

M. Babjuk¹, M. Koštířová², K. Mudra³,
S. Pecher¹, H. Smolová¹, L. Pecení⁴,
E. Slavkovská¹, J. Cejnarová¹, Z. Ibrahim¹,
J. Dvořáček¹, L. Jarolím¹, J. Novák¹, T. Zima²

¹Urologická klinika Všeobecné fakultní
nemocnice a 1. LF UK, Katedra urologie
IPVZ, Praha
přednosta prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.

²Oddělení klinické biochemie Všeobecné
lékařské fakulty a 1. LF UK, Praha
přednosta doc. MUDr. T. Zima, CSc.

³Oddělení nukleární medicíny
Ústřední vojenské nemocnice, Praha
přednosta doc. MUDr. M. Vodák, CSc.

⁴Ústav informatiky Akademie věd ČR
ředitel doc. RNDr. J. Wiedermann, DrSc.

MÍSTO NEINVAZIVNÍCH TESTŮ (BTA STAT, BTA TRAK, UBC RAPID, UBC IRMA) A CYTOLOGIE PŘI SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ S POVRCHOVÝMI NÁDORY MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

KLÍČOVÁ SLOVA

Povrchové nádory močového měchýře
Dispenzarizační program
Neinvasivní detekce
Nádorové markery
Cytologie

KEY WORDS

Superficial bladder tumours
Dispensation program
Non-invasive detection
Cytology
Tumour markers

SOUHRN

Cílem naší práce je přesně definovat způsob zařazení BTA stat, BTA TRAK, UBC Rapid, UBC IRMA a cytologie do dispenzarizačního programu u pacientů s povrchovými nádory močového měchýře.

Hlavním cílem rozšíření dispenzarizačního programu je snížení rizika chyby při cystoskopickém vyšetření. Tuto úlohu nejlépe splňuje cytologie, která má 100% specifitu a je pozitivní u všech nemocných s tumorem *in situ*.

Dalším cílem je snížení počtu cystoskopických kontrol v případě negativity některé z hodnocených metod. K tomuto účelu je výhodnější použití kvantitativních testů, u kterých je možno dosáhnout vysoké senzitivity snížením prahové hodnoty. Z námi hodnocených metod je nejlepší BTA TRAK, který při prahové hodnotě 2,89 U/ml dosahuje senzitivity 94,9 % a specificity 19,4 %.

SUMMARY

THE ROLE OF NON-INVASIVE TESTS (BTA STAT, BTA TRAK, UBC RAPID, UBC IRMA) AND CYTOLOGY IN FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH SUPERFICIAL BLADDER TUMOURS

Aim of our paper is definition of the place of BTA stat, BTA TRAK, UBC Rapid, UBC IRMA and cytology in superficial bladder tumour patients dispensation program.

Reduction of the cystoscopy failing risk is main goal of extending dispensation program. This aim is the best accomplished by cytology with its 100 % specificity, and it is positive in all patients with tumour *in situ*.

Another goal is reduction of number of cystoscopic control examination in case of negative result by one of the evaluated methods. Use of quantitative tests is more useful for this purpose in which is possible to reach high sensitivity by diminution of threshold value. BTA TRAK seems to be the best - it has had 94,9 % sensitivity and 19,4 % specificity with 2,89 U/ml of threshold value.

ÚVOD

Povrchové nádory močového měchýře ohrožují nemocného vznikem recidiv, jejichž četnost dosahuje při dlouhodobém sledování až 88 % [1]. V případě recidivy se můžeme setkat i s progresí, tedy s přechodem tumoru do vyššího stupně TNM klasifikace. Pravděpodobnost progresu kolísá mezi 2 a 50 % dle typu primárního nádoru [2].

Základem dispenzarizačního programu jsou pravidelné cystoskopické kontroly, jejichž cílem je včasná detekce a odstranění recidivy. Cystoskopie není stoprocentně specifická ani senzitivní, protože je založena na rozlišovacích schopnostech lidského oka. Navíc se jedná o invazivní, a přes dostupnost flexibilních přístrojů, nepříjemné vyšetření.

V současné době je k dispozici řada metod nejrozličnějšího charakteru, jejichž cílem je zachyt nádoru močového měchýře již na základě pouhého vyšetření moči [3 - 6]. Nedosahují sice dostatečně vysoké senzitivity a specifity, aby umožňovaly cystoskopii nahradit, nabízí se však otázka, jakým způsobem mohou dispenzarizační program zdokonalit. Toto zdokonalení může být zaměřeno dvěma směry.

Prvním je snížení rizika přehlédnutí tumoru při cystoskopickém vyšetření. Metoda použitá k tomuto účelu musí být dostatečně specifická, aby její nesprávná pozitivita nevedla ke zbytečným biopsiím. Druhým směrem je snaha po zmenšení počtu cystoskopických kontrol. Použitá metoda by měla být natolik senzitivní, aby v případě negativního výsledku umožnila prodloužení intervalu do následující cystoskopie.

V naší práci se pokoušíme přesně definovat místo testů BTA stat, BTA TRAK, UBC Rapid, UBC IRMA a cytologie moči při sledování pacientů s povrchovými nádory močového měchýře.

PACIENTI A METODIKA

Do studie jsme zařadili 78 nemocných (31 žen a 47 mužů, průměrný věk 69,4 let - skupina A), u kterých byla moč odebrána před transuretrální resekcí nebo cystektomií pro tumor močového měchýře a 62 pacientů (24 žen a 38 mužů, průměrný věk 67,4 - skupina B) s anamnézou povrchového nádoru močového měchýře, u kterých kontrolní cystoskopie neprokázala recidivu onemocnění. U všech nemocných ve skupině B byla provedena s odstupem 6 až 12 měsíců druhá cystoskopická kontrola bez nálezu recidivy nádoru močového měchýře. Jako kontrolní skupinu (klinicky negativní skupinu) jsme použili právě nemocné ze skupiny B.

Metodika sběru moči a provedení jednotlivých testů byly uvedeny dříve (viz předcházející sdělení v tomto čísle časopisu).

U kvalitativních testů (BTA stat a UBC Rapid) a cytologie byla stanovena senzitivita a specifita. Pro statistické zpracování byly suspektní cytologické nálezy považovány za negativní.

Při posuzování kvantitativních testů (BTA TRAK a UBC IRMA) jsme vycházeli z ROC (*receiver operating characteristics*) křivek, které vyjadřují závislost senzitivity na nesprávné pozitivitě parametrisovanou naměřenými hodnotami. Jednotlivé body křivky tedy odpovídají možným prahovým hodnotám, pro které lze na osách x a y odečíst příslušnou specifitu, respektive senzitivitu. Je proto možné zvolit hodnotu senzitivity a odečíst odpovídající specifitu (možný je samozřejmě i opačný postup) a prahovou hodnotu. V praxi tak lze dle konkrétní klinické potřeby použít prahovou hodnotu, při které má test maximální senzitivitu nebo naopak specifitu.

Při závěrečném hodnocení jsme se snažili nalézt test nebo kombinaci testů, kterým lze dosáhnout maximální specifity, respektive senzitivity, a tímto způsobem definovat nejvýhodnější možnost doplnění dispenzarizačního programu.

VÝSLEDKY

Tab. 1 ukazuje senzitivitu a specifitu u jednotlivých kvalitativních testů. ROC křivky pro BTA TRAK a UBC IRMA zobrazují grafy 1 a 2.

Z výsledků kvalitativních testů a ROC křivek je zřejmé, že 100% specifity dosahuje cytologie a kvantitativní testy při použití vysokých prahových hodnot. Prahové hodnoty nutné pro dosažení 100% specifity a odpovídající senzitivita jsou uvedeny v tab. 2. Nejvyšší senzitivity při 100% specifitě dosahuje cytologie, respektive kombinace BTA TRAK s UBC IRMA (rozdíl nebyl signifikantně významný). Pro úplnost obsahuje tabulka rovněž prahové hodnoty nutné pro dosažení 95% specifity.

V tab. 3 jsou uvedeny maximální dosažené senzitivity a jim odpovídající specifity u kvantitativních testů, respektive u kombinace BTA TRAK a UBC IRMA.

DISKUSE

Žádná z hodnocených neinvazivních metod není natolik specifická a senzitivní, aby mohla nahradit cystoskopii při dispenzarizaci pacientů s povrchovými nádory močového měchýře. Metodika naší studie, kdy jsme jako kontrolní skupinu použili pacienty s anam-

Tab. 1. Senzitivita a specifita cytologie, BTA stat a UBC Rapid.

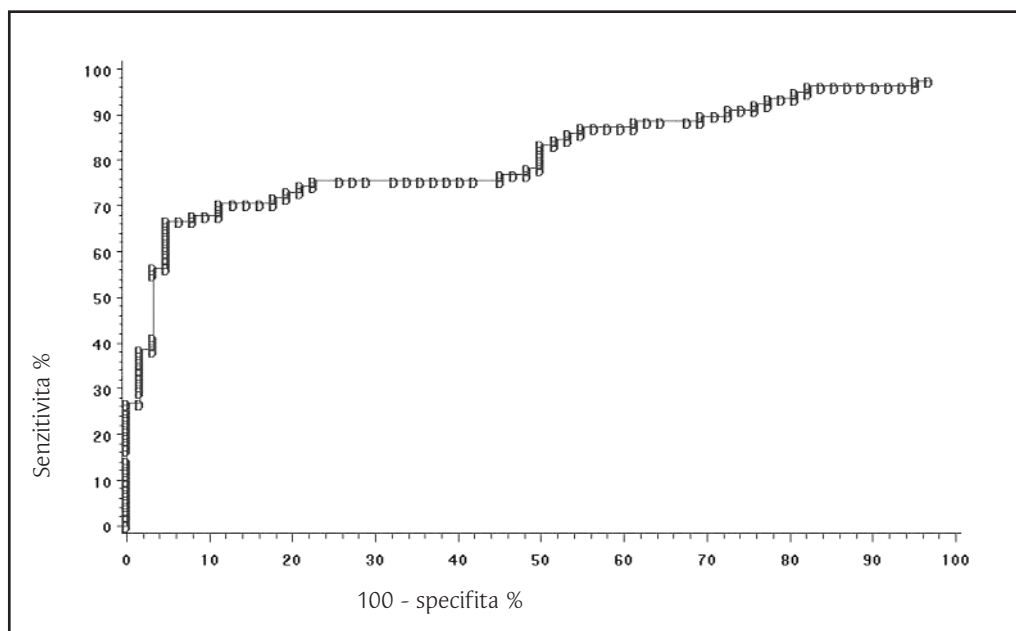
	Senzitivita (%)	Specifita (%)
Cytologie	33,3	100,0
BTA stat	74,4	87,1
UBC Rapid	48,7	79,3

Tab. 2. Senzitivita BTA TRAK a UBC IRMA při 100%, respektive 95% specifitě.

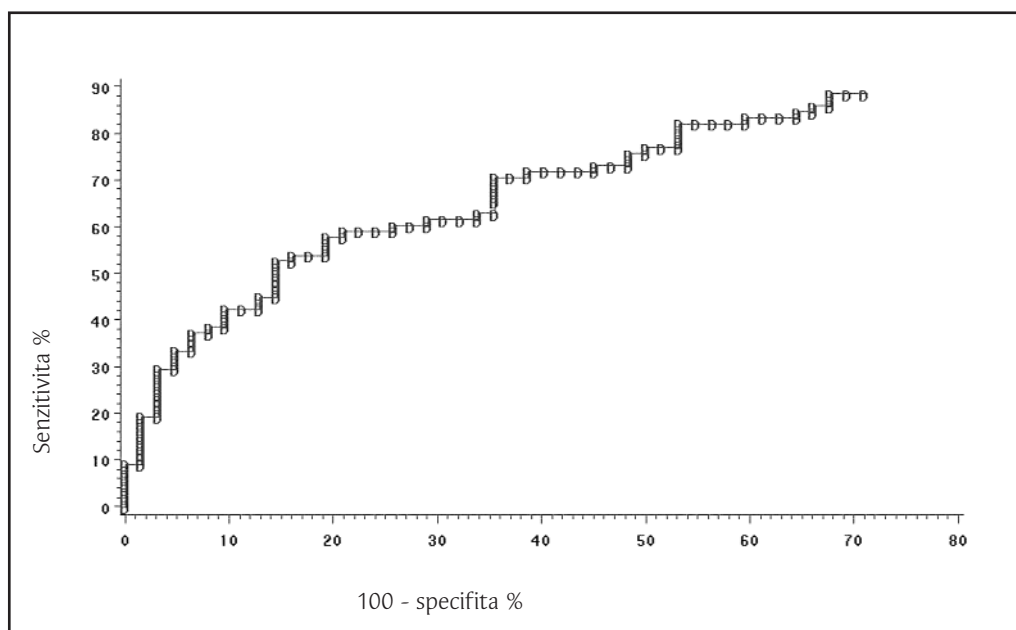
	Prahová hodnota	Specifita (%)	Senzitivita (%)
BTA TRAK	189,0 U/ml	100,0	26,9
UBC IRMA	329,6 µg/l	100,0	9,0
BTA TRAK + UBC IRMA	189,0 U/ml + 329,6 µg/l	100,0	30,8
BTA TRAK	44,0 U/ml	95,2	66,7
UBC IRMA	101,6 µg/l	95,2	33,3

Tab. 3. Nejvyšší dosažitelná senzitivita BTA TRAK a UBC IRMA a jí odpovídající specifita.

	Prahová hodnota	Senzitivita (%)	Specifita (%)
BTA TRAK	2,13 U/ml	94,9	19,4
UBC IRMA	0,39 µg/l	88,5	32,3
BTA TRAK + UBC IRMA	7,75 U/ml + 10,0 µg/l	94,9	29,1



Obr. 1. ROC křivka pro BTA TRAK.



Obr. 2. ROC křivka pro UBC IRMA.

nézou povrchového nádoru bez známek recidivy, však umožňuje hledat odpověď na otázku, zda a za jakých podmínek může zařazení některé z těchto metod přinést zkvalitnění dispenzarizačního programu.

Hlavním cílem zkvalitnění dispenzární péče o pacienty s povrchovými nádory močového měchýře je snížení rizika chyby při cystoskopickém vyšetření. Toto riziko je spojeno hlavně s přítomností tumoru *in situ* (Tis), který není prostým okem viditelný, přehlédnout však můžeme i pod sliznicí se šířící infiltrující nádor nebo tumory v některých specifických lokalizacích (přední stěna, prostatická uretra apod.). Z tohoto důvodu byla již v 70. a 80. letech

19,4 %. Jinými slovy, v případě, že bychom oddálili cystoskopii při podprahovém výsledku, činilo by riziko opožděného zachytu recidivy 5 %. Vzhledem k tomu, že specifita byla necelých 20 %, profitoval by z tohoto postupu jen každý pátý pacient bez recidivy onemocnění. Specifitu, a tím i počet profitujících nemocných, se při stejné senzitivě podařilo v našem souboru zvýšit až na 29,1 % kombinací BTA TRAK s UBC IRMA.

Je však možné zvolit i jinou strategii. Při použití prahové hodnoty BTA TRAK 5,46 U/ml jsme dosáhli senzitivity 95 % u tumorů G II a G III a 81,5 % u G I při specifitě 30,6 %. V praxi bychom tedy mohli oddálit cystoskopii u 31 % pacientů bez recidivy onemocnění

do rutinních dispenzarizačních schémat zařazena cytologie, která je vysoce specifická, a navíc dostatečně senzitivní u Tis [7, 8, 9, 10]. Pozitivní cytologie při negativním cystoskopickém obrazu je pak důvodem vyšetření v narkóze a odběru bioptických vzorků. Vysoká specifita je z tohoto pohledu pochopitelným požadavkem.

Naše výsledky potvrzují roli cytologie jako nejlepšího dostupného vyšetření schopného zvýšit přesnost cystoskopie. Cytologie měla stoprocentní specifitu a byla pozitivní u všech nemocných s Tis. Poněkud méně příznivá byla senzitivita pouhých 58,3 % u nádorů G III. Téměř shodných výsledků jako u cytologie bylo dosaženo kombinací kvantitativních testů BTA TRAK a UBC IRMA při použití vysokých prahových hodnot. V současné době je zřejmě na většině pracovišť dostupnější a ekonomicky výhodnější využití cytologie, kvantitativní testy však představují možnou alternativu.

Zkvalitnění dispenzarizačního programu musí být zaměřeno rovněž na kvalitu pacientova života. Nabízí se možnost snížení frekvence cystoskopických vyšetření při negativě některé z neinvazivních metod. Omezili bychom tím riziko vzniku komplikací spojených s cystoskopií, jako jsou například infekce močových cest, striktury uretry apod.

Použitá metoda musí dosáhnout maximální senzitivity, což z námi hodnocených testů splnil nejlépe BTA TRAK. Při volbě nízké prahové hodnoty 2,89 U/ml jsme dosáhli senzitivity 94,9 % a specifity

s rizikem pozdějšího záchytu 19 % nádorů G I, respektive 5 % nádorů G II a G III.

Do podobných úvah a schémat by bylo možné zahrnout rovněž prognostické faktory, například stupeň diferenciací původního tumoru, četnost předchozích recidiv a podobně. Otázkou samozřejmě zůstává únosnost rizika každé zvolené strategie a její ekonomická náročnost.

ZÁVĚR

Naše práce potvrdila význam cytologie jako doplňku cystoskopického vyšetření u pacientů s anamnézou povrchového nádoru močového měchýře. Ukázala dále možný přínos kvantitativních metod, hlavně BTA TRAK, které mohou pomoci prodloužit interval mezi jednotlivými cystoskopickými kontrolami. K definitivním závěrům budou nutné multicentrické studie s větším počtem pacientů a za použití dalších testů. Naše práce naznačila, jakým způsobem můžeme neinvazivní testy posuzovat, chceme-li zvážit jejich konkrétní praktické využití.

Studie byla provedena za podpory grantu IGA MZ ČR č. NC/5961-3.

LITERATURA

1. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992; 19(3): 573-580.
2. Kurth KH, Bouffieux C, Sylvester R, Meijden van der APM et al. Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. Eur Urol 2000; 37 (S3): 1-9.
3. Sanches-Carbayo M, Herrero E, Megias J et al. Initial evaluation of the diagnostic performance of the new urinary bladder cancer antigen test as a tumor marker for transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1999; 161: 1110-1115.
4. Leyh H, Marberger M, Conort P et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. Eur Urol 1999; 35: 52-56.
5. Irani J, Desgrandchamps F, Millet C et al. BTA stat and BTA TRAK: a comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol 1999; 35: 89-92.
6. Sanches-Carbayo M, Herrero E, Megias J et al. Initial evaluation of the new urinary bladder cancer rapid test in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 1999; 54: 656-661.
7. Brown FM. Urine cytology. Is it still gold standard for screening? Urol Clin North Am 2000; 27: 25-37.
8. Pacík D, Vít V, Turjanica M. Intravezikální imunoterapie povrchového karcinomu močového měchýře BCG vakcínou. Rozhl Chir 1997; 76: 482-485.
9. Marek J, Babjuk M, Smolová H, Dvořáček J. Onkologická cytologie moči v urologické praxi. Praha, ISV 1999.
10. Ondruš D et al. Nádory močového mechúra. Diagnostika a léčba. Martin, Osveta 2000.