

MESANE KANSERİNİN İLK TANISINDA BTA stat TESTİNİN YERİNİN İRDELENMESİ

EVALUATION OF THE VALUE OF BTA stat TEST IN PRIMARY DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER

ÖGE Ö.*, ATSÜ N.***, GEMALMAZ H.*, ÖZEN H.**

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, AYDIN

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Hematüri ile başvuran ve mesane kanseri araştırılan hastalarda BTA stat testi ve bu alanda standart olma özelliğini koruyan İVP'nin performansları prospektif olarak karşılaştırıldı. Mikroskopik veya makroskopik hematüri ile başvuran, mesane kanseri açısından yüksek riske sahip toplam 58 olgu İVP ve BTA stat testi ile değerlendirildikten sonra sistoskopik incelemeye alındı.

Sistoskopi ve transüretral rezeksiyon sonrasında 58 olgunun 38'inde transizyonel hücreli karsinom tanısı kondu. İVP ve BTA stat testinin mesane kanseri tanısındaki duyarlılıkları sırasıyla, %79 (30/38) ve %81 (31/38) olarak saptandı. Gerçek negatiflik oranı İVP'de %90 iken BTA stat testi için %65 olarak bulundu. Yalancı pozitiflik oranı ise BTA stat ve İVP için sırasıyla %35 ve %10 idi. İVP'nin negatif olarak değerlendirdiği 8 mesane kanseri olgusunun 5'i pTa veya GI tümöre sahipti ve BTA stat testinin negatif olduğu 7 mesane kanserli hastada ise 6 olgu benzer şekilde düşük evre ve grade'e sahipti.

Bu çalışma mesane kanseri teşhisinde her iki tanı aracının benzer performanslara sahip olduğunu göstermiştir. Bizim sonuçlarımız sistoskopi öncesinde her iki testin birlikte uygulanmasının ek yarar sağlamadığı şeklindedir. Günümüzde mesane kanseri tanısında radyolojik ve laboratuvar tanı yöntemlerine rağmen sistoskopik inceleme vazgeçilmezdir. İVP ve sistoskopinin birlikte uygulanması mesane kanserinin saptanmasında duyarlılığı önemli ölçüde artırır. Sonuç olarak, sistoskopinin kaçınılmaz olduğu hematüri yakınması ile başvuran hastalarda İVP görülecekse ayrıca BTA stat testinin yapılmasının bir avantajı yoktur. Bunun yerine BTA stat yüzeysel mesane tümörlü hastaların takip protokollerinin düzenlenmesinde bir yardımcı araç olarak düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Mesane neoplazisi, teşhis, tümör belirleyicileri, mesane tümör antijeni, ürografi

ABSTRACT

A prospective study was performed in hematuria patients who were investigated for bladder cancer, to evaluate the performance of BTA stat test and IVP, the test, which is accepted to be a standard in this field. A total of 58 patients highly suspicious for bladder cancer presenting with hematuria, microscopic or gross in nature, were evaluated with IVP and BTA stat prior to cystoscopy.

Of the 58 patients, 38 had a histologically proven transitional cell carcinoma of the bladder after cystoscopy and transurethral resection. The sensitivity of IVP and BTA stat in diagnosing bladder cancer was 79% (30/38) and 81% (31/38), respectively. True negative rate for IVP and BTA stat was 90 and 65%, respectively. False positive rate for BTA stat and IVP was 35 and 10%, respectively. Of the 8 bladder cancer patients with negative IVP, 5 had a pTa or GI tumor and this ratio was 6/7 for BTA stat negative cancer patients.

This study demonstrated identical performances with both diagnostic tools in the diagnosis of bladder cancer. According to our results, the combination of IVP and BTA stat prior to cystoscopy will not provide additional advantages. In date, cystoscopy is mandatory in the diagnosis of bladder cancer regardless of the preoperative radiologic and laboratory diagnostic tests. The combination of IVP and cystoscopy achieves to an excellent sensitivity in the diagnosis of bladder cancer. In conclusion, BTA stat has no advantage in diagnostic strategy for patients presenting with hematuria and likely to undergo a cystoscopic evaluation. Then BTA stat should be reserved as a diagnostic tool for modification of follow-up protocols in superficial bladder cancer patients.

Key Words: Bladder neoplasms; diagnosis; tumor markers; bladder tumor antigen; urography

GİRİŞ

Hematüri üroloji pratiğinde yer alan uygulamalar için önemli bir neden teşkil etmektedir. İ-

ter makroskopik, ister mikroskopik olsun genito-üriner malin hastalıkları da içeren bir hastalık grubuna işaret eder. Makroskopik hematüri me-

Dergiye Geliş Tarihi: 02.07.2001

Yayına Kabul Tarihi: 30.10.2001 (Düzeltilmiş hali ile)

sane kanserlerinin %85'inde, böbrek hücreli kanserlerin %40'ında klinik bir bulgu olarak karşımıza çıkar^{1,2}. Makroskobik hematüri daha ciddi hastalıkların habercisi olabileceği için irdelenmesi konusunda genel bir fikir birliği mevcuttur. Mikroskobik hematüri ise rutin pratikte sıklıkla karşımıza çıkan ve hastaların ne derinlikte araştırılacağı konusunda halen tartışmaların olduğu bir bulgudur. Mikroskobik hematüri olguların % 10-26'sında altta yatan sebep ürogenital malignitelerdir^{3,4,5,6}. Günümüzde hematüri olguların değerlendirilmesinde intravenöz piyelografi (İVP), üriner sitoloji ve sistoskopi standart yöntemler olarak kullanılmaktadır. Hematüri irdelenmesinde İVP; 1930'lu yıllardan beri yaygın olarak kullanıla gelen görüntüleme yöntemi olmuştur. Son yıllarda ilgi mesane kanserlerinin saptanmasında kullanılan tümör belirleyicilerine kaymaya başlamıştır. Doğruluk oranı yüksek, invazif olmayan, çabuk sonuç veren ve pahalı olmayan bir testin elde edilmesi mesane kanserli hastaların teşhis ve takibinde önemli faydalar sağlayacaktır. Ancak günümüzdeki tümör belirleyicilerinden hiçbirisi güvenilirlik konusunda henüz yeterli bulunmamıştır. BTA (mesane tümör antijeni) *stat* testi pratik uygulanımı ve yüksek duyarlılığı nedeni ile giderek ilginin üzerinde toplandığı yeni tümör belirleyicilerindendir. BTA *stat* testi miksiyonla elde edilen idrara hiçbir ön uygulama gereksizdir, sadece 5 dakikada kalitatif olarak mesane tümör antijenini saptayan tek basamaklı immüno-kromatografik bir yöntemdir.

Bu çalışmada mesane tümörü araştırılan hematüri olgularında mesane kanserinin tanısı açısından BTA *stat* testi ve İVP'nin performansları prospektif olarak karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hematüri ile başvuran ve mesane kanseri açısından yüksek riske sahip olduğu düşünülen, ortalama yaşı 54 (38-76) olan 48'i erkek, 10'u kadın toplam 58 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 47'sinde makroskobik, 11'inde ise mikroskobik hematüri mevcuttu. İVP böbrek, ureter ve mesaneyi içeren direkt grafi elde edilmesini takiben standart tekniklere uygun olarak yapıldı. Non-iyonik kontrast madde verilmesini takiben (70ml, iv) 5. ve 10. dakikalarda böbrekler ile ilgili alanlardan radyogramlar elde edildi. Daha sonra küçük mesane tümörlerini saptamak ama-

cıyla mesanenin dolma aşamasında erken evre, geç evre ve miksiyon sonrası grafler elde edildi. İVP'de saptanan dolma defektleri mesane kanseri açısından pozitif sonuç olarak kabul edildi. Miksiyonel idrarda BTA *stat* testinin değerlendirilmesini takiben tüm olgulara genel anestezi altında rijit sistoskopi sistoskopi uygulandı. BTA *stat* testinin uygulanması; tek kullanımlık test cihazının haznesine 5 damla taze miksiyon idrarının damlatılması ve 5. dakikada test cihazının okuma bölgesinde herhangi bir bandın oluşması pozitif test olarak yorumlandı. Tüm İVP'ler ve BTA *stat* testleri iki ürolog tarafından değerlendirildi.

BULGULAR

Sistoskopi ve transüretral rezeksiyon sonrasında 58 olgunun 38'inde histopatolojik olarak mesane transizyonel hücreli karsinomu tanısı kondu. Geriye kalan 20 olguda ürolojik değerlendirmede üriner traktın herhangi bir yerinde tümör saptanmadı. Tablo 1 İVP ve BTA *stat* testi sonuçlarına göre sistoskopi bulgularını göstermektedir.

	Total	İVP (+)	İVP (-)	BTA <i>stat</i> (+)	BTA <i>stat</i> (-)
TCC (-)	20	2	18	7	13
TCC (+)	38	30	8	31	7
pT2	13	12	1	13	-
pT1	9	7	2	8	1
pTa	16	11	5	10	6
GI	9	4	5	3	6
GII	15	13	2	14	1
GIII	14	13	1	14	0

Tablo 1. Her iki testin sonuçları ve sistoskopik bulgular

İVP ve BTA *stat* testinin mesane kanseri için duyarlılığı sırasıyla %79 (30/38) ve %81 (31/38) olarak saptandı. Tablo 2'de BTA *stat* ve İVP için duyarlılık, pozitif belirleyicilik ve negatif belirleyicilik değerleri gösterilmiştir. İVP, mesane kanseri olmayan 20 olgunun 18'inde normal, 2'sinde ise pozitif. Bu 2 hasta şiddetli hematüri ve disüri şikayetleri ile başvurmuş ve çekilen İVP'lerinde bariz dolma defekti saptanması üzerine sistoskopik incelemeye alınmıştı. Her iki olgunun da sistoskopik incelemelerinde mesane mukozasından kabarık, şüpheli lezyon tespit edil-

miş ve bu alanlara rezeksiyon uygulanmıştır. Ancak histopatolojik inceleme her iki olguda da sistit tanısı ortaya koymuştur.

	Duyarlılık	Pozitif Belirleyicilik	Negatif Belirleyicilik
İVP	79%	94%	69%
BTA stat	81%	81%	65%

Tablo 2. Mesane kanseri saptanmasında BTA stat ve İVP'nin performansı

BTA stat ise mesane kanseri bulunmayan bu 20 olgunun; 13'ünde negatif, 7'sinde ise pozitif. Sistit tespit edilen 2 olgunun her ikisinde de BTA stat testi pozitif olarak bulundu. Çalışma grubunda mesane kanseri tanısında yalancı pozitiflik oranı BTA stat için %35 iken İVP'de %10'du. Ancak olay tümöral lezyonu saptama açısından ele alındığında İVP için yalancı pozitif olgu yoktu.

Transizyonel hücreli kanseri olan 38 olgunun 7'sinde BTA stat ve 8'inde İVP sonucu negatifti. Negatif İVP sonucuna sahip 8 değişici epitel kanserli olgunun 5'i pTa veya GI tümöre sahipti ve bu oran BTA stat testi için 6/7 idi.

TARTIŞMA

Hematüri ister makroskobik, isterse mikroskobik olsun benin karakterden hayatı tehdit eden malin olayları içeren geniş bir spektrumun habercisi olabilir. Esas problem erken ve doğru teşhis oranını artırırken morbidite ve mali profili düşük tutabilmektir. Hematüri araştırılırken geleneksel yaklaşımda ilk basamak İVP'dir^{7,8}. Ancak günümüzde geliştirilmiş olan tümör belirleyicilerine mesane kanserinin tanı algoritmasında giderek artan bir istekle yer aranmaya başlanmıştır. Halen klinik uygulamada İVP ile mesane tümörlerinin sadece %60'ı saptanabilmektedir⁹. Geniş hacimli mesane tümörlerinde İVP'nin dolma defektlerini tanıması daha kolaydır ve bu tip tümörlerin üreter orifisini tıkamasına bağlı gelişebilen hidroüreteronefroz özellikle invazif tümörü olan hastalarda İVP'nin ortaya koyabileceği bir diğer bulgudur¹⁰. Çalışmamızda İVP'nin duyarlılığı %79 olarak saptanmıştır ve literatüre göre yüksek olan bu oran çalışmada yer alan tümörlerin çoğunun geniş hacimli ve yüksek grade'li olması ile açıklanabilir. Diğer yandan İVP ve sistoskopinin birlikte kullanılması ile mesane tümörü teşhisin-

de gerek duyarlılık, gerekse özgüllük %99 gibi bir orana çıkar¹¹. Üst üriner sistem hakkında bilgi sağlaması üroepitelyal tümör şüphesi olan olgularda İVP'nin diğer bir önemli avantajıdır. Zira üst üriner sistemin üroepitelyal tümörlerinin tanısında İVP'de %75-100'e varan oranlarda bulgular tespit edilmektedir¹². Nadir görülmesine karşın üreter tümörlerinde en etkin tanı araçlarının başında İVP gelmektedir. Oysa BTA stat testinin üst üriner sistem üroepitelyal tümörlerinde ne derecede etkin olduğunu gösteren seriler henüz literatürde mevcut değildir. Bildirilen serilerde BTA stat testinin duyarlılığı %65-83 olarak sunulmaktadır^{13,14,15}. Yalancı negatif sonuçların çoğu küçük hacimli, düşük gradeli tümörlerde ortaya çıkmakta ve GI tümörlerde %33 gibi en düşük oranına inmektedir¹⁴. Bu çalışmada gerek İVP, gerekse BTA stat testine ait olan yalancı negatif sonuçlar sıklıkla pTa veya GI tümörlerde saptanmıştır. Yalancı pozitiflik ele alındığındaysa İVP BTA stat testine göre oldukça üstün durumdadır. Ayrıca BTA stat testinin mesane tümörü olmaksızın hematürisi olan hastalarda yüksek yalancı pozitifliğe sahip olduğu yakın zamanda bildirilmiştir¹⁶.

Bu çalışmada hematüri hastalarda mesane kanseri tanısına yönelik İVP ve BTA stat testlerinin performansları irdelenmiş ve sonuçlarımız her iki diyagnostik işlemin benzer performans sergilediğini ortaya çıkarmıştır. Konu edilen durumda İVP ve BTA stat testinin kombine edilmesinin bir avantajı yoktur. Halen mesane kanserine ait semptom ve bulguları olan olgularda preoperatif diyagnostik testlerin sonucuna bakmaksızın sistoskopik değerlendirme uygulanmaktadır. İVP ve sistoskopinin birlikte kullanımı ile mesane kanserinin teşhisi %100'e yakın bir duyarlılık oranı sağlamaktadır. Günümüzde hematüri olguların araştırılmasında İVP'nin yeri sık sık sorgulanmasına karşın ürologun tüm üriner sistemi görmek isteme arzusu bu geleneksel tanı yönteminden vazgeçilmesini şu an için neredeyse imkansız kılmaktadır. Çünkü bu tip olgularda hematürinin sebebi mesane tümörleri dışında üriner sistem taş hastalığı, BPH ve doğumsal anomaliler vs. gibi çok geniş bir hastalıklar spektrumuna bağlı olabilmekte ve bu hastalıkların bir çoğunda İVP oldukça etkin bir tanı aracıdır. Bu nedenle hematüri ile başvuran hastalarda ürolog İVP ile değerlendirmeden vazgeçememekte ve sistosko-

pinin kaçınılmaz olduğu vakalarda da bu tetkiki görmeyi arzulamaktadır.

Özellikle ultrasonografinin mesane tümörlerinin tanısındaki duyarlılığının %90'ların üzerine çıkabildiği ve yine %90'ların üzerinde bir doğrulukta mesane tümörü evrelemesi yapabildiğine ait yayınlar bulunmaktadır¹⁷. Ancak ultrasonografi operatöre bağımlı bir tanı yöntemi olması nedeniyle İVP'yi tahtından edememiştir. Mesanenin tam dolmadığı durumlarda mukozal katlantılar ultrasonografik olarak mesane tümörünü taklit edebilmekte ve ayrıca pıhtılar, prostatik mediyen lob, aşırı trabekülasyon ve sistitis sistika durumları da yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Ultrasonografi için yalancı pozitiflik %10 civarındadır ve tanı değeri tümör boyutu küçüldükçe azalarak, 5 mm'den küçük tümörlerde etkinliğinin ancak %38 olduğu bildirilmektedir¹⁸. İVP yüzeysel mesane kanserli olguların takibindeyse oldukça sınırlı bir yere sahiptir. BTA stat testi primer mesane tümörlerinin tanısından öteye, özellikle progresyon açısından düşük risk taşıyan yüzeysel mesane tümörlerinin kontrol sistoskopi aralarını uzatmak amacıyla kullanılabilecek bir test olarak bildirilmektedir¹⁹. Büyük oranda benin bir nedene bağlı olduğuna inanılan, radyodiyagnostik tanı araçlarının negatif olduğu ve sistoskopinin öncelik taşımadığı vakalarda BTA stat testi kararın desteklenmesi açısından iyi bir seçenek olabilir.

Bu çalışmada mesane tümörü ön tanısı ile irdelenen hematüri olgularında mesane kanseri tespitinde BTA stat ve İVP'nin birbirlerine herhangi bir üstünlüğü saptanmamıştır. Günümüzde BTA stat testi basit, çabuk uygulanabilir ve hastaya zararsız bir test olmasından dolayı bu tip olgularda sıkça kullanılmaktadır. Ancak böyle kolay ve çabuk uygulanabilir bir test anlamlı işgücü ve zaman kaybı anlamına gelmese de maliyet profili açısından küçümsenmeyecek bir artış getirecektir.

Sonuç olarak, mesane kanseri şüphesi taşıyan ve İVP ile değerlendirildikten sonra sistoskopik inceleme planlanan hematüri olgularında BTA stat testinin de uygulanması maliyet artışının dışında bir getiri sağlamayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- **Catalona W:** Urothelial tumours of the urinary tract. Campbell's Urology. In Walsh P, Retik A, Stamey T, Vaughan J (ed): Philadelphia, WB Saunders. 1998, vol 3: 2327, 1998.
- 2- **De Kernion J, Belledegrun A:** Renal tumors. In Walsh P, Retik A, Stamey T, Vaughan J (eds): Campbell's Urology. Philadelphia, WB Saunders., vol 27: 1053, 1992
- 3- **Golin AL, Howard RS:** Asymptomatic microscopic hematuria. J Urol. 124:389, 1980.
- 4- **Carson CC, Segura JW, Greene LF:** Clinical importance of microhematuria. JAMA 241:149, 1979.
- 5- **Messing EM, Young TB, Hunt VB, et al:** Urinary tract cancers found by homescreening with hematuria dipsticks in healthy men over 50 years of age. Cancer 64:2361,1989.
- 6- **Messing EM, Young TB, Hunt VB:** The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: Findings of a home screening study using urinary dipsticks. J Urol 137: 919, 1987.
- 7- **Benson GS and Brewer ED:** Hematuria: Algorithms for diagnosis. II. Hematuria in the adult and hematuria secondary to trauma. JAMA 246:993, 1981.
- 8- **Abuelo JG:** Evaluation of hematuria. Urology 21: 215, 1983.
- 9- **Hillman BJ, Silvert M, Cook G, et al.:** Recognition of bladder tumours by excretory urography. Radiology, 138:319, 1981.
- 10- **Hatch TR, Barry JM:** The value of excretory radiography in staging bladder cancer. J Urol. 135: 49, 1986.
- 11- **Corwin HL, Silverstein MD:** The diagnosis of neoplasia in patients with asymptomatic microscopic hematuria: A decision analysis. J Urol 139: 1002, 1988.
- 12- **Smith H, Weaver D, Barjenbruch O:** Routine excretory urography in follow-up of superficial transitional cell carcinoma of bladder. Urology 34: 193, 1989.
- 13- **Irani J, Desgrandchamps F, Millet C, Toubert ME, Bon D, Aubert J, Le Duc A:** BTA stat and BTA TRAK: A comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 35:89, 1998.
- 14- **Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, et al.:** Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol 161:388, 1999.
- 15- **Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I:** Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. J Urol 161:443, 1999.

- 16- **Nasuti JF, Gomella LG, Ismial M and Bibbo M:** Utility of the BTA stat test kit for bladder cancer screening. *Diagn. Cytopathol.*, 21: 27, 1999.
- 17- **Denkhaus H, Crone-Munzelrock W, Huland H:** Noninvasive ultrasound in detecting and staging bladder carcinoma. *Urol Radiol.* 7: 121, 1985.
- 18- **Malone PR:** Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am.* 16: 823, 1989.
- 19- **Oge O., Atsu N., Sahin A. and Ozen H.:** Comparison of BTA stat and NMP22 tests in the detection of bladder cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 34: 349, 2000.