



ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico fotodinámico con hexaminolevulinato en el cáncer vesical no músculo invasivo: experiencia del grupo BLUE

J.P. Burgués^{a,*}, G. Conde^b, J. Oliva^c, J.M. Abascal^d, I. Iborra^e,
M. Puertas^f y F. Ordoño^g, Grupo BLUE (Blue Light Urologic Endoscopy)

^a Servicio de Urología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Servicio de Urología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

^c Servicio de Urología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^d Servicio de Urología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^e Servicio de Urología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^f Servicio de Urología, Hospital Marina Baixa, La Vila Joiosa, Alicante, España

^g Servicio de Urología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Recibido el 25 de febrero de 2011; aceptado el 11 de marzo de 2011

Accesible en línea el 28 mayo 2011

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico
fotodinámico;
Hexaminolevulinato;
Cáncer vesical no
músculo invasivo

Resumen

Objetivos: El diagnóstico fotodinámico (DFD) con hexaminolevulinato se ha empezado a utilizar recientemente para mejorar la detección del cáncer vesical no músculo invasivo. Nuestro objetivo principal fue comparar el rendimiento diagnóstico de DFD frente a endoscopia con luz blanca convencional (LB) en nuestro medio.

Material y métodos: Se realizó cistoscopia fluorescente con hexaminolevulinato en el momento de la RTU a 305 pacientes de 7 hospitales españoles. Todas las lesiones detectadas con LB y DFD fueron enumeradas y registradas en una base de datos *online*. Se analizó histopatológicamente cada lesión por separado. En 148 pacientes se tomaron además biopsias múltiples aleatorias (BMA).

Resultados: Se biopsiaron un total de 1.659 lesiones: 522 identificadas con DFD y LB, 237 sólo con DFD, 19 sólo con LB y 881 BMA. De 600 neoplasias diagnosticadas DFD detectó 563, LB 441 y BMA 29 (20 CIS). La tasa media de sobredetección de DFD sobre LB fue del 31,9% globalmente, pero en el caso del CIS fue del 209%. La sensibilidad de DFD fue 93,8% y la de LB 78,2%. La especificidad de DFD fue 81,5% y la de LB 90,5%. En el 23% de los pacientes se detectó al menos una lesión neoplásica más con DFD que con LB.

Conclusión: La RTU con hexaminolevulinato mejora el rendimiento diagnóstico y la calidad de la resección del cáncer vesical superficial, especialmente del CIS. La mayor sensibilidad de DFD es a costa de una menor especificidad. En nuestro estudio BMA rescató algunos falsos negativos de DFD para detectar CIS.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanp.burgues@ssib.es (J.P. Burgués).

KEY WORDS

Photodynamic diagnosis;
Hexaminolevulinate;
Non-muscle invasive bladder cancer

Hexaminolevulinate photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer: experience of the BLUE group

Abstract

Objectives: Photodynamic diagnosis (PDD) with hexaminolevulinate has been recently used to improve detection of non-muscle invasive bladder cancer. Our main purpose was to quantify the benefit of PDD vs. conventional white light cystoscopy (WL) in our area.

Material and methods: Fluorescence-guided cystoscopy using hexaminolevulinate was performed at the time of the transurethral resection (TUR) in 305 patients from 7 Spanish hospitals. All lesions found with WL and PDD were numbered and recorded in an online database. Each lesion was sent separately for pathology analysis. Random biopsies were also obtained in 148 patients.

Results: A total of 1659 lesions were biopsied: 522 were identified with PDD and WL, 237 only with PDD, 19 only with WL and 881 random biopsies. Of the 600 tumors, PDD detected 563, WL 441 and random biopsies 29 (20 CIS). The mean overdetection rate for PDD over WL was 31.9% for all types of lesions, but it was 209% for carcinoma in situ (CIS). Sensitivity was 93.8% for PDD and 78.2% for WL. Specificity was 81.5% for PDD and 90.5% for WL. In 23% of patients, PDD detected at least one additional neoplastic lesion compared to WL.

Conclusions: Hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy improves detection and resection of non-muscle invasive bladder cancer, especially of CIS. Sensitivity of PDD is higher than WL, but specificity is lower. In our study, random biopsies were able to detect some CIS not visible under PDD.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer vesical no músculo-invasivo (CVNMI) representa en torno al 80% de los tumores vesicales. Se estima que actualmente el tumor vesical es la segunda neoplasia urológica más prevalente en el mundo occidental, diagnosticándose cada año 139.500 casos nuevos en Europa¹⁻². Su curso clínico se caracteriza por la sucesión de recidivas, que obligan a la realización de múltiples actuaciones endoscópicas con finalidad diagnóstica y terapéutica. Esto hace que el CVNMI sea uno de los procesos neoplásicos que más recursos económicos y sanitarios consume, tanto a nivel material como humano.

El principal objetivo del tratamiento quirúrgico es la erradicación del tejido neoplásico y la obtención de material tisular para determinar el grado de infiltración en la pared vesical. Diversos estudios han puesto en evidencia que la calidad de la resección endoscópica del CVNMI varía dependiendo del centro, de la experiencia del cirujano, del tamaño del tumor, de su multifocalidad, de las condiciones de visibilidad, etc. Esta variabilidad en la calidad de la resección va a determinar una tasa mayor o menor de tumores residuales, y una mayor o menor falsa tasa de recidivas precoces³. Pero además de realizar una resección lo más completa posible, es necesario confirmar o no la existencia de carcinoma *in situ* (CIS) u otras lesiones planas de potencial maligno incierto (displasias), que conllevan un alto índice de recurrencias y un elevado riesgo de progresión. El problema radica en que en muchas ocasiones estas lesiones planas no son visibles con una cistoscopia convencional.

En los últimos años se ha extendido el empleo de métodos de diagnóstico fotodinámico (DFD), basados en la utilización de sustancias fotosensibilizadoras, que instiladas en la vejiga son captadas con avidez por los tejidos neoplásicos.

Una vez incididas con un haz de luz azul (280-440 nm) emiten una típica fluorescencia roja que pone en evidencia lesiones tumorales que con luz blanca convencional (LB) no serían visibles. Desde la mitad de los años 90 se había empleado como sustancia fotosensibilizadora el 5-aminolevulinato (5-ALA), poco difundido en nuestro medio, pero con amplia experiencia en el centro de Europa⁴⁻⁶. En los últimos 4 años ha empezado a utilizarse un derivado del 5-ALA, el hexil éster 5-ALA o hexaminolevulinato (HAL), que tiene unas características farmacodinámicas mejores, una mayor liposolubilidad y una mayor intensidad de la señal lumínica que 5-ALA a igualdad de concentración tisular⁷. Todo ello ha motivado que actualmente el HAL sea el agente de elección en el diagnóstico fotodinámico del CVNMI, con una clara superioridad en la detección de lesiones en comparación con la luz blanca convencional⁸⁻¹⁴.

El objetivo principal del presente trabajo es determinar en nuestro medio el rendimiento diagnóstico del diagnóstico fotodinámico (DFD) en el carcinoma vesical no músculo invasivo, en comparación con la luz blanca convencional (LB). Como objetivos secundarios nos proponemos analizar la utilidad de DFD en la detección del CIS, así como validar y comparar los resultados con los de las series publicadas.

Material y métodos**Reclutamiento de pacientes**

Entre diciembre de 2006 y diciembre de 2009 se reclutaron 305 pacientes pertenecientes a 7 Servicios de Urología de diferentes hospitales de la red pública sanitaria española: Hospital Son Llatzer, Hospital Son Dureta (actualmente Son Espases), Hospital Central de Asturias, Hospital Arnau

de Vilanova, Hospital de la Marina Baixa, Instituto Valenciano de Oncología y Hospital Royo Villanova. Estos centros forman parte del grupo BLUE (*Blue Light Urologic Endoscopy*), creado para aunar experiencia en el diagnóstico fotodinámico.

Todos los pacientes tenían un diagnóstico de sospecha de tumor vesical, ecográfico o cistoscópico, o presentaban un estudio citológico de orina positivo combinado con la ausencia de hallazgos ecográficos o cistoscópicos. Todos eran mayores de edad y, en el caso de ser mujeres, se excluyó la posibilidad de gestación. También fueron excluidos todos los pacientes que hubiesen sido sometidos a instilaciones de quimioterápicos o BCG intravesical las 6 semanas previas, así como aquellos que presentasen patología inflamatoria vesical, litiasis vesical, sangrado activo o antecedente de radioterapia pelviana. No participó en el estudio ningún paciente con demostrada o sospechosa hipersensibilidad al hexaminolevulinato o a alguno de sus componentes, ni ningún paciente con alteraciones en el metabolismo del grupo hemo o porfirias.

Instilación del hexaminolevulinato

Sesenta minutos antes de la cistoscopia se procedió a la instilación intravesical de 50ml de hexaminolevulinato a una concentración de 1,7mg/ml (HEXVIX®, General Electric Healthcare). Se mantuvo el contenido instilado en el interior de la vejiga al menos 60 minutos, y se procedió a la realización de cambios posturales para garantizar una buena impregnación de las paredes vesicales.

Cistoscopia con luz blanca/azul y toma de biopsias

Bajo anestesia general o raquianestesia, se procedió al mapeo vesical bajo iluminación con luz blanca convencional (LB), dibujando y enumerando las lesiones en un diagrama vesical. Posteriormente se realizó el mismo mapeo bajo luz azul de longitud de onda entre 280-440nm (DFD). Se procedió a la resección o biopsia de todas las lesiones, registrando en cada una si era visible con LB, con DFD o ambas. Se establecieron además dos categorías especiales, la de «lesión dudosa» o *pinkish* (sin clara fluorescencia roja) y la de «lesión inadvertida» (no visible en una primera observación con LB, visible con DFD, y visible en una segunda observación con LB). En 148 pacientes se tomaron además biopsias múltiples aleatorias (BMA).

Análisis histológico

Cada lesión se envió por separado para su análisis histológico. Se convino en utilizar para el estadio local la clasificación de la UICC de 2002¹⁵, y para el grado tumoral la clasificación de la OMS de 1999¹⁶: neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM), carcinoma urotelial grado 1, grado 2 y grado 3. El tejido no neoplásico se clasificó en 5 categorías: tejido sano, tejido fibroso, tejido inflamatorio, hiperplasia y papiloma.

Base de datos electrónica y análisis estadístico

Se utilizó una base de datos *online* diseñada específicamente para el estudio, en la que los distintos investigadores fueron registrando los pacientes incluidos, las características de las lesiones detectadas endoscópicamente y el resultado anatomopatológico para cada lesión biopsiada. Se realizó estadística descriptiva de los datos mediante el software SPSS®.

Resultados

Análisis por pacientes

En total se realizaron 305 procedimientos endoscópicos sobre 305 pacientes, 270 varones y 35 mujeres. La edad media fue de 66,69 años, con un rango de edad entre 39 y 93 años. Ciento cincuenta y cinco pacientes no habían tenido episodios previos de resección de CVNMI, 92 presentaban su primera recidiva, 27 la segunda, 22 la tercera, 4 la cuarta, tres la quinta, uno la sexta y otro la décima. En 72 de los 305 pacientes (23,6%) se diagnosticó por lo menos una lesión más con DFD que con LB. La luz azul fue responsable de 16 nuevos diagnósticos de CIS. En 61 de los 148 pacientes en los que se hizo BMA se diagnosticó alguna neoplasia con DFD o BMA que no había sido detectada con LB (VPN de luz blanca por paciente 58,8%). Sin embargo, sólo en 24 de estos 148 pacientes se diagnosticó alguna neoplasia con LB o BMA que no había sido detectada con DFD (valor predictivo negativo [VPN] de luz azul por paciente 83,7%).

En ningún caso hubo reacciones adversas al fármaco. En dos pacientes no se toleró el llenado vesical más de 20 minutos, y la solución instilada fue expulsada antes de tiempo. En ambos casos hubo falsos negativos de DFD y se diagnosticó CIS mediante BMA.

Análisis por lesiones

En total se obtuvieron 1.659 muestras válidas para examen histopatológico. De ellas 522 fueron lesiones identificadas tanto con DFD como por LB (incluyendo 12 lesiones dudosas con luz azul), 19 lesiones visibles sólo con LB y 237 lesiones visibles sólo con DFD (incluyendo tres lesiones dudosas con DFD y 8 lesiones inadvertidas con LB). Las otras 881 muestras fueron biopsias múltiples aleatorias (BMA) obtenidas en 148 pacientes.

De las 1.659 biopsias tomadas 600 correspondieron a lesiones neoplásicas. En la [tabla 1](#) se muestra la distribución de las neoplasias detectadas con LB, DFD y BMA atendiendo al estadio tumoral y al grado de diferenciación. La tasa de sobredetección media de DFD frente a LB fue del 31,9%, y para el CIS en particular del 209% ([tabla 1](#)).

En este estudio se clasificaron 15 lesiones como dudosas o *pinkish*, siendo tres de ellas visibles con LB y 12 no visibles con LB. De estas 15 lesiones sólo una correspondió histopatológicamente con neoplasia (pTaG1), mientras que las 14 restantes fueron falsos positivos. Asimismo, 8 lesiones se clasificaron como inadvertidas, es decir, inicialmente no visibles con LB y visibles con DFD, pero que en una segunda

Tabla 1 Distribución de las lesiones diagnosticadas con LB, DFD y BMA y tasa de sobredetección de DFD sobre LB

Anatomía patológica	Total	Diagnóstico con LB	Diagnóstico con DFD	Diagnóstico con BMA	Lesiones adicionales con DFD	Tasa de sobredetección con DFD
Displasia de bajo grado	16	6	8	7	2	33,3%
CIS	88	22	68	20	46	209%
pTaG1	150	117	149	1	32	27,3%
pTaG2	37	33	37	-	4	12,1%
pTaG3	33	26	33	-	7	26,9%
pT1G1	54	45	54	-	9	20%
pT1G2	24	24	22	1	-2	-8,3%
pT1G3	69	62	66	-	4	6,4%
pT2aG3	22	22	20	-	-2	-9,1%
pT2bG3	7	4	7	-	3	75%
pT3G3	2	2	2	-	0	0%
pT4G3	2	2	2	-	0	0%
NUPBPM	46	32	45	-	13	40,6%
pTxGx	50	44	50	-	6	13,6%
Total lesiones neoplásicas	600	441	563	29	126	31,9%
Total lesiones no neoplásicas	1.059	100	196	852	107	-
Total lesiones	1.659	541	759	881	233	-

observación con LB se hacían patentes. Estas lesiones se correspondieron con 5 pT1G3, un CIS, una displasia de bajo grado y una hiperplasia. En referencia a las 19 lesiones solamente evidenciables con LB y no visibles con DFD, estas se correspondieron con un proceso neoplásico en 8 ocasiones: 2 pT1G2, 2 pT1G3, 2 pT2aG3, una NUPBPM y una displasia de bajo grado.

En la **tabla 2** se muestra la distribución global de las biopsias en función de si eran o no lesiones visibles con LB y con DFD, y si correspondieron o no a lesiones neoplásicas. En total hubo 37 falsos negativos con DFD, es decir, lesiones no fluorescentes que resultaron ser neoplásicas (2,2% de todas las lesiones). Estos falsos negativos correspondieron a las 8 neoplasias mencionadas en el párrafo anterior si visibles con LB, pero no con DFD, y a las 29 lesiones tumorales diagnosticadas con BMA. Con LB hubo 159 falsos negativos (9,6% de todas las lesiones). Se contabilizaron 196 falsos positivos con DFD (25,8% de las 759 lesiones visibles) y con LB 100 (18,5% de las 541 lesiones visibles). La anatomía patológica más frecuente de los falsos positivos, tanto de DFD como de LB, fue

el infiltrado inflamatorio subepitelial (**tabla 3**). De las 233 lesiones detectadas adicionalmente con luz azul y no visibles con luz blanca, 126 fueron verdaderos positivos (54,8%) y 107 falsos positivos (45,1%). La lesión neoplásica adicional más frecuentemente encontrada fue el CIS (46 lesiones), seguido del pTaG1 (32 lesiones) y la NUPBPM (13 lesiones).

A partir de la **tabla 2** se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de DFD y LB para la detección de lesiones tumorales. La sensibilidad global de DFD fue del 93,8%, mientras que la de LB fue del 78,2%. La especificidad global de DFD fue del 81,5% y de LB del 90,5%. El valor predictivo positivo (VPP) de DFD fue globalmente 74,2% y para LB 81,5%. En el caso de las lesiones detectadas adicionalmente con luz azul el VPP fue sólo 54,8%. El VPN de DFD fue globalmente 95,9% y de LB 85,8%. Se calculó también la sensibilidad de DFD y LB para cada uno de los tipos de lesión neoplásica (**tabla 4**). En el caso de la detección del CIS la sensibilidad de LB fue del 25%, mientras que la de DFD fue del 77,2%.

Discusión

El análisis de nuestra serie demuestra una clara superioridad del DFD sobre LB en el diagnóstico de lesiones neoplásicas.

Tabla 2 Distribución de las 1.659 lesiones en función de si eran o no visibles con LB/DFD y si correspondieron a lesiones tumorales/no tumorales

	Luz blanca (LB)	
	Visible	No visible
Histología tumoral	441	159
Histología no tumoral	100	959
	Luz azul (DFD)	
	Fluorescente	No fluorescente
Histología tumoral	563	37
Histología no tumoral	196	863

Tabla 3 Anatomía patológica de los falsos positivos de luz blanca (LB) y de luz azul (DFD)

Anatomía patológica	LB	DFD	Total
Hiperplasia	7	13	20
Fibrosis	3	3	6
Inflamación	58	110	168
Mucosa normal	26	63	89
Papilomas	6	7	13
Total	100 (18,5%)	196 (25,8%)	

Tabla 4 Sensibilidad de la luz blanca (LB) y de la luz azul (DFD) estratificada por estadio (UICC 2002) y grado tumoral (OMS 1999)

Anatomía patológica	N° lesiones	Sensibilidad LB	Sensibilidad DFD
Displasia de bajo grado	16	37,5%	50%
CIS	88	25%	77,2%
pTaG1	150	78%	99,3%
pTa G2	37	89,1%	100%
pTa G3	33	78,7%	100%
pT1 G1	54	83,3%	100%
pT1 G2	24	100%	91,6%
pT1 G3	69	89,8%	95,6%
pT2a G3	22	100%	90,9%
pT2b G3	7	57,1%	100%
pT3 G3	2	100%	100%
pT4 G3	2	100%	100%
NUPBPM	46	69,5%	97,8%
pTx Gx	50	88%	100%
Total neoplasias	600	78,2%	93,8%

sicas a nivel vesical. La tasa media de sobredetección es 31,9%, superponible o incluso mejor a las inicialmente comunicadas en los primeros estudios⁸⁻¹⁴ (tabla 5). Si estratificamos la sensibilidad por estadio tumoral, en el diagnóstico de tumores en estadio pTa y pT1 la sensibilidad de nuestra serie es discretamente superior a las comunicadas históricamente, hecho que se refuerza por un tamaño de muestra importante (tabla 6).

En el caso del CIS llama la atención el relativo bajo rendimiento de DFD (sensibilidad 77,2%) comparado con cifras en torno al 95% en el resto de los estudios, más aún cuando la capacidad de sobredetección respecto a LB es 209%. La explicación está en que prácticamente el 50% de nuestros pacientes fueron sometidos a BMA y se diagnosticaron de este modo 20 CIS adicionales. En los otros estudios el porcentaje de pacientes a los que se realizó BMA fue inferior. Si excluyéramos estos 20 CIS la sensibilidad de nuestra serie sería del 100%; pero esta exclusión sería engañosa, puesto que en el análisis de resultados ya se ha reseñado que hubo 37 falsos negativos con DFD, 29 de ellos debidos a diagnósticos de neoplasia con la BMA. Por lo tanto, podemos concluir que la alta capacidad diagnóstica de la luz azul en la búsqueda del CIS no excluye la realización de BMA cuando tradicionalmente esté indicado. En nuestro estudio

Tabla 6 Comparación de la sensibilidad de luz azul (DFD) para el diagnóstico de pTa, pT1 y CIS en diferentes series

Autores (cita)	n	Sensibilidad de DFD	Tasa de sobredetección
<i>pTa</i>			
Jocham et al 2005 ⁹	143	137 (96%)	11%
Loidl et al 2005 ¹¹	88	85 (96,6%)	5,6%
Schmidbauer et al 2004 ¹²	376	365 (97%)	9%
Grupo BLUE	220	219 (99,5%)	22,1%
<i>pT1</i>			
Jocham et al 2005 ⁹	26	25 (96%)	-
Loidl et al 2005 ¹¹	46	42 (91,3%)	10,8%
Schmidbauer et al 2004 ¹²	82	79 (96%)	-
Grupo BLUE	147	142 (96,5%)	18,1%
<i>CIS</i>			
Jocham et al 2005 ⁹	62	59 (95%)	27%
Loidl et al 2005 ¹¹	51	47 (92,2%)	21,6%
Schmidbauer et al 2004 ¹²	177	172 (97%)	39%
Grupo BLUE	88	68 (77,2%)	209%

el empleo de DFD asociado a BMA condujo al diagnóstico del 100% de los casos de CIS.

También podemos concluir que esta superioridad diagnóstica de DFD frente a LB en la búsqueda de CIS es incuestionable, y hace de ello su principal indicación. A este respecto cabe mencionar el estudio de Fradet¹⁷, que refleja que la incidencia de CIS en las series de CVNMI es habitualmente del 5%, mientras que con el empleo de DFD llega hasta el 17%. Este hecho refuerza la teoría de que la incidencia del CIS es tan alta como la intensidad del esfuerzo en su búsqueda^{18,19}.

De la demostrada capacidad de sobredetección de CIS se deriva la indicación del empleo de DFD con HAL en casos de citología positiva y ausencia de hallazgos tumorales en cistoscopia convencional (nivel de evidencia Ib y grado de recomendación B)²⁰⁻²². Recientemente, el documento de consenso sobre el empleo de DFD con HAL, publicado por un panel de expertos europeos basándose en la evidencia científica, recomienda sin fisuras el empleo de esta técnica en el diagnóstico del CIS²³.

Cuando se analiza la capacidad diagnóstica de DFD en neoformaciones papilares pTa y pT1, los resultados no son tan espectaculares como en las lesiones planas, pero en todo

Tabla 5 Sensibilidad y especificidad de luz blanca (LB) y luz azul (DFD) y tasa global de sobredetección en las diferentes series

Autores (cita)	n	Sensibilidad LB	Sensibilidad DFD	Tasa global de sobredetección
Jichlinski et al 2003 ⁸	52	46%	76%	30%
Jocham et al 2005 ⁹	146	77%	96%	19%
Loidl et al 2005 ¹¹	45	75,1	87,1%	12%
Schmidbauer et al 2004 ¹²	211	78%	96%	19%
Grossman et al 2007 ¹⁴	18	84,5%	95%	10,5%
Grupo BLUE 2011	305	78,2%	93%	31,9%

momento DFD presenta superioridad respecto a LB. Esta superioridad justifica su uso en la resección del CVNMI no plano o papilar, ya que se obtiene una mejora en la detección de lesiones y, por tanto, en la calidad de la resección. En nuestra serie la tasa de sobredetección para las lesiones Ta fue del 22% y para las T1 del 18%.

Con una resección más completa es lógico que exista una disminución en el número de recurrencias. Hasta la fecha no existen estudios a largo plazo de DFD con HAL, sólo existe un estudio multicéntrico que a corto plazo (9 meses) demuestra una reducción relativa de la tasa de recurrencia de un 16% en comparación con LB²⁴. Sí existen estudios a largo plazo con 5-ALA que demuestran una disminución de tumores residuales, un mayor tiempo hasta la primera recidiva, y un mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad con hasta 8 años de seguimiento²⁵. Recientes publicaciones equiparan los resultados obtenidos con 5-ALA a los de HAL²⁶. En nuestra serie hubo 72 pacientes (23% del total) en los que se encontró al menos una lesión adicional con DFD que de otra forma no habría sido reseçada. Por tanto, cabe esperar menos recurrencias que si hubiéramos utilizado LB convencional.

Actualmente, podemos decir que la literatura avala el empleo de DFD en una seleccionada mayoría de intervenciones diagnóstico-terapéuticas endovesicales^{20,22,23}. En el documento de consenso del panel de expertos europeos se recomienda su empleo en toda resección inicial de CVNMI para garantizar una resección más completa, así como en pacientes con tumor recidivado que en sus resecciones iniciales no hayan sido sometidos a DFD. Por otro lado, debido a falta de evidencia, no se recomienda su empleo de modo sistemático en la resección de recidivas si ya se ha empleado esta técnica en la primera resección, salvo en el caso de tumores multifocales o de conducta clínica agresiva²³. Existe además evidencia sobre la disminución del gasto sanitario a medio y largo plazo en series que emplean 5-ALA. Esto se debe a que la disminución de eventos quirúrgicos compensa sobradamente el coste de la sustancia fotosensibilizante^{27,28}. Basándonos en los estudios con 5-ALA se han realizado modelos predictivos aplicando el coste de HAL y presuponiendo un comportamiento similar a 5-ALA²⁹.

La relativa baja especificidad de DFD frente a LB se debe a la elevada tasa de falsos positivos³⁰. En nuestra serie la especificidad de luz azul fue del 81% y la tasa de falsos positivos del 25,9%, valores claramente inferiores a los obtenidos con LB (especificidad del 89% y tasa de falsos positivos del 18,4%). Si analizamos otras series^{8,13} se obtiene 74 y 63% de especificidad con DFD frente a 93 y 74% con LB respectivamente. En nuestro caso el estudio se inició cuando los urólogos participantes ya teníamos experiencia con la técnica, y posiblemente se ha minimizado así la realización de biopsias innecesarias. Es un hecho contrastado que la especificidad puede mejorar a medida que aumenta la experiencia del cirujano en la interpretación de las imágenes fluorescentes. En cualquier caso, la alternativa para el diagnóstico del CIS es la BMA, y con ellas el número de biopsias negativas «innecesarias» es muy superior (en nuestra serie 861 biopsias negativas de un total de 881).

Por último, como en todo test diagnóstico, nos interesa evaluar su valor predictivo negativo; es decir, la probabilidad de que cuando no viendo ninguna lesión positiva con luz azul estemos en la certeza de la ausencia de neoplasia. Este

parámetro sólo puede evaluarse si el paciente es sometido a BMA como sistema de control. En la serie de Jichlinski⁸ et al el valor predictivo negativo fue 86% para DFD y 77% para LB. En el subgrupo de pacientes de nuestra serie en el que se realizó BMA, obtenemos un VPN para luz azul de 83,7%, y un VPN para LB de 58,8%. Estos datos apoyan la utilidad del uso del HAL en el seguimiento y control post-BCG de las lesiones tipo CIS. Si además añadimos al DFD la toma de BMA, entonces el VPN es 100%. La relevancia de este parámetro radica en que un alto VPN sin duda nos licita con mayor margen de seguridad a la preservación vesical.

En resumen, con los resultados de nuestro estudio multicéntrico podemos concluir que el empleo de DFD con HAL mejora la detección de las lesiones neoplásicas vesicales, en mayor medida en el caso del CIS, y en menor medida en tumores Ta o T1. La detección de lesiones adicionales con luz azul permite una mayor calidad de resección del CVNMI, ventaja que a nuestro juicio debe asumirse a costa de un mayor número de falsos positivos. En nuestro estudio estos falsos positivos fueron menores que en series previas, probablemente debido a la mayor experiencia de los urólogos en el momento actual. Pese a la relativa escasa rentabilidad diagnóstica de BMA, ha sido clave en el rescate de falsos negativos con DFD. Por este motivo, cuando existe alta sospecha de CIS (citología positiva con cistoscopia negativa y estudio normal del tracto urinario superior) o en el seguimiento post-BCG, todavía somos partidarios del empleo de BMA asociado a la cistoscopia fluorescente con HAL.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765–81.
2. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, et al. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. EAU Guidelines. Edition presented at the 25th EAU Annual Congress. Barcelona; 2010.
3. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*. 2002;41:523–31.
4. Jichlinski P, Forrer M, Mizeret J, Glanzmann T, Braichotte D, Wagnieres G, et al. Clinical evaluation of a method for detecting superficial surgical transitional cell carcinoma of the bladder by light-induced fluorescence of protoporphyrin IX following the topical application of 5-aminolevulinic acid: preliminary results. *Lasers Surg Med*. 1997;20:402–8.
5. Koenig F, McGovern FJ, Larne R, Enquist H, Schomacker KT, Deutsch TF. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolaevulinic acid. *BJU Int*. 1999;83:129–35.
6. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol*. 1996;155:105–9, discussion 109–110.
7. Lange N, Jichlinski P, Zellweger M, Forrer M, Marti A, Guillo L, et al. Photodetection of early human bladder cancer based on

- the fluorescence of 5-aminolaevulinic acid hexylester-induced protoporphyrin IX: a pilot study. *Br J Cancer*. 1999;80:185–93.
8. Jichlinski P, Guillou L, Karlsen SJ, Malmstrom PU, Jocham D, Brennhovd B, et al. Hexyl aminolevulinat fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study. *J Urol*. 2003;170:226–9.
 9. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinat imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol*. 2005;862–6, discussion 866.
 10. Witjes JA, Moonen PM, van der Heijden AG. Comparison of hexaminolevulinat based flexible and rigid fluorescence cystoscopy with rigid white light cystoscopy in bladder cancer: results of a prospective Phase II study. *Eur Urol*. 2005;47:319–22.
 11. Loidl W, Schmidbauer J, Susani M, Marberger M. Flexible cystoscopy assisted by hexaminolevulinat induced fluorescence: a new approach for bladder cancer detection and surveillance? *Eur Urol*. 2005;47:323–6.
 12. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy. *J Urol*. 2004;171:135–8.
 13. Durek C, Wagner S, Zeylemaker B, Van Moorselaar J, Witjes F, Grimm MO, et al. The significance of hexyl 5-aminolevulinat hydrochloride based fluorescence cystoscopy in treatment decisions. Results of a prospective phase 3 multicenter study. *Eur Urol Suppl*. 2004;3:95.
 14. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, et al. A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*. 2007;178:62–7.
 15. Sobin DH, Wittekind CH. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed New York: Wiley-Liss; 2002.
 16. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. International histological classification of bladder tumours. N° 10. World Health Organization. Berlin: Springer; 1999.
 17. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, et al. A comparison of hexaminolevulinat fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol*. 2007;178:68–73, discussion 73.
 18. Karl A, Tritschler S, Stanislaus P, Gratzke C, Tilki D, Strittmatter F, et al. Positive urine cytology but negative white-light cystoscopy: an indication for fluorescence cystoscopy? *BJU Int*. 2009;103:484–7.
 19. Ray ER, Chatterton K, Khan MS, Thomas K, Chandra A, O'Brien TS. Hexylaminolevulinat 'blue light' fluorescence cystoscopy in the investigation of clinically unconfirmed positive urine cytology. *BJU Int*. 2009;103:1363–7.
 20. Oliva Encina J, Rioja Sanz C. Photodynamic diagnosis (PDD) in non-muscle invasive bladder cancer. Literature review. *Actas Urol Esp*. 2009;33:965–75.
 21. Jocham D, Stepp H, Waidelich R. Photodynamic diagnosis in urology: state-of-the-art. *Eur Urol*. 2008;53:1138–48.
 22. Kausch I, Sommerauer M, Montorsi F, Stenzl A, Jacqmin D, Jichlinski P, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*. 2009;57:595–606.
 23. Witjes JA, Redorta JP, Jacqmin D, Sofras F, Malmstrom PU, Riedl C, et al. Hexaminolevulinat-Guided Fluorescence Cystoscopy in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Review of the Evidence and Recommendations. *Eur Urol*. 2010;57:607–14.
 24. Stenzl A, Burger M, Fradet Y, Mynderse LA, Soloway MS, Witjes JA, et al. Hexaminolevulinat guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2010;184:1907–13.
 25. Denzinger S, Burger M, Walter B, Kneuchel R, Roessler W, Wieland WF, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology*. 2007;69:675–9.
 26. Burger M, Stief CG, Zaak D, Stenzl A, Wieland WF, Jocham D, et al. Hexaminolevulinat is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. *Urology*. 2009;74:1282–6.
 27. Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W, et al. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol*. 2007;52:142–7.
 28. Malmstrom PU, Hedelin H, Thomas YK, Thompson GJ, Durrant H, Furniss J. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder cancer using hexaminolevulinat: analysis of health economic impact in Sweden. *Scand J Urol Nephrol*. 2009;43:192–8.
 29. Sievert KD, Zyczynski T, Sweet A, Rößler DW, Stenzl A. Hex-vix fluorescence cystoscopy for non-invasive bladder cancer management: an economic model of the impact on german healthcare costs. *Value Health*. 2007; 10:PCN 40.
 30. Brausi MA. Arguments against the use of fluorescence for the diagnosis of non-muscle-invasive bladder tumours (NMIBT). *Eur Urol*. 2008;7 Suppl:430–3.