

Gráfica 1. Distribución por sexo.



Gráfica 2. Distribución de edades.

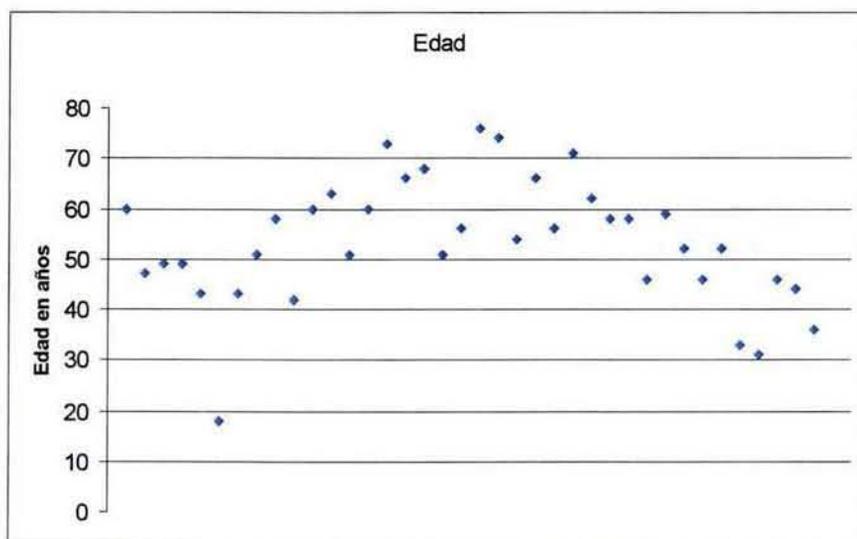


Gráfico 3. Distribución de niveles de Fibronectina

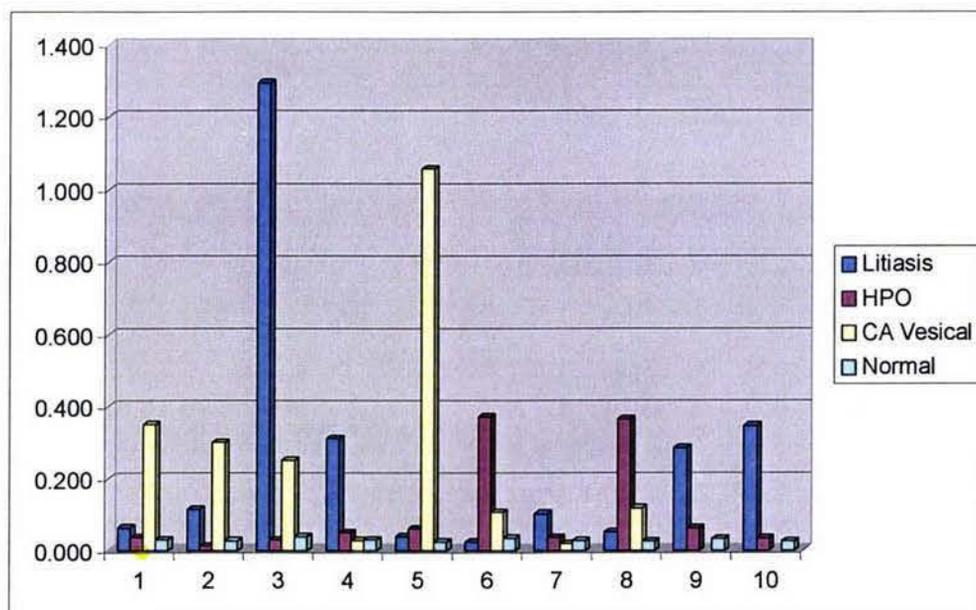


Gráfico 4. Distribución de niveles de Fibronectina

