

BTA TEST EN PACIENTES CON HEMATURIA**BLADDER TUMOR ANTIGEN (BTA) TEST IN PATIENTS WITH HEMATURIA**

Artículo de revisión

Revision article

Dres. Valentini, M.; Palazzo, C.; Cópola, D.; Esteban, F.; Doumic, E.; Camporeale, H.; Tiscornia, A.; Miranda, C.; Costa, M.

RESUMEN: El tumor de vejiga es una patología muy frecuente cuya principal forma de presentación es la hematuria. Permanentemente se busca la forma de llegar a un diagnóstico precoz y con métodos mínimamente invasivos. Entre los principales estudios complementarios contamos con la cistoscopia, el urograma excretor, la ecografía, el PAP urinario y en los últimos años surge un test llamado BTA (Bladder Tumor Antigen), el cual es motivo de nuestra investigación.

Estudiamos a 100 pacientes que presentaron hematuria, los cuales fueron sometidos a una cistoscopia y a toma de biopsia vesical. De éstos, 73 tenían tumores con distinto grado de malignidad siendo positivo el BTA en el 73% de los casos, encontrándose el mayor porcentaje en los tumores de alto grado de malignidad y estadio más avanzado. En los 27 casos restantes, en los cuales no se encontró tumor, los resultados fueron desalentadores, siendo 14 los pacientes con falsos positivos.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 1. Pág. 1, 2001)

Palabras clave: Cáncer de Vejiga; Hematuria; BTA Stat Test.

SUMMARY: The bladder tumor is a very common disease, and hematuria is the mainly symptom. The early diagnosis, with minimally invasive methods, is in continuous research. The staging procedures includes the cystoscopy, the IVU, the ultrasonography, the urinary cytology, and the BTA Stat Test, an assay which is under investigation in this study.

We have studied 100 patients that presented hematuria, and went under cystoscopy and bladder biopsy. We found 73 bladder cancer, with different histopathologic grade, and the BTA was positive in 73%.

We found the highest average in those cases of high grade of malignancy and advanced stage of the disease.

In the other 27 cases, those in which no tumor was found, the BTA results were really poor; we have report 14 false positives.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 1. Pág. 1, 2001)

Key words: Bladder cancer; Hematuria; BTA Stat Test

Servicio de Urología, Policlínica Bancaria, Avenida Gaona
2197, Tel. 4586-8818, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es una de las enfermedades más comúnmente tratadas por el urólogo, constituyendo el segundo tumor maligno del tracto genitourinario detrás del adenocarcinoma de próstata.⁽¹⁾

Dentro de los motivos de consulta encontramos, en primer lugar a la hematuria, la cual puede presentarse como macro o microhematuria y por lo general es indolora. En orden decreciente tenemos, entre otros: urgencia, disuria, polaquiuria y alteraciones del estado general.

Permanentemente se busca la forma de llegar a un diagnóstico precoz y con métodos mínimamente invasivos, sobre todo teniendo en cuenta que los tumores superficiales y de bajo grado de diferenciación tienen una sobrevida a los 5 años del 93%.

Entre los principales estudios complementarios contamos con la cistoscopia, el urograma excretor, la ecografía, el PAP urinario y en los últimos años surge un test llamado BTA (*Bladder Tumor Antigen*). Este utiliza anticuerpos monoclonales para detectar específicamente la presencia del antígeno de tumor de vejiga en orina, y es el motivo de nuestro trabajo.

OBJETIVO

Evaluar la especificidad y sensibilidad del BTA Stat test en pacientes que presentaron hematuria, con citología no evaluable por ser informadas como muestras hemáticas y correlacionar los datos de anatomía patológica con el grado y estadio tumoral y con el número de papilomas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo tomando una población de 100 pacientes sin antecedentes urológicos de importancia, que consultaron por hematuria; a éstos se les realizó análisis generales, urocultivo, ecografía renal bilateral y véscico-prostática con medición de residuo post-miccional, citología urinaria (la cual no fue evaluable por abundantes hematíes) y una uretrocistoscopia que demostró en todos los casos la presencia de una formación endovesical. Luego de practicar la resección (RTUV) de dichas formaciones se realizó una correlación entre los datos de la anatomía patológica, el número de papilomas y los resultados obtenidos con el BTA.

El BTA se realizó siempre previo a la RTUV utilizando cinco gotas de orina recién emitida y leído el resultado a los cinco minutos, considerando como positivo la aparición de una línea rosada en la ventana del paciente, independientemente de su intensidad.

Las muestras de citología urinaria (PAP) y de resección vesical fueron analizadas en el Servicio de Anatomía Patológica de nuestra institución.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el método del chi cuadrado.

RESULTADOS

De los 100 pacientes que se estudiaron por hematuria y se les realizó BTA y posterior RTU de formaciones endovesicales hubo 73 que tenían tumores transicionales de vejiga. En este grupo de pacientes el BTA fue positivo en el 73% de los casos ($n = 53$), en tanto que se registraron falsos negativos en un 27% de los tumores ($n = 20$) (*Gráfico 1*).

Se dividió a los tumores por estadio y encontramos 10 pacientes con tumores en estadio 0 (14% del total), dentro de los cuales se encontró el mayor porcentaje de falsos negativos (60%); entre los pacientes con tumores en estadio A ($n = 46$) encontramos un 28% de falsos negativos; y por último hallamos los tumores estadio B (23% del total) en los cuales se comprobó solamente un falso negativo (6%) (*Gráfico 2 y Tabla 1*).

También hemos analizado los tumores de acuerdo con el grado de diferenciación celular; encontramos 27 de baja agresividad (GI: 37% del total), entre éstos hallamos, al igual que en los tumores superficiales, el mayor número de falsos negativos (48%). Entre los tumores moderadamente diferenciados, Grado II, hubo 7 falsos negativos (23%). Los 16 casos restantes fueron pobremente diferenciados (22%), no encontrándose falsos negativos entre ellos; esto demostró cifras estadísticamente muy significativas ($p < 0,002$). (*Tabla 2 y Gráfico 3*).

Pacientes con tumor confirmado

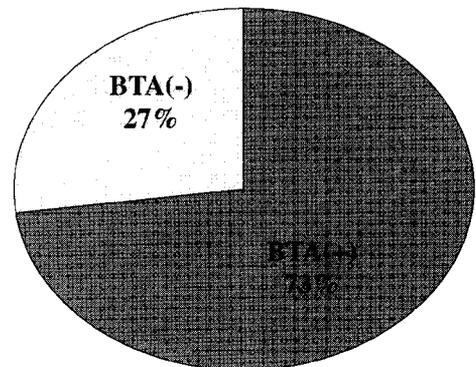


Gráfico 1: Resultado del BTA test en pacientes con cáncer vesical.

Estadio	Pacientes	Porcentaje	BTA (+)	BTA (-)
0	10	14%	4 (40%)	6 (60%)
A	46	63%	33 (72%)	13 (28%)
B	17	23%	16 (94%)	1 (6%)

p < 0,01

Tabla 1: Resultados del BTA según estadio tumoral.

Estadio	Pacientes	Porcentaje	BTA (+)	BTA (-)
I	27	37%	14 (52%)	13 (48%)
II	30	41%	23 (77%)	7 (23%)
III	16	22%	16 (100%)	-

p < 0,002

Tabla 2: Resultados del BTA según el grado de diferenciación celular.

BTA y Estadio tumoral

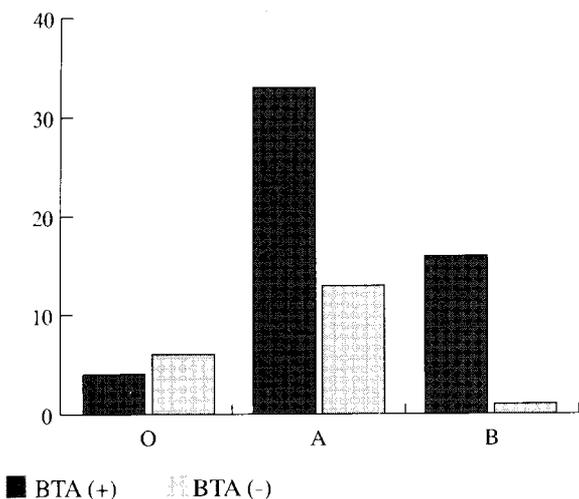


Gráfico 2: Resultados del BTA según estadio tumoral.

Se efectuó también una correlación entre el resultado del BTA y el número de papilomas resecaados y se evidenció que de los 53 pacientes con BTA positivo, un 45% presentaban lesiones únicas y un 55% eran papilomas múltiples. En tanto que de los 20 pacientes con tumor vesical confirmado y BTA negativo encontramos que en un 75% de los casos eran papilomas únicos y con un tamaño menor a 2 cm y sólo en un 25% de estos pacientes eran papilomas múltiples, lo cual es una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Gráfico 4 y Tabla 3).

Por último, estudiamos a los 27 pacientes que presentaron hematuria y una cistoscopia que evidenciaba formaciones vesicales sospechosas, con posterior biopsia de las mismas con resultado negativo para cáncer de vejiga. En estos casos el resultado del BTA previo a la biopsia fue desalentador, debido a que en 14 pacientes el resultado fue positivo, lo que indica un 52% de falsos positivos y una baja especificidad (48%).

BTA y Grado de diferenciación

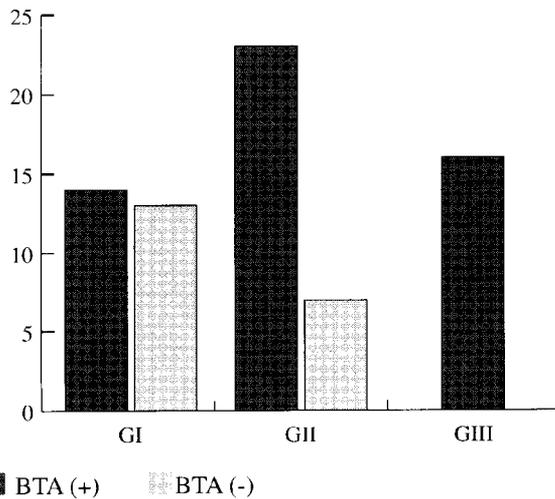


Gráfico 3: Resultados del BTA según el grado de diferenciación celular.

En los 14 pacientes con BTA positivo se completó su estudio con urograma excretor, nueva citología urinaria y en dos casos con pielografía ascendente (Tabla 4 y Gráfico 5).

DISCUSIÓN

En el estudio del cáncer vesical se cuenta con diversos métodos diagnósticos; entre ellos, el más importante es la uretroscopia (UCFC) y todavía no pudo ser superado por ningún otro procedimiento diagnóstico⁽²⁾. Una gran desventaja de la UCFC radica en el hecho de ser un procedimiento invasivo, requiriendo en casos especiales la internación y el apoyo anestésico para poder realizarla en forma correcta. Entre los métodos no invasivos tenemos la ecografía que nos brinda buena información sobre la anatomía, pero está limitada para papilomas mayores a 1,5 cm, puede presentar confusión por la presencia de coágulos endove-

BTA	Único	Múltiple
Positivo	45%	55%
Negativo	75%	25%

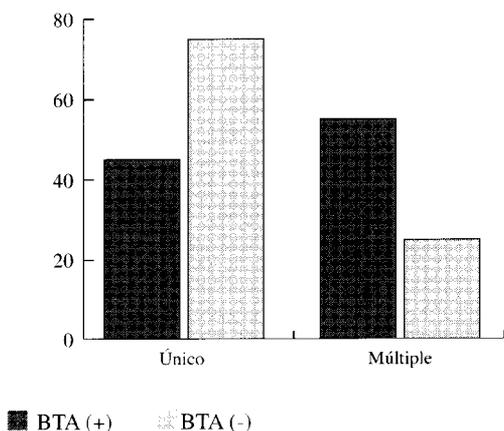
$p < 0,05$

Tabla 3: Relación entre resultados de BTA y número de papilomas.

BTA	Pacientes	Porcentaje
Positivo	14	52%
Negativo	13	48%

Tabla 4: Resultados del BTA en pacientes sin cáncer vesical.

BTA y número de papilomas



BTA en pacientes sin tumor

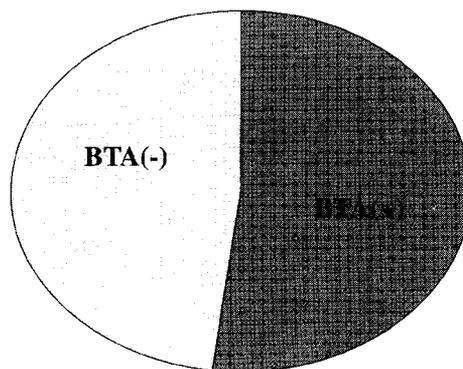


Gráfico 4: Relación entre resultados de BTA y número de papilomas.

Gráfico 5: Resultados del BTA en pacientes sin cáncer vesical.

sicales y debemos mencionar también que depende de la experiencia del operador. El urograma excretor es un estudio ampliamente utilizado, sobre todo cuando queremos información de la vía urinaria superior. Otros estudios muy empleados, menos invasivos, son el BTA Stat Test, el NMP22, la expresión del P53 en orina y la citología urinaria (PAP); los cuales nos brindan información con grados variables de sensibilidad y especificidad. El PAP urinario al igual que la ecografía tienen el inconveniente de la subjetividad inter e intrabobservador⁽³⁻⁵⁾.

En nuestro grupo de pacientes, las muestras para PAP no pudieron ser analizadas en forma correcta por la presencia de hematuria; esto nos permitió poner en evidencia la utilidad del BTA en este tipo de pacientes, y saber si su utilización nos permitiría conseguir en la primera consulta una aproximación diagnóstica, sin sustituir de ninguna manera la posterior realización de una ecografía y una cistoscopia.

Observamos que el BTA Stat Test es un método sencillo y de fácil reproducción; nos brindó una sensibilidad del 73%, lo cual coincide con la mayoría de los

trabajos consultados, que mostraban cifras que oscilaban entre el 65 al 78%⁽⁵⁻⁹⁾, en cuanto a la especificidad pudimos ver que nuestros resultados (48%) se encontraban por debajo de los informados por la literatura⁽⁵⁻⁹⁾. Completando el análisis estadístico vimos que el valor predictivo positivo fue del 79%, en tanto que el valor predictivo negativo en nuestro trabajo fue del 39%.

Coincidimos con la mayoría de la bibliografía revisada en que los tumores más indiferenciados y de estadio más avanzado presentan un aumento considerable de la sensibilidad y la especificidad del BTA Stat Test^(2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Un hecho llamativo fue que en los tumores únicos y pequeños encontramos la gran mayoría de falsos negativos, aumentando en forma evidente la sensibilidad y especificidad conforme se incrementaba el tamaño y el número de papilomas.

Por último, vale la pena mencionar que, a diferencia de otros estudios (P53, NMP22, citometría de flujo) el BTA tiene como desventaja el hecho de que no puede ser usado como factor pronóstico^(2,12).

CONCLUSIONES

Luego de analizar los resultados obtenidos en nuestro trabajo podemos formular las siguientes conclusiones:

- El BTA Stat Test es un método sencillo y de fácil ejecución que se puede realizar en el consultorio.
- En pacientes con hematuria el BTA tiene una sensibilidad del 73% y una baja especificidad: 48%.
- La sensibilidad y especificidad del BTA aumentan conforme se incrementa el grado de diferenciación y estadio tumoral.
- Es un método de diagnóstico para tener en cuenta en pacientes que están cursando una hematuria que evita la realización de una correcta citología.
- El BTA tiene poco valor diagnóstico para tumores de vejiga únicos, de bajo grado y estadio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lineamientos Básicos en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Vejiga- *Rev. Arg. de Urol.*, Vol. 62, Suplemento 1, Pág. 32-44, 1992.
2. Rodríguez, J.; Allende, M.; Raigoso, P. y cols.: Cuantificación del antígeno tumoral vesical (BTA Trak) y su correlación con el grado y estadio tumoral. *Arch. Esp. de Urol.*, 53, 1 (1 -6), 2000.
3. Muphy, W. M.: Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. *Hum. Path.*, 21: 886, 1990.
4. Cummings, K. B.; Barones, J. G.; Ward, W. S.: Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol. Clin. North. Am.*, 19: 455, 1992.
5. José Luis Gutiérrez Baños; Bernardo Martín García; Enrique de Diego Rodríguez; Rafael Hernández Rodríguez; José Antonio Portillo Martín; Miguel Ángel Correal Gómez; José Ignacio Del Valle Schaan; Antonio Roca Edreira y Miguel Ángel Rado Velásquez: El BTA Stat Test en el seguimiento del cáncer vesical. *Arch. Esp. de Urol.*, 52, 8 (856-861), 1999.
6. Brunelle, S.; Kinders, B.; Murchison, H. y cols.: Rapid detection of bladder tumor antigen in urinary with Brad BTA Stat Test Assay: presentado en The International Congress of Clinical Chemistry, Wembley, U. K., Julio 1996; abstract 50346.
7. Gutiérrez, J. M.; Martín, B.; Hernández, R. y cols: Utilidad del BTA Stat Test en el diagnóstico del cáncer vesical. Resultados preliminares y comparación con citología y cistoscopia. *Arch. Esp. Urol.*, 51: 778, 1998.
8. Núñez, C.; Martínez-Piñeiro, L.; Madrid, F. J. y cols.: Usefulness of the BTA test in the detection of bladder cancer. *Eur. Urol.*, 33 (Suppl. 1): abstract 333, 1998.
9. William, E.; Laura, I.: A comparison of the BTA Stat and the BTA Trak assays: two new tests for the detection of recurrent bladder cancer in urine. *Eur. Urol.*, 33 (Suppl. 1): Abstract 558, 1998.
10. Mika, P.; Raitanen, Timo; Marttila, Eero; Kaasinen, Erkki; Rintala, Risto; Aine, Teuvo L. J.; Tammela and the Finn-bladder Group: Sensitivity of human complement factor h related protein (BTA Stat) and voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *Amer. Journal of Urology*, 163, 1689-1692, 2000.
11. Shashikala, S.; Craig, D.; Zippe, L. y cols.: Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA Stat. *J. Urol.*, 162, 53-57, 1999.
12. Ick, K.; Stout, P.: The significance of P53 over expression in transitions cell carcinoma in situ. *J. Urol.*, 155: 665A, 1996.