

PERFORMANCES ANALYTIQUES DU TEST

EFFET CROCHET D'UNE DOSE ÉLEVÉE

Des tests d'effet crochet d'une dose élevée (effet de prozone) furent menés afin de déterminer si le test BTA *stat* est affecté par une interférence provenant d'échantillons de patients positifs à concentration élevée. Les résultats démontrèrent qu'il n'y eut pas d'effet de prozone jusqu'à 12 400 U/mL d'antigène de tumeur de la vessie dans un échantillon d'urine de patient, ce qui fut la plus haute concentration disponible pour les tests.

REPRODUCTIBILITÉ

Les études de reproductibilité inter-séries furent réalisées en utilisant deux lots de tests unitaires BTA *stat*. Les études de reproductibilité inter-lots furent menées en utilisant trois lots de tests unitaires BTA *stat* pour tester 10 fois 4 échantillons inconnus par jour pendant 5 jours et en faisant appel à trois techniciens différents pour chaque lot de tests. Les résultats sont mentionnés dans le tableau IV ci-dessous.

Tableau IV. REPRODUCTIBILITÉ DU TEST BTA *stat*

INTER-SÉRIES			Lot: Dev 3		Lot: Dev 4	
Échantillon	Résultat prévus	N	Positif	Négatif	Positif	Négatif
A	N	50*	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0
E	P	50	50	0	50	0
F	P	50	50	0	50	0

INTER-LOTS			Lot: Dev 3		Lot: Dev 4		Lot: Pilot 1	
Échantillon	Résultat prévus	N	Positif	Négatif	Positif	Négatif	Positif	Négatif
A	N	50*	0	50	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0	49	1
E	P	50	50	0	50	0	49	1
F	P	50	50	0	50	0	50	0

*10 par jour, 5 jours

L'échantillon C contient une quantité d'antigène de tumeur de la vessie proche du seuil de positivité du test unitaire BTA *stat*.

SEUIL DE POSITIVITÉ

Le seuil de positivité a été établi à 22,4 U/mL.

SUBSTANCES D'INTERFÉRENCE

Des groupes d'échantillons d'urine normale et d'urine révélant la présence d'un carcinome de type transitionnel et contenant les substances énumérés ci-dessous furent soumis au test BTA *stat*. Ces substances ne démontrèrent pas d'interférence au cours du test BTA *stat* aux niveaux indiqués.

SUBSTANCE	LE PLUS HAUT NIVEAU TESTÉ SANS INTERFÉRENCE	NIVEAU D'INTERFÉRENCE DE LA SUBSTANCE
Constituants d'urine possibles		
Hémoglobine	100 mg/dL	Pas d'interférence au NMT*
Leucocytes	10 ⁶ leucocytes/mL	Pas d'interférence au NMT
Érythrocytes	10 ⁶ érythrocytes/mL	Pas d'interférence au NMT
Albumine	1 g/dL	Pas d'interférence au NMT
Bilirubine (non conjuguée)	0,4 mg/dL	0,8 mg/dL
IgG	10 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Acide urique	250 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Acide ascorbique	5 g/dL	Pas d'interférence au NMT
Agents thérapeutiques		
Ampicilline	600 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Doxorubicine-HCl	10 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Mitomycine C	10 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Nitrofurantoïne	50 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Phénoxypridine-HCl	80 mg/dL	100 mg/dL
Thiotepa	10 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Triméthoprime	50 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Bacille de Calmette Guérin	20 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Finastéride	2,5 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
Flutamide	100 mg/dL	Pas d'interférence au NMT
loversol, 74 % (agent de contraste pour imagerie)	1%	5%
Urised	17,5 mg/dL	35 mg/dL

*NMT : niveau maximum testé

RÉFÉRENCES

- Cancer Research Campaign Factsheet No. 1, 1994.
- Cancer Facts and Figures**, American Cancer Society, 1996.
- Thrasher J., Crawford E.: Current Management of Invasive Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. **The Journal of Urology** 149:957-972, 1993.
- Murphy W.: Current Status of Urinary Cytology in the Evaluation of Bladder Neoplasms. **Human Pathology** 21:886-896, 1990.
- Umiker W.: Accuracy of Cytologic Diagnosis of Cancer of the Urinary Tract. **Symposium on Diagnostic Accuracy of Cytologic Technics** 8:186-193,1964.
- Badalament R.A., Hermansen D.K., Kimmel M., Gay H., Herr H.W., Fair W.R., Whitmore W.F., Jr., Melamed M.R.: The Sensitivity of Bladder Wash Flow Cytometry, Bladder Wash Cytology, and Voided Cytology in the Detection of Bladder Carcinoma. **Cancer** 60:1423-1427, 1987.
- Sarosdy M.F., Hudson M.A., et al: Improved Detection of Recurrent Bladder Cancer Using the Bard BTA *stat* Test. **Urology** 50, 349-353, 1997.
- Raitanen M.P., Marttila T., et al: The Bard BTA *stat* Test in Monitoring Bladder Cancer. **Journal of Urology** 159 (No. 5): 244, 1998.
- Leyh H., Treiber U.: European Multicenter Trial Compares the BTA *stat* Test to Urine Cytology in Patients Suspected of Having Bladder Cancer. **European Urology** 33 (Supplement 1): 140, 1998.
- Corey M., Kinders R., et al: Factor H Related Proteins Are Upregulated In Bladder Cancer. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 39: 263, 1998.
- Kinders R., Jones T., et al: Complement Factor H or a Related Protein Is a Marker for Transitional Cell Cancer of the Bladder. **Clinical Cancer Research** 4: 2511-2520, 1998.
- Austyn J. M., Wood K. J.: **Principles of Cellular and Molecular Immunology**. Oxford University Press p. 522-554, 1993.

Distributed by:

 Polymedco, Inc. European Authorized Representative

Obelis s.a. (O.E.A.R.C.)
Bd Général Wahnis 53
1030 Brussels
Belgium
Tel: +(32) 2 732-59-54
Fax: +(32) 2 732-60-03

Manufactured for:
Polymedco, Inc.
510 Furnace Dock Road
Cortlandt Manor, NY 10567
U.S.A.



FM 77123

© 2012
BTA *stat* is a registered trademark of Polymedco, Inc.
U.S. Patent No. 2,111,161 and 6,017703
Enregistrement AFSSAPS n° R51282



Issued 12/12
PN 52401-00

BTA *stat* TEST

Test Kit No. HI-308-37050601 (10 Tests)

Test Kit No. HI-308-37050602 (5 Tests)

A Rapid Test For the Qualitative Detection of
Bladder Tumor Antigen in Human Urine

Made in the United States.

Multi-language labeling for export only.

For professional use only.

INTENDED USE

The BTA *stat* test is an *in vitro* diagnostic assay indicated for the qualitative detection of bladder tumor antigen in human urine. This test is intended for use as an aid in the diagnosis and management of bladder cancer patients.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Bladder Cancer

Bladder cancer is the fifth most common form of cancer in men and the eleventh most common in women in Europe.¹ The overall incidence is approximately 19 per 100 000. Similar to the prevalence in Europe, bladder cancer ranks fourth among men and ninth among women in the United States.² Approximately 75 to 85% of these patients present with transitional cell carcinoma (TCC) confined to the superficial mucosa of the bladder.³ The risk of recurrence in these patients is 75%. Patients with previous diagnosis of bladder cancer have been routinely followed for recurrence by urine cytology and cystoscopy. Both methods have their limitations.

Cystoscopy is considered the diagnostic standard for sensitivity and specificity when a biopsy is not obtained. This method is an invasive procedure associated with patient discomfort, expense and is limited to diagnosis of those tumors that can be visualized.⁴

Voided urine cytology (VUC), or the examination of urinary sediment for cancer cells has several factors that contribute to suboptimal results. Urothelial cells require about a year to replicate, so few are available for examination in any particular sample.⁵ Exfoliated cells enter a hostile environment of high acidity and low osmolality which may obscure essential diagnostic features. Standards for specimen collection, preservation, processing and interpretation have not been widely accepted. Routine cytology, as a monitoring tool exhibits variable sensitivity depending on the tumor stage and grade with lowest sensitivity reported for early stage disease.^{5,6} In addition, the best quality results are obtained from examination of samples collected under specific void procedures.⁵

The diagnosis and management of bladder cancer patients could be improved with a rapid, simple, urine test that could be performed at point of care or in the laboratory. Recent studies have shown that the BTA *stat* test can be extremely useful in this regard.^{7,9} The BTA *stat* test, which qualitatively detects bladder tumor antigen in urine, is a single-step, antibody-based test which can be performed in only 5 minutes with no pretreatment of the urine sample.

Bladder Tumor Antigen

The monoclonal antibodies used in the BTA *stat* test were generated against urine components from bladder cancer patients who were positive by histology. The bladder tumor antigen was identified as human complement factor H-related protein (hCFHrp) similar in composition, structure, and function to human complement factor H (hCFH).^{10,11} hCFH is also recognized by the monoclonal antibodies used in the BTA *stat* test. In cell culture, hCFHrp was shown to be produced by several human bladder cancer cell lines but not by normal epithelial cell lines.^{10,11}

hCFH plays a key inhibitory role in the control of the alternative complement pathway that functions to lyse cells recognized as foreign to the host. By interaction with complement factor C3b, hCFH serves to inhibit the formation of a membrane attack complex, thereby preventing cell lysis.¹² *In vitro*, bladder tumor antigen interrupts the complement cascade and protects cells from lysis by complement. Production of bladder tumor antigen may confer a selective growth advantage to cancer cells *in vivo* by allowing the cells to evade the host immune system.

PRINCIPLE OF THE PROCEDURE

The BTA *stat* rapid test for bladder tumor antigen is an immunochromatographic assay utilizing monoclonal antibodies to specifically detect the presence of bladder tumor antigen in urine. Patient urine is added to the sample well and allowed to react with a colloidal gold-conjugated antibody. If the antigen is present in the sample, an antigen-conjugate complex is formed. The reaction mixture flows through the membrane which contains zones of immobilized antibodies. In the Patient (P) zone, antigen-conjugate complexes are captured by a second antibody, forming a visible line. In the absence of the antigen in the patient urine, no visible line will form. The Control (✓) zone contains an immobilized reagent which will capture the conjugate independently of the presence or absence of the antigen, thereby always producing a line. This procedural control assures the operator that each device is working properly.

CONTRAINDICATIONS

- Do not use beyond the labeled expiration date.
- Do not reuse disposable test devices. Discard after single use.
- Do not use if pouch is damaged or opened.
- Do not touch the membrane located within the windows.

WARNINGS

- For *in vitro* diagnostic use.

PRECAUTIONS

- To avoid cross-contamination of samples, use a new dropper (provided with each device) for each patient urine.
- Treat urine samples and used devices as if they are potentially infectious.

STORAGE AND STABILITY

- Store the BTA *stat* Test Kit at 2 - 30°C. The Test Kit is stable when stored at these temperatures until the expiration date printed on the box label.
- Do not freeze the BTA *stat* Test Kit.

SPECIMEN COLLECTION, STORAGE AND PREPARATION

Voided urine or urine from a catheterized patient is required for the BTA *stat* test. Bladder barbotage specimens, serum, plasma or whole blood should not be used. Urine should be collected without preservatives or fixatives in a clean urine cup and labeled appropriately. If urine is to be used for other tests, remove an aliquot of specimen (a minimum of 2 mL) for this test to avoid contamination. Mix urine before testing. Urine samples may be stored at room temperature for up to 48 hours after collection. If the urine sample is not tested within 48 hours, it should be refrigerated at 2 - 8°C for up to 7 days. If the refrigerated urine sample is not tested within 7 days, it should be stored at or below -20°C until tested. Frozen samples may be stored indefinitely. Avoid repeated freezing and thawing.

- Do not use paper or foam cups for urine specimen collection or storage.
- The effect of radiation therapy or systemic chemotherapy on the BTA *stat* test is unknown.
- Patients receiving intravesical agents, such as BCG, mitomycin C, Thiotepa, bropiramine (investigational) or interferon (investigational), should be tested at the discretion of the physician.
- The effects of experimental drugs on the BTA *stat* test are unknown.
- Some patients with benign renal disease (such as stones and nephritis) or renal cancer may test positive in the BTA *stat* test.
- For trauma to the bladder or urinary tract due to surgery, biopsy, etc. the physician should allow ample time for trauma recovery before using the test.

CONTENTS OF KIT

BTA *stat* Test Kit (Cat. No. HI-308-37050601 / Cat. No. HI-308-37050602)

Components:

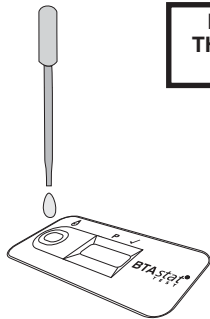
- 10 Foil Packages (HI-308-37050601) / 5 Foil Packages (HI-308-37050602)
Each package contains -
 - 1 BTA *stat* device. Each device incorporates a membrane with capture antibody and second conjugated antibody in a protein matrix containing sodium azide.
 - 1 Disposable dropper
 - 1 Disposable desiccant pouch
- 1 Package Insert.

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

- Timer
- Urine collection container

PATIENT TEST PROCEDURE

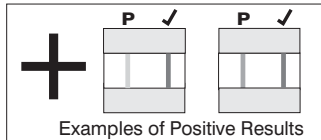
1. Bring test materials and patient urine sample to room temperature. Gently swirl patient's urine sample.
2. Remove the test device and dropper from foil package. Throw away small desiccant pouch. Place the device on a clean, well-lit, flat surface and label with the patient's identification.
3. Set timer. Fill the dropper provided with the patient's urine sample and hold it upright above the sample well as shown.
4. Allow 3 **FULL** drops (without air bubbles) to fall into the sample well. Start timer. Throw dropper away.
5. When timer reaches 5 minutes, **read results within 1 minute**. Read results as shown under "Interpretation of Results."



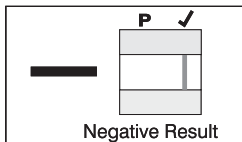
Read at 5 minutes but **NO LATER THAN 6 MINUTES**. Test result is not valid if read after 6 minutes.

INTERPRETATION OF RESULTS

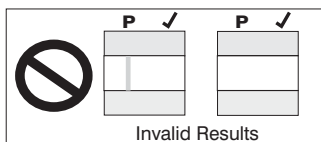
Positive Result: Carefully look at Patient (P) window. **ANY** pink or reddish-brown colored line, **NO MATTER HOW FAINT**, in the Patient (P) window is a positive result.



Negative Result: Carefully look at Patient (P) window. No colored line in the Patient (P) window is a negative result.



Invalid Test Result: If no line appears in the Control (✓) window, the test is invalid and must be repeated with a new device. The most common reason for an invalid test result is failure to add exactly 3 FULL drops.



QUALITY CONTROL

Good laboratory practices recommend the use of appropriate controls.

LIMITES

Les résultats du test BTA *stat* ne doivent pas être interprétés en tant qu'évidence absolue de la présence ou de l'absence de CTT de la vessie. Des niveaux élevés d'antigène de tumeur de la vessie ont été observés chez les sujets atteints de calculs rénaux, d'une néphrite, d'un cancer rénal ou ayant subi un récent traumatisme de la vessie ou des voies urinaires. Le résultat d'un test BTA *stat* ne doit être utilisé qu'en parallèle avec les informations disponibles de l'évaluation clinique du patient et d'autres techniques de diagnostic.

PERFORMANCES CLINIQUES DU TEST

SPÉCIFICITÉ CLINIQUE

La spécificité du test BTA *stat* fut étudiée en utilisant des échantillons d'urine provenant de 555 patients exempts d'un cancer de la vessie. Les échantillons recueillis, en provenance de divers emplacements géographiques, furent conservés sous congélation jusqu'à leur utilisation. La moyenne d'âge était de 55 ans et 48 % des sujets étaient des hommes. La population normale en bonne santé comprenait des fumeurs et des non-fumeurs. Les affections non uro-génitales (GU) comprenaient le diabète, l'arthrose, le lupus et d'autres maladies dégénératives du collagène, ainsi que des malignités comprenant des carcinomes mammaires, pulmonaires, gastrointestinaux, la leucémie et des lymphomes malins. La catégorie des cancers uro-génitales n'affectant pas la vessie comprenait des cancers de la prostate, des cellules rénales, de l'endomètre, des ovaires et autres organes GU. La catégorie des maladies GU englobait des patients atteints de troubles de la prostate, de l'urètre, de calculs et d'affections rénales, d'infections des voies urinaires, d'incontinence, de maladies sexuellement transmissibles et autres troubles.

Les résultats indiquèrent que chez les individus en bonne santé et les individus non affectés par des maladies GU et des malignités, le taux de tests BTA *stat* négatifs était respectivement de 95 % et 93 %. Des résultats positifs du test BTA *stat* peuvent survenir chez des patients présentant une maladie rénale telle que calculs ou néphrite, et chez des patients atteints d'un cancer rénal (notamment d'un carcinome de type transitionnel de l'appareil urinaire haut).

La spécificité du test BTA *stat* chez 107 patients ayant un antécédent de cancer de la vessie sans évidence de la maladie était de 70 %.

Les résultats prévus peuvent varier selon la population de patients analysés.

Tableau 1. RÉSULTATS DE SPÉCIFICITÉ CLINIQUE DU TEST BTA *stat*

TYPE DE PATIENTS	NOMBRE DE SUJETS	TEST NÉGATIF (%)
Sujets sains	167	95
Maladies et Tumeurs Non Uro-génitales	105	93
Maladies non uro-génitales	52	98
Tumeurs non uro-génitales	53	89
Maladies Uro-génitales	152	72
Hyperplasie prostatique bénigne	26	88
Néphropathies bénignes	32	50
Maladies uro-génitales diverses	94	76
Tumeurs Uro-génitales	77	73
Tumeurs de la prostate	45	78
Tumeurs rénales	7	29
Autres tumeurs	25	76
Trauma uro-génitaux	54	33

SENSIBILITÉ CLINIQUE

Les résultats de sensibilité du test BTA *stat* furent déterminés par l'utilisation d'échantillons d'urine provenant de 220 patients atteints de tumeurs de la vessie dont la preuve fut fournie par les résultats de leur biopsie. Les échantillons recueillis, en provenance de divers emplacements géographiques, furent conservés sous congélation jusqu'à leur utilisation. La moyenne d'âge était de 68 ans et 79 % de cette population étaient des hommes. Les résultats sont présentés ci-dessous selon le stade et le grade de la tumeur.

Tableau II. SENSIBILITÉ CLINIQUE DU TEST BTA *stat* PAR STADE ET GRADE*

STADE	N	SENSIBILITÉ (%)
Ta	111	51
T1	38	90
≥T2	50	88
Tis	18	61
GRADE	N	SENSIBILITÉ (%)
1	57	42
2	56	66
3	95	83

* 3 patients n'ont pas de stade déterminé et 12 n'ont pas de grade déterminé.

Un sous-ensemble des patients étudiés (131) subit également une analyse cytologique des urines effectuée sur le même échantillon que le test BTA *stat*. Le test BTA *stat* a démontré plus de sensibilité que l'analyse cytologique des urines dans toutes les catégories sauf Tis.

Tableau III. SENSIBILITÉ CLINIQUE DU TEST BTA *stat* ET DE L'ANALYSE CYTOLOGIQUE DES URINES

STADE	N	% de SENSIBILITÉ BTA <i>stat</i>	% de SENSIBILITÉ CYTOLOGIE URINES	% SENSIBILITÉ BTA <i>stat</i> + CYTOLOGIE URINES
Ta	73	45	7	49
T1	27	85	41	85
≥T2	16	75	38	81
Tis	15	53	60	80

CONTENU DU KIT

Éléments du kit BTA stat (Réf. HI-308-37060501 / Réf. HI-308-37060502)

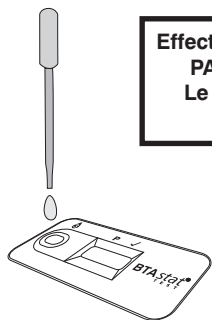
- 10 pochettes en aluminium (HI-308-3706501) / 5 pochettes en aluminium (HI-308-3706502), contenant chacune:
 - 1 test unitaire BTA stat. Chaque test unitaire comprend une membrane munie d'anticorps de capture et d'un second anticorps conjugué dans un milieu protéique contenant de l'azide de sodium.
 - 1 compte-gouttes jetable
 - 1 sachet de dessiccant jetable
- 1 notice.

ÉQUIPEMENT REQUIS MAIS NON FOURNI

- Chronomètre
- Récipient pour prélèvement d'urine

MÉTHODE D'ANALYSE D'URINE DU PATIENT

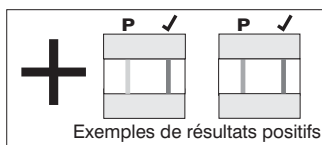
- Permettre à tout le matériel destiné au test et à l'échantillon d'urine du patient d'atteindre la température ambiante. Secouer légèrement l'échantillon d'urine du patient, avec un mouvement circulaire.
- Sortir le test unitaire et le compte-gouttes de leur pochette en aluminium. Jeter le petit sachet de dessiccant. Placer le test unitaire sur une surface propre, plate et bien éclairée et l'étiquetter en y apposant l'identité du patient.
- Installer le chronomètre. Remplir le compte-gouttes fourni avec l'urine de l'échantillon et le tenir droit au-dessus du réservoir d'échantillon ainsi que le montre l'illustration.
- Laisser tomber 3 gouttes **PLEINES** (sans bulles d'air) dans le réservoir d'échantillon. Enclencher le chronomètre. Jeter le compte-gouttes.
- Lorsque le chronomètre indique que 5 minutes se sont écoulées, **lire les résultats dans la minute qui suit**. Se reporter à la section « Interprétation des résultats » pour la lecture des résultats.



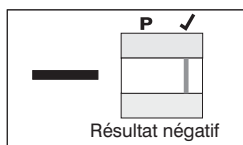
Effectuer la lecture après 5 minutes mais PAS PLUS TARD QUE 6 MINUTES. Le résultat du test n'est pas valable s'il est lu après 6 minutes.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

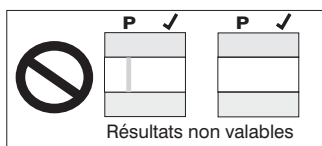
Résultat positif: Observer soigneusement la fenêtre-Patient (P). **TOUTE** ligne de couleur rose ou marron-rouge, **QUELQUE SOIT SON INTENSITÉ**, sur la fenêtre-Patient (P) constitue un résultat positif.



Résultat négatif: Observer soigneusement la fenêtre-Patient (P). L'absence d'une ligne de couleur sur la fenêtre-Patient (P) constitue un résultat négatif.



Résultat de test non valable: Si aucune ligne n'apparaît sur la fenêtre de contrôle (✓), le test n'est pas valable et doit être répété à l'aide d'un nouveau test rapide. L'obtention d'un résultat de test non valable s'explique le plus souvent par le fait qu'on n'a pas ajouté exactement 3 gouttes PLEINES.



CONTRÔLE DE QUALITÉ

Les directives concernant les bonnes pratiques de laboratoire recommandent l'utilisation de contrôles appropriés.

LIMITATIONS

Results of the BTA stat test should not be interpreted as absolute evidence for the presence or absence of TCC of the bladder. Elevated levels of bladder tumor antigen have been observed in patients with renal stones, nephritis, renal cancer and recent trauma to the bladder or urinary tract.

The result from the BTA stat test should be used only in conjunction with information available from the clinical evaluation of the patient and other diagnostic procedures.

CLINICAL PERFORMANCE

CLINICAL SPECIFICITY

BTA stat test specificity was studied using urine samples from 555 non-bladder cancer patients. Samples were collected from diverse geographic locations and stored frozen until tested. The average age was 55 years and 48% were males. The normal healthy population consisted of smokers and non-smokers. The non-genitourinary diseases included diabetes, arthritis, lupus and other collagen degenerative diseases, and malignancies included mammary, pulmonary, gastrointestinal carcinomas, leukemia and lymphomas. The non-bladder genitourinary (GU) cancers category consisted of prostate, renal cell, endometrial, ovarian and other GU carcinomas. The GU disease category consisted of patients with prostatitis, urethritis, renal stones and disease, urinary tract infections, incontinence, sexually transmitted diseases and other disorders.

The results indicated that in healthy individuals and individuals without GU diseases and malignancies, the BTA stat test negative rate was 95% and 93%, respectively. Positive BTA stat test results may occur in patients with renal disease such as stones and nephritis and patients with renal cancer (including upper tract TCC).

The BTA stat test specificity in 107 patients with a history of bladder cancer and no evidence of disease was 70%.

Expected results may vary depending on the patient population tested.

Table I. BTA stat TEST CLINICAL SPECIFICITY RESULTS

PATIENT TYPE	NUMBER OF SUBJECTS	TEST NEGATIVE (%)
Healthy Subjects	167	95
Non-Genitourinary Diseases and Cancers	105	93
Non-Genitourinary Diseases	52	98
Non-Genitourinary Cancers	53	89
Genitourinary Diseases	152	72
Benign Prostatic Hyperplasia	26	88
Benign Renal Disease	32	50
Misc. Genitourinary Disease	94	76
Genitourinary Cancers	77	73
Prostate Cancers	45	78
Renal Cancers	7	29
Other Cancers	25	76
Genitourinary Trauma	54	33

CLINICAL SENSITIVITY

BTA stat test sensitivity results were determined using urine samples from 220 patients with biopsy proven bladder tumors. Samples were collected from diverse geographic locations and stored frozen until tested. The average age was 68 years and 79% were males. Results are presented below by stage and by grade of the tumor.

Table II. BTA stat TEST CLINICAL SENSITIVITY BY STAGE AND GRADE*

STAGE	N	SENSITIVITY (%)
Ta	111	51
T1	38	90
≥T2	50	88
Tis	18	61
GRADE	N	SENSITIVITY (%)
1	57	42
2	56	66
3	95	83

*3 patients without stage and 12 without grade determinations.

A subset of the patients studied (131) also had voided urine cytology (VUC) performed on the same sample as the BTA stat test. The BTA stat test was shown to be more sensitive than VUC in all categories except for Tis.

Table III. BTA stat TEST AND VUC CLINICAL SENSITIVITIES

STAGE	N	SENSITIVITY BTA stat (%)	SENSITIVITY VUC (%)	SENSITIVITY BTA stat + VUC (%)
Ta	73	45	7	49
T1	27	85	41	85
≥T2	16	75	38	81
Tis	15	53	60	80

ANALYTICAL PERFORMANCE

HIGH DOSE HOOK EFFECT

High dose hook (prozone) effect tests were conducted to determine if the BTA *stat* test is free from interference from high concentration positive patient samples. Results showed that there was no prozone effect up to 12400 U/mL bladder tumor antigen in a patient's urine sample, which was the highest concentration available for testing.

REPRODUCIBILITY

Inter-assay reproducibility studies were conducted using two lots of BTA *stat* devices and lot-to-lot reproducibility studies were conducted using three lots of BTA *stat* devices to test 10 replicates of 4 blinded samples per day for 5 days using three independent readers for each lot of devices. The results of the studies are shown in Table IV below.

Table IV. REPRODUCIBILITY OF THE BTA *stat* TEST

INTER-ASSAY			Lot: Dev 3		Lot: Dev 4	
Sample	Expected Result	N	No. Pos	No. Neg	No. Pos	No. Neg
A	N	50*	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0
E	P	50	50	0	50	0
F	P	50	50	0	50	0

LOT-TO-LOT			Lot: Dev 3		Lot: Dev 4		Lot: Pilot 1	
Sample	Expected Result	N	No. Pos	No. Neg	No. Pos	No. Neg	No. Pos	No. Neg
A	N	50*	0	50	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0	49	1
E	P	50	50	0	50	0	49	1
F	P	50	50	0	50	0	50	0

*10 per day, 5 days

Sample C contains an amount of bladder tumor antigen near the limit of detection of the BTA *stat* test.

LIMIT OF DETECTION

The limit of detection was established at 22,4 U/mL.

INTERFERING SUBSTANCES

Normal and TCC positive urine pools containing the substances listed below were tested in the BTA *stat* test. These substances did not show interference in the BTA *stat* test at the levels indicated.

SUBSTANCE	HIGHEST LEVEL TESTED WITH NO INTERFERENCE	LEVEL AT WHICH SUBSTANCE INTERFERED
Possible Urine Constituents		
Hemoglobin	100 mg/dL	No interference at MLT*
White Blood Cells	10 ⁶ cells/mL	No interference at MLT
Red Blood Cells	10 ⁶ cells/mL	No interference at MLT
Albumin	1 g/dL	No interference at MLT
Bilirubin (unconjugated)	0,4 mg/dL	0,8 mg/dL
IgG	10 mg/dL	No interference at MLT
Uric Acid	250 mg/dL	No interference at MLT
Ascorbic Acid	5 g/dL	No interference at MLT
Therapeutic Agents		
Ampicillin	600 mg/dL	No interference at MLT
Doxorubicin-HCl	10 mg/dL	No interference at MLT
Mitomycin C	10 mg/dL	No interference at MLT
Nitrofurantoin	50 mg/dL	No interference at MLT
Phenazopyridine-HCl	80 mg/dL	100 mg/dL
Thiotepa	10 mg/dL	No interference at MLT
Trimethoprim	50 mg/dL	No interference at MLT
Bacillus Calmette Guerin	20 mg/dL	No interference at MLT
Finasteride	2,5 mg/dL	No interference at MLT
Flutamide	100 mg/dL	No interference at MLT
Ioversol, 74% (imaging contrast agent)	1%	5%
Urised	17,5 mg/dL	35 mg/dL

*MLT - Maximum Level Tested

REFERENCES

- Cancer Research Campaign Factsheet No. 1, 1994.
- Cancer Facts and Figures**, American Cancer Society, 1996.
- Thrasher J., Crawford E.: Current Management of Invasive Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. **The Journal of Urology** 149:957-972, 1993.
- Murphy W.: Current Status of Urinary Cytology in the Evaluation of Bladder Neoplasms. **Human Pathology** 21:886-896, 1990.
- Umiker W.: Accuracy of Cytologic Diagnosis of Cancer of the Urinary Tract. **Symposium on Diagnostic Accuracy of Cytologic Technics** 8:186-193,1964.
- Badalament R.A., Hermansen D.K., Kimmel M., Gay H., Herr H.W., Fair W.R., Whitmore W.F., Jr., Melamed M.R.: The Sensitivity of Bladder Wash Flow Cytometry, Bladder Wash Cytology, and Voided Cytology in the Detection of Bladder Carcinoma. **Cancer** 60:1423 - 1427, 1987.
- Sarosdy M.F., Hudson M.A., et al: Improved Detection of Recurrent Bladder Cancer Using the Bard BTA *stat* Test. **Urology** 50, 349 - 353, 1997.
- Raitanen M.P., Marttila T., et al: The Bard BTA *stat* Test in Monitoring Bladder Cancer. **Journal of Urology** 159 (No. 5): 244, 1998.
- Leyh H., Treiber U.: European Multicenter Trial Compares the BTA *stat* Test to Urine Cytology in Patients Suspected of Having Bladder Cancer. **European Urology** 33 (Supplement 1): 140, 1998.
- Corey M., Kinders R., et al: Factor H Related Proteins Are Upregulated In Bladder Cancer. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 39: 263, 1998.
- Kinders R., Jones T., et al: Complement Factor H or a Related Protein Is a Marker for Transitional Cell Cancer of the Bladder. **Clinical Cancer Research** 4: 2511-2520, 1998.
- Austyn J. M., Wood K. J.: **Principles of Cellular and Molecular Immunology**. Oxford University Press p. 522-554, 1993.

BTA *stat* TEST

Test Kit No. HI-308-37050601 (10 Tests)

Test Kit No. HI-308-37050602 (5 Tests)

Fabriqué aux États-Unis d'Amérique.

Étiquetage international pour

exportation seulement.

Pour l'usage professionnel seulement.

Un test rapide pour la détection qualitative de l'antigène de tumeur de la vessie dans l'urine humaine

INDICATION

Le test BTA *stat* est un test de diagnostic *in vitro* indiqué pour la détection qualitative de l'antigène de tumeur de la vessie présent dans l'urine humaine. Ce test est destiné à faciliter l'établissement du diagnostic et le suivi des patients atteints d'un cancer de la vessie.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DU TEST

Cancer de la vessie

Le cancer de la vessie est la cinquième forme de cancer la plus répandue chez les hommes et la onzième chez les femmes en Europe.¹ Sa fréquence parmi la population générale est d'environ 19 cas sur 100 000. Avec une fréquence d'apparition similaire à celle de l'Europe, le cancer de la vessie se trouve en quatrième position chez les hommes et neuvième chez les femmes aux États-Unis.² Environ 75 à 85% de ces sujets présentent un carcinome de type transitionnel (CTT) limité à la muqueuse superficielle de la vessie.³ Chez ces patients, le risque de récurrence est de 75%. Des sujets précédemment diagnostiqués et présentant un cancer de la vessie furent régulièrement suivis pour dépister une récurrence en faisant appel à la cytologie urinaire et la cystoscopie. Ces deux méthodes ont des limites.

La **cystoscopie** est considérée comme la méthode de diagnostic de référence en raison de sa sensibilité et de sa spécificité en l'absence de biopsie. Cette méthode est une intervention invasive entraînant l'inconfort du patient, un coût élevé et est de plus limitée au diagnostic des tumeurs pouvant être visualisées.⁴

La **cytologie urinaire mictionnelle**, c'est-à-dire l'examen de sédiments urinaires pour rechercher les cellules cancéreuses, présente plusieurs facteurs qui contribuent à des résultats insuffisants. Les cellules de l'urothélium prennent environ un an pour se reproduire, si bien qu'on ne peut en examiner qu'un petit nombre seulement dans un échantillon donné.⁴ Les cellules éliminées entrent dans un environnement hostile à acidité élevée et à osmolalité basse, ce qui peut dissimuler des éléments diagnostiques essentiels. Les normes de prélèvement, conservation, traitement et interprétation d'échantillons n'ont pas été reconnues de façon générale. La cytologie systématique, en tant qu'outil de surveillance, présente une sensibilité variable selon le stade et le grade de la tumeur, et on lui reconnaît la sensibilité la plus basse au stade précoce de la maladie.^{5,6} En outre, les meilleurs résultats sont obtenus au moyen de l'examen d'échantillons prélevés par technique de lavage vésical.⁵

Le diagnostic et le traitement de patients souffrant d'un cancer de la vessie pourraient être améliorés à l'aide d'une analyse d'urine rapide et simple qui pourrait être exécutée au centre de soins ou en laboratoire. Des études récentes ont démontré que le test BTA *stat* peut être extrêmement utile à cet égard.^{7,9} Le test BTA *stat*, qui détecte qualitativement l'antigène de tumeur de la vessie dans l'urine, est une analyse en une seule étape, utilisant des anticorps, pouvant être exécutée en 5 minutes sans pré-traitement de l'échantillon d'urine.

Antigène de tumeur de la vessie

Les anticorps monoclonaux utilisés pour le test BTA *stat* ont été développés contre des substances contenues dans l'urine de sujets atteints d'un cancer de la vessie ayant donné un résultat positif aux examens histologiques. L'antigène de tumeur de la vessie a été identifié comme une protéine de la famille du Facteur H du complément humain (hCFH-rp), similaire en composition, structure et fonction au Facteur H du complément humain (hCFH).^{10,11} Le Facteur H du complément humain est aussi reconnu par les anticorps monoclonaux utilisés dans le test BTA *stat*. En culture cellulaire, il a été démontré que le hCFH-rp était produit par plusieurs lignées cellulaires provenant de tumeurs vésicales humaines, et non par les lignées cellulaires épithéliales normales.^{10,11}

Le Facteur H du complément humain joue un rôle inhibiteur important dans le contrôle de la voie alterne du complément dont la fonction est la lyse des cellules reconnues comme étant étrangères à l'hôte. Par interaction avec le complément C3b, le hCFH inhibe la formation de complexes d'attaque membranaire, protégeant ainsi les cellules de la lyse par le complément.¹² La production d'antigène de tumeur de la vessie semble conférer un avantage sélectif aux cellules cancéreuses *in vivo* en leur permettant d'échapper au système immunitaire de l'hôte.

PRINCIPE DU TEST

Le test rapide BTA *stat* pour la détection de l'antigène de tumeur de la vessie est une épreuve immunochromatographique utilisant des anticorps monoclonaux afin de détecter spécifiquement la présence d'antigène de tumeur de la vessie dans l'urine. L'urine du patient est ajoutée au puits-échantillon où elle réagit à un anticorps conjugué à de l'or colloïdal. Si l'antigène est présent dans l'échantillon, un complexe antigène-conjugué se forme. Le mélange réactif s'écoule à travers la membrane qui contient des zones d'anticorps immobilisés. Dans la zone Patient (P), les complexes antigène-conjugué sont capturés par un second anticorps, formant une ligne visible. En l'absence d'antigène dans l'urine du patient, aucune ligne visible ne se forme. La zone de contrôle [✓] contient un réactif immobilisé qui capture le conjugué sans tenir compte de la présence ou de l'absence de l'antigène, produisant ainsi toujours une ligne. Ce contrôle de procédure assure au manipulateur que chaque test unitaire fonctionne correctement.

CONTRE-INDICATIONS

- Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.
- Ne pas réutiliser les tests unitaires jetables. Les jeter après une seule utilisation.
- Ne pas utiliser si la pochette est endommagée ou ouverte.
- Ne pas toucher la membrane située à l'intérieur des fenêtres.

AVERTISSEMENTS

- À usage diagnostique *in vitro*.

PRÉCAUTIONS

- Afin d'éviter toute contamination croisée des échantillons, utiliser un nouveau compte-gouttes (fourni avec chaque test unitaire) pour chaque prélèvement d'urine de patient.
- Traiter les échantillons d'urine et les tests unitaires usagés comme potentiellement infectieux.

CONSERVATION ET STABILITÉ

- Conserver le kit du test BTA *stat* entre 2 et 30° C. Le kit du test est stable lorsqu'il est conservé à cette température jusqu'à la date de péremption figurant sur l'étiquette de la boîte.
- Ne pas congeler le kit du test BTA *stat*.

PRÉLÈVEMENT D'ÉCHANTILLONS, CONSERVATION ET PRÉPARATION

Un échantillon d'urine d'un patient obtenu par miction ou par sondage est requis pour exécuter le test BTA *stat*. Des échantillons provenant d'un barbotage de la vessie, de sérum, de plasma ou de sang entier ne doivent pas être utilisés. L'urine doit être recueillie sans agent conservateur ou fixateur dans un récipient à urine propre et correctement étiqueté. Si l'urine est utilisée pour d'autres tests, prélever un aliquot de l'échantillon (un minimum de 2 mL) pour cette analyse afin d'éviter toute contamination. Mélanger l'urine avant de l'analyser. Les échantillons d'urine peuvent être conservés à température ambiante pendant un maximum de 48 heures après leur prélèvement. Si l'échantillon d'urine n'est pas analysé dans les 48 heures, il doit être réfrigéré entre 2 et 8° C pendant un maximum de 7 jours. Si l'échantillon d'urine réfrigéré n'est pas analysé dans les 7 jours suivants, il doit être conservé à -20° C ou à une température inférieure jusqu'à son utilisation. Les échantillons congelés peuvent se conserver indéfiniment. Éviter une congélation et une décongélation répétées.

- Ne pas utiliser de gobelet en papier ou en polystyrène pour le prélèvement ou la conservation d'échantillons d'urine.
- L'effet de la radiothérapie ou de la chimiothérapie systémique sur le test BTA *stat* n'est pas connu.
- Il incombe au médecin de décider si les patients recevant des agents thérapeutiques directement dans la vessie, tels que BCG, mitomycine C, thiotepa, bropiramine (réservée aux essais) ou interféron (réservé aux essais), doivent être testés.
- Les effets des produits expérimentaux sur le test BTA *stat* ne sont pas connus.
- Certains patients atteints d'une affection rénale bénigne (tels que des calculs ou une néphrite) ou d'un cancer rénal peuvent réagir positivement au test BTA *stat*.
- En cas de traumatisme de la vessie ou des voies urinaires résultant d'une intervention chirurgicale, d'une biopsie, etc., le médecin doit attendre suffisamment longtemps pour permettre la guérison des lésions avant d'utiliser le test.

CARATTERISTICHE DI PERFORMANCE ANALITICA

EFFETTO GANCIO AD ALTE DOSI

Sono stati condotti test sull'effetto gancio ad alte dosi (prozona) per determinare la non interferenza sul Test BTA *stat* delle alte concentrazioni presenti in campioni prelevati da pazienti positivi. I risultati hanno dimostrato come non si sia verificato nessun effetto prozona fino a 12400 U/mL di antigene del tumore vescicale, ossia la massima concentrazione disponibile da sottoporre a test, rilevata nel campione di urina di uno dei pazienti.

RIPRODUCIBILITÀ

Studi di riproducibilità inter-saggio sono stati condotti usando due lotti di dispositivi per BTA *stat*, e studi di riproducibilità tra lotti sono stati condotti usando tre lotti di dispositivi per BTA *stat* per testare 10 replicati di 4 campioni non noti al giorno per cinque giorni, impiegando 3 operatori indipendenti per eseguire i test su ciascun lotto di dispositivi. I risultati degli studi sono riportati nella Tavola IV.

Tabella IV. RIPRODUCIBILITÀ DEL TEST BTA *stat*

INTER-SAGGIO		Lotto: Dev 3		Lotto: Dev 4		
Campione	Risultato atteso	N	# Positivo	# Negativo	# Positivo	# Negativo
A	N	50*	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0
E	P	50	50	0	50	0
F	P	50	50	0	50	0

TRA LOTTI		Lotto: Dev 3		Lotto: Dev 4		Lotto: Pilot 1		
Campione	Risultato atteso	N	# Positivo	# Negativo	# Positivo	# Negativo	# Positivo	# Negativo
A	N	50*	0	50	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0	49	1
E	P	50	50	0	50	0	49	1
F	P	50	50	0	50	0	50	0

*10 al giorno per 5 giorni

Il campione C contiene una quantità di antigene del tumore della vescica prossima al limite minimo rilevabile dal test BTA *stat*.

LIMITE MINIMO RILEVABILE

Il limite minimo rilevabile è stato stabilito in 22,4 U/mL.

SOSTANZE INTERFERENTI

Con il Test BTA *stat* sono stati analizzati pool di campioni di urina normali e di campioni risultati positivi per il TCC contenenti le sostanze elencate in basso. È stato provato che ai livelli indicati tali sostanze non producono alcuna interferenza sul Test BTA *stat*.

SOSTANZA	MASSIMO LIVELLO TESTATO SENZA INTERFERENZE	LIVELLO DI INTERFERENZA DELLA SOSTANZA
Possibili componenti dell'urina		
Emoglobina	100 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Leucociti	10 ⁶ cellule/mL	Nessuna interferenza al MLT*
Eritrociti	10 ⁶ cellule/mL	Nessuna interferenza al MLT*
Albumina	1 g/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Bilirubina (non coniugata)	0,4 mg/dL	0,8 mg/dL
Immunoglobulina G	10 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Acido Urico	250 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Acido ascorbico	5 g/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Agenti terapeutici		
Ampicillina	600 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Doxorubicina•HCl	10 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Mitomicina C	10 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Nitrofurantoina	50 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Fenazopiridina	80 mg/dL	100 mg/dL
Thiotepa	10 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Trimetoprim	50 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Bacillo di Calmette-Guerin	20 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Finasteride	2,5 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
Flutamide	100 mg/dL	Nessuna interferenza al MLT*
loversol, 74% (agente di contrasto)	1%	5%
Urised	17,5 mg/dL	35 mg/dL

*MLT: Massimo Livello Testato

BIBLIOGRAPHIA

- Cancer Research Campaign Factsheet No. 1, 1994.
- Cancer Facts and Figures**, American Cancer Society, 1996.
- Thrasher J., Crawford E.: Current Management of Invasive Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. **The Journal of Urology** 149:957-972, 1993.
- Murphy W.: Current Status of Urinary Cytology in the Evaluation of Bladder Neoplasms. **Human Pathology** 21:886-896, 1990.
- Umiker W.: Accuracy of Cytologic Diagnosis of Cancer of the Urinary Tract. **Symposium on Diagnostic Accuracy of Cytologic Technics** 8:186-193,1964.
- Badalament R.A., Hermansen D.K., Kimmel M., Gay H., Herr H.W., Fair W.R., Whitmore W.F., Jr., Melamed M.R.: The Sensitivity of Bladder Wash Flow Cytometry, Bladder Wash Cytology, and Voided Cytology in the Detection of Bladder Carcinoma. **Cancer** 60:1423 - 1427, 1987.
- Sarosdy M.F., Hudson M.A., et al: Improved Detection of Recurrent Bladder Cancer Using the Bard BTA *stat* Test. **Urology** 50, 349 - 353, 1997.
- Raitanen M.P., Marttila T., et al: The Bard BTA *stat* Test in Monitoring Bladder Cancer. **Journal of Urology** 159 (No. 5): 244, 1998.
- Leyh H., Treiber U.: European Multicenter Trial Compares the BTA *stat* Test to Urine Cytology in Patients Suspected of Having Bladder Cancer. **European Urology** 33 (Supplement 1): 140, 1998.
- Corey M., Kinders R., et al: Factor H Related Proteins Are Upregulated In Bladder Cancer. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 39: 263, 1998.
- Kinders R., Jones T., et al: Complement Factor H or a Related Protein Is a Marker for Transitional Cell Cancer of the Bladder. **Clinical Cancer Research** 4: 2511-2520, 1998.
- Austyn J. M., Wood K. J.: **Principles of Cellular and Molecular Immunology**. Oxford University Press p. 522-554, 1993.

BTA *stat* TEST

Ref. HI-308-37050601 (10 Tests)

Ref. HI-308-37050602 (5 Tests)

Für beruflichen gebrauch nur.

Hergestellt in den USA.

Multisprachige Etikettierung

nur für den Export bestimmt.

Schnelltest zum qualitativen Nachweis von Blasen-tumorantigen in menschlichem Urin

VERWENDUNGSZWECK

Der BTA *stat* Test ist ein In-vitro-Diagnostiktest zum qualitativen Nachweis von Blasen-tumorantigen in menschlichem Urin. Der Test dient als Hilfe bei der Diagnose und Behandlung von Blasenkrebs-erkrankungen.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Blasenkrebs

Blasenkrebs ist in Europa die fünfthäufigste Krebsform bei Männern und die elfthäufigste bei Frauen.¹ Die Prävalenz von Blasenkrebs liegt bei 19:100 000. Ähnlich zu der Häufigkeit in Europa ist Blasenkrebs in den USA die vierthäufigste Krebsform bei Männern und die neunthäufigste bei Frauen.² Ungefähr 75-85% dieser Patienten weisen ein Übergangsepithelkarzinom (transitional cell carcinoma, TCC) auf der Oberfläche der Blaseschleimhaut³ auf. Bei diesen Patienten beträgt das Rezidivrisiko 75%. Patienten, bei denen Blasenkrebs bereits diagnostiziert wurde, wurden bisher in der Vergangenheit routinemäßig durch Urinzytologie und Zystoskopie auf Rezidive untersucht. Diese beiden Verfahren haben jedoch ihre Grenzen.

Die **Zystoskopie** wird aufgrund ihrer klinischen Sensitivität und klinischen Spezifität als Standard der diagnostischen Untersuchung (außer der Biopsie) angesehen. Hierbei handelt es sich um eine teure und zudem für den Patienten unangenehme invasive Methode, die auf die Erkennung sichtbarer Tumoren beschränkt ist.⁴

Die Ergebnisse der **Miktionsurinzytologie**, oder der Untersuchung von Harnsedimenten auf Krebszellen, ist aus mehreren Gründen weniger zuverlässig. Urothelzellen benötigen etwa ein Jahr zur Replikation, daher enthalten Proben meist nur geringe Mengen davon. Die exfoliierten Zellen treten in ein feindliches Umfeld mit hohem Säuregehalt und geringer Osmolarität ein, das wichtige Diagnoseeigenschaften verschleieren kann. Normen für die Entnahme, Konservierung, Bearbeitung und Interpretation von Proben sind bisher nicht sehr weit verbreitet. Die klinische Sensitivität der Routinezytologie als Überwachungsmethode unterliegt beträchtlichen Schwankungen, die vom Stadium und Grad des Tumors abhängen, wobei die geringste klinische Sensitivität bei Krankheiten im Frühstadium berichtet wird.^{5,6} Außerdem werden die qualitativ besten Ergebnisse durch Untersuchungen von Proben erreicht, die durch kontrollierte Entleerungsverfahren gewonnen wurden.⁷

Die Diagnose und Überwachung von Patienten mit Blasenkrebs könnte mit einem schnellen, einfachen Urintest verbessert werden, der patientenah beim Arzt oder im Labor durchgeführt werden kann. Neuesten Studien zufolge kann der BTA *stat* Test zu diesem Zweck außerordentlich nützlich sein.^{7,8} Der BTA *stat* Test ist ein Ein-Schritt-Schnelltest zum qualitativen Nachweis von Blasen-tumorantigen im Urin und basiert auf einer Antikörper-Antigen-Reaktion. Er kann in nur 5 Minuten ohne Vorbehandlung des Urins durchgeführt werden.

Blasen-tumorantigen

Die monoklonalen Antikörper, die im BTA *stat* Test verwendet werden, wurden anhand von Urinkomponenten aus Patienten mit Blasenkrebs erzeugt, die im histologischen Befund positiv bewertet wurden. Das Blasen-tumor-Antigen ist als Humankomplement-Faktor H-verwandtes Protein (human complement factor H-related protein, hCFHrp) identifiziert worden, und gleicht in Zusammensetzung, Struktur und Funktion den Humankomplement-Faktor H (human complement factor H, hCFH).^{10,11} Der hCFH wird auch von den monoklonalen Antikörpern erkannt, die im BTA *stat* Test verwendet werden. Wie es sich in der Zellkultur erwiesen hat, wurde hCFHrp aus mehreren menschlichen Blasen-tumorzelllinien produziert, jedoch nicht aus normalen Epithelialzelllinien.^{10,11}

Der hCFH spielt eine wichtige hemmende Rolle bei der Kontrolle der alternativen Komplementbahn, die funktioniert, um Zellen durch Membranlysis zu zerstören, die als wirtfremd erkannt werden. Durch die Wechselwirkung mit dem Komplementfaktor C3b, dient der hCFH dazu, die Bildung eines Membranangriffskomplexes zu hemmen, wodurch die Zellenlysis verhindert wird.¹² *In vitro* unterbricht das Blasen-tumor-Antigen die Komplementkaskade und schützt die Zellen vor Lysis. Die Produktion des Blasen-tumor-Antigens bietet offensichtlich Krebszellen *in vivo* einen selektiven Wachstumsvorteil, der es ermöglicht, dem Immunsystem des Wirts zu entkommen.

GRUNDLAGEN DES VERFAHRENS

Der BTA *stat*-Schnelltest ist ein immunochromatografischer Test zum Nachweis von Blasen-tumorantigen im Urin mit Hilfe monoklonaler Antikörper. Die Urinprobe wird in die Probenvertiefung der Testkassette eingebracht und reagiert dort mit einem kolloidalgold-konjugierten Antikörper. Enthält die Probe das gesuchte Antigen, so bildet sich ein Antigen-Konjugat-Komplex. Diese Reaktionsmischung fließt durch die Membran, auf der sich Felder mit immobilisierten Antikörpern befinden. Im Patientenfeld (P) werden die Antigen-Konjugat-Komplexe von einem zweiten Antikörper gebunden und bilden eine sichtbare Linie. Liegt das gesuchte Antigen in der Probe nicht vor, bildet sich keine Linie. Das Kontrollfeld (✓) enthält ein immobilisiertes Reagenz, das das Konjugat unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen des Antigens bindet, so daß sich in diesem Feld immer eine Linie bildet. Diese Verfahrenskontrolle stellt sicher, daß der Test ordnungsgemäß funktioniert hat.

GEGENANZEIGEN

- Die Tests nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.
- Jede Testkassette nur einmal verwenden und nach Gebrauch sachgemäß entsorgen.
- Nicht verwenden, wenn der Folienbeutel beschädigt ist oder bereits geöffnet war.
- Die Membrane in den Patienten- bzw. Kontrollfenstern nicht berühren.

WARNHINWEISE

- Für in-vitro diagnostischen Gebrauch.**

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Zur Vermeidung einer Kreuzkontamination der Urinproben soll für jede Probe ein neuer Tropfer verwendet werden. Im Lieferumfang ist für jede Testkassette ein separater Tropfer enthalten.
- Die Urinproben und die bereits benutzten Testkassetten als potentiell infektiös behandeln.

LAGERUNG UND STABILITÄT

- Das BTA *stat*-Testkit bei 2-30° C lagern. Das Testkit bleibt unter diesen Lagerbedingungen bis zum Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums verwendbar.
- BTA *stat*-Testkit nicht einfrieren.

ENTNAHME, LAGERUNG UND VORBEREITUNG DER PROBEN

Für den BTA *stat* Test sind Miktionsurinproben oder bei katheterisierten Patienten Proben aus dem Katheter verwendbar. Blasen-spülzytologieproben, Serum, Plasma und Vollblut sind für den Test nicht geeignet. Die Urinprobe sollte ohne Konservierungsstoffe oder Fixative in einem sauberen Urinbecher aufgefangen und mit dem Namen des Patienten, dem Datum der Probenahme usw. versehen werden. Wenn Urin für weitere Tests verwendet werden soll, wird zur Vermeidung einer Kontamination für diesen Test eine ausreichende Teilmenge der Probe (mindestens 2 mL) entnommen. Den Urin vor dem Test mischen. Urinproben können bis zu 48 Stunden nach Entnahme bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden. Wird die Urinprobe nicht innerhalb von 48 Stunden nach Entnahme getestet, so kann sie bis zu 7 Tage lang gekühlt (2-8° C) aufbewahrt werden. Wenn die gekühlte Probe nicht innerhalb von 7 Tagen getestet wird, muß sie bis zum Test tiefgekühlt bei -20° C gelagert werden. Tiefgekühlte Proben können unbegrenzt gelagert werden. Wiederholtes Auftauen und Einfrieren ist jedoch zu vermeiden.

- Verwenden Sie für die Urinproben keine Becher aus Papier oder Schaumpolystyrol.
- Die Auswirkungen einer Strahlentherapie oder systemischen Chemotherapie auf den BTA *stat* Test sind bislang nicht bekannt.
- Patienten, die intravenöse Mittel wie BCG, Mitomycin C, Thiotepa, Propiramin (zu Forschungszwecken) oder Interferon (zu Forschungszwecken) erhalten, sind nur nach Anweisung des behandelnden Arztes zu testen.
- Die Auswirkung experimenteller Medikamente auf den BTA *stat* Test sind nicht bekannt.
- Bei einigen Patienten mit gutartigen Nierenerkrankungen (wie z.B. Steine oder Nephritis) sowie bei Nierenkrebs-Patienten kann der Test positiv ausfallen.
- Nach einer Operation, Biopsie o.ä. der Blase oder Harnwege sollte vor dem Einsatz des BTA *stat* Tests ausreichend Zeit zum Abklingen eines eventuellen Traumas verstreichen.

INHALT DES TESTKITS

Bestandteile des BTA stat-Testkits (Ref. HI-308-37060501/Ref. HI-308-37060502):

- 10 Folienbeutel (HI-308-37050601) / 5 Folienbeutel (HI-308-37050602)
- Jede Beutel enthält:
- 1 BTA stat-Testkassette. Jede Testkassette enthält eine Membran mit Capture-Antikörper und einen zweiten konjugierten Antikörper in einer Proteinmatrix mit Natriumazid.
 - 1 Einwegtropfer
 - 1 Trockenmittelsachet (zum Entsorgen)
- 1 Gebrauchsinformation

NOTWENDIGE, JEDOCH NICHT MITGELIEFERTER MATERIALIEN

- Zeitmesser
- Urinbecher

PATIENTEN TESTVERFAHREN

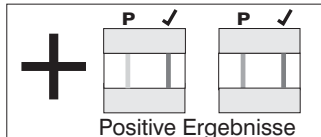
1. Die Testmaterialien und die Urinprobe des Patienten auf Zimmertemperatur bringen. Urinprobe vorsichtig schwenken.
2. Testkassette und Tropfer aus dem Folienbeutel nehmen. Das Trockenmittelsachet entsorgen. Testkassette auf eine saubere, gut beleuchtete, ebene Fläche stellen und mit den Patientenangaben versehen.
3. Zeitmesser vorbereiten (5 Minuten). Den beigefügten Tropfer mit der Urinprobe des Patienten füllen und senkrecht über die Probenvertiefung der Testkassette halten (siehe Abbildung).
4. 3 **GANZE** Tropfen (ohne Luftblasen) in die Probenvertiefung der Testkassette geben. Zeitmesser starten. Tropfer entsorgen.
5. Testergebnis nach Ablauf von 5 Minuten **innerhalb von 60 Sekunden ablesen** (siehe Abschnitt "Interpretation der Ergebnisse").



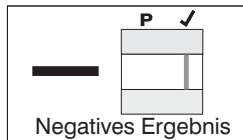
Ablesung nach 5 Minuten vornehmen, SPÄTESTENS JEDOCH NACH 6 MINUTEN. Das Testergebnis ist ungültig, wenn es später als 6 Minuten nach Einbringung der Probe in die Probenvertiefung der Testkassette abgelesen wurde.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

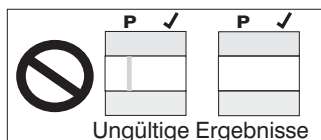
Positives Ergebnis: Jede rosa oder rötlich-braun gefärbte Linie im Patientenfenster (P), **EGAL, WIE SCHWACH**, zeigt ein positives Ergebnis an.



Negatives Ergebnis: Das Fehlen einer gefärbten Linie im Patientenfenster (P) zeigt ein negatives Ergebnis an.



Ungültiges Ergebnis: Wenn im Kontrollfenster (✓) keine Linie erscheint, ist der Test ungültig und sollte mit einer neuen Testkassette wiederholt werden. Der häufigste Grund für ein ungültiges Testergebnis besteht darin, daß nicht exakt 3 GANZE Tropfen in die Probenvertiefung der Testkassette eingebracht wurden.



QUALITÄTSKONTROLLE

Die Grundlage für eine optimale Laborverfahren ist die Verwendung geeigneter Qualitätskontrollen.

LIMITI

Non si devono interpretare i risultati del Test BTA stat come prova assoluta della presenza di un carcinoma a cellule di transizione (TCC) della vescica. Sono stati osservati infatti livelli elevati di antigene del tumore vescicale anche in pazienti affetti da calcolosi renale, nefrite, cancro del rene e traumi recenti della vescica o delle vie urinarie. Il risultato del Test BTA stat deve essere preso in considerazione solo congiuntamente alle informazioni derivanti dalla valutazione clinica del paziente e da altre procedure diagnostiche.

PERFORMANCE CLINICA DEL TEST

SPECIFICITÀ CLINICA

La specificità clinica del Test BTA stat è stata studiata su campioni di urina raccolti da 555 pazienti non affetti da tumore vescicale. I campioni sono stati raccolti in aree geografiche diverse e congelati fino al momento dell'esecuzione del test. L'età media degli individui esaminati era di 55 anni; il 48% della popolazione esaminata era di sesso maschile. La popolazione normale sana era costituita da fumatori e non fumatori. Le patologie non genito-urinarie (GU) comprendevano diabete, artrite, lupus ed altre collagenopatie; le neoplasie maligne comprendevano carcinomi mammari, polmonari e gastrointestinali, leucemie e linfomi. I tumori genito-urinari non vescicali comprendevano carcinomi della prostata, dell'endometrio, delle ovaie, iperplasia ed altri carcinomi GU. La categoria affetta da malattie GU comprendeva pazienti con prostatite, uretrite, calcoli e malattie renali, infezioni delle vie urinarie, incontinenza, malattie veneree ed altri disturbi.

Dai risultati si è rilevato che il Test BTA stat eseguito su individui sani ed individui non affetti da malattie genito-urinarie e neoplasie maligne è risultato negativo rispettivamente nel 95 e 93% dei casi.

Il Test BTA stat può dare risultati positivi in pazienti con malattie renali quali calcolosi e nefriti ed in pazienti con tumore renale (incluso il carcinoma a cellule di transizione delle vie superiori).

La specificità clinica del Test BTA stat su 107 pazienti con tumore vescicale progressivo e senza evidenze di stato di malattia in corso è stata del 70%.

I risultati previsti possono variare a seconda della popolazione di pazienti testata.

Tabella I. RISULTATI DI SPECIFICITÀ CLINICA DEL TEST BTA stat

TIPO DI PAZIENTE	NUMERO DI SOGGETTI	TEST NEGATIVO (%)
Soggetti sani	167	95
Malattie e tumori non genitourinari	105	93
Malattie non genitourinarie	52	98
Tumori non genitourinari	53	89
Malattie genitourinarie	152	72
Iperplasia prostatica benigna	26	88
Nefropatia benigna	32	50
Malattie genitourinarie varie	94	76
Tumori genitourinari	77	73
Tumori prostatici	45	78
Tumori renali	7	29
Altri tumori	25	76
Trauma genitourinario	54	33

SENSIBILITÀ CLINICA

I risultati sulla sensibilità clinica del Test BTA stat sono stati ottenuti adoperando campioni di urine raccolti da 220 pazienti affetti da tumore vescicale comprovato da biopsia. I campioni sono stati raccolti in diverse aree geografiche e congelati fino all'esecuzione del test. L'età media dei pazienti testati era di 68 anni, il 79% era di sesso maschile. I risultati, suddivisi per stadio e per grado di differenziazione del tumore, sono illustrati nella seguente tabella.

Tabella II. SENSIBILITÀ CLINICA DEL TEST BTA stat PER STADIO E PER GRADO DI DIFFERENZIAMENTO*

STADIO	N	SENSIBILITÀ (%)
Ta	111	51
T1	38	90
≥T2	50	88
Tis	18	61
GRADO DI DIFFERENZIAMENTO	N	SENSIBILITÀ (%)
1	57	42
2	56	66
3	95	83

* 3 pazienti senza determinazione di stadio e 12 senza grado di differenziazione

Un sottocampione (131) dei pazienti esaminati è stato anche sottoposto a citologia del sedimento urinario (VUC) eseguita sullo stesso campione di urina prelevato per il Test BTA stat. Quest'ultimo si è dimostrato più sensibile rispetto al VUC per tutte le categorie tranne che per la Tis.

Tabella III. SENSIBILITÀ CLINICA DEL TEST BTA stat E VUC

STADIO	N	SENSIBILITÀ BTA stat (%)	SENSIBILITÀ VUC (%)	SENSIBILITÀ BTA stat + VUC (%)
Ta	73	45	7	49
T1	27	85	41	85
≥T2	16	75	38	81
Tis	15	53	60	80

CONTENUTO DEL KIT

Kit BTA *stat* (Ref. HI-308-37050601 / Ref. HI-308-37050602)

Componenti:

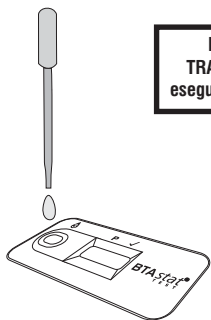
- 10 confezioni in alluminio (HI-308-37050601) / 5 confezioni in alluminio (HI-308-37050602).
- Ogni confezione contiene:
 - 1 dispositivo BTA *stat*. Ogni dispositivo è fornito di una membrana con un anticorpo di cattura ed un secondo anticorpo coniugato in matrice proteica contenente azide di sodio.
 - 1 contagocce monouso
 - 1 sacchetto essiccante monouso
- 1 foglietto illustrativo.

MATERIALE NECESSARIO NON FORNITO

- Timer
- Contenitori di urina

PROCEDURA PER IL TEST SUL PAZIENTE

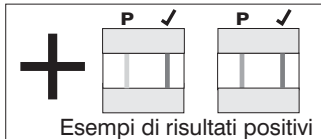
1. Portare il dispositivo del test e l'urina raccolta dal paziente a temperatura ambiente. Mescolare delicatamente il campione di urina del paziente.
2. Rimuovere il dispositivo ed il contagocce dal sacchetto in alluminio. Gettare il sacchettino essiccante. Porre il dispositivo su una superficie piana, ben illuminata e pulita, ed apporre nell'apposito spazio i dati per l'identificazione del paziente.
3. Impostare il timer. Riempire il contagocce in dotazione con l'urina del paziente e tenerlo in posizione verticale sul pozzetto campione del dispositivo, come da illustrazione.
4. Lasciar cadere nel pozzetto 3 gocce PIENE (senza bolle d'aria). Avviare il timer. Gettare via il contagocce.
5. Passati cinque minuti **leggere il risultato entro 1 minuto**. Leggere il risultato come illustrato nel paragrafo "Interpretazione dei Risultati."



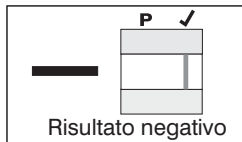
Leggere il risultato dopo 5 minuti ma **NON LASCIAR TRASCORRERE PIÙ DI SEI MINUTI IN TOTALE**. Le letture eseguite a più di sei minuti dall'inizio del test non sono valide.

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

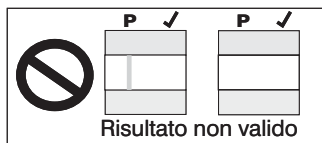
Risultato positivo: Osservare attentamente la finestra Paziente (P). Quando nella finestra appare una linea di colore variabile dal rosa al marrone rossiccio, **ANCHE SE APPENA VISIBILE**, il risultato è positivo.



Risultato negativo: Osservare attentamente la finestra Paziente (P). L'assenza di una linea colorata nella finestra indica un risultato negativo.



Test con risultato non valido: L'assenza di una linea colorata nella finestra Controllo (✓) indica che il test non è valido e deve essere ripetuto impiegando un nuovo dispositivo. Il risultato non valido è dovuto nella maggior parte dei casi al fatto che non è stato dispensato nel pozzetto il numero esatto (3) di gocce PIENE.



CONTROLLO DI QUALITÀ

La buona pratica di laboratorio prevede l'uso di appropriati mezzi di controllo.

GRENZEN DES VERFAHRENS

Die Ergebnisse des BTA *stat* Tests sollten nicht als absoluter Beweis für das Vorhandensein oder Fehlen eines Übergangsepithelkarzinoms (TCC) der Blase interpretiert werden. Erhöhte Konzentrationen des Blasentumorantigens wurden auch bei Patienten mit Nierensteinen, Nephritis, Nierenkrebs (einschließlich TCC der oberen Harnwege), Blasen- oder Harnwegstrauma nachgewiesen. Das Ergebnis des BTA *stat* Tests sollte in Verbindung mit dem klinischen Bild und den Befunden aus anderen diagnostischen Verfahren ausgewertet werden.

KLINISCHE LEISTUNGSSCHARAKTERISTIKA

KLINISCHE SPEZIFITÄT

Die klinische Spezifität des BTA *stat* Tests wurde an Urinproben von 555 Patienten ohne Blasenkrebs getestet. Die Proben wurden an verschiedenen geographischen Orten entnommen und bis zum Test tiefgekühlt gelagert. Das Durchschnittsalter der Testpatienten betrug 55 Jahre. 48% der Testpatienten waren männlich. Bei den normal gesunden Testpersonen handelte es sich um Raucher und Nichtraucher. Zu den nicht-urogenitalen Erkrankungen zählten Diabetes, Arthritis, Lupus und andere kollagen degenerative Krankheiten. Zu den Malignitäten zählten Brustkrebs, Pulmonal- und Magen-Darm-Karzinome, Leukämie und Lymphome. Zur Kategorie der Nicht-Blasen, aber Urogenitalkrebs (UG)-Patienten zählten Karzinome der Prostata, Nierenzellen, Endometrial-, Ovarial- und andere Urogenitalkarzinome. Die Kategorie der Urogenital-Patienten umfaßte Personen mit Prostatitis, Urethritis, Nierensteinen und anderen Nierenerkrankungen, Harnwegsinfektionen, Inkontinenz, sexuell übertragbare Erkrankungen u.a.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, daß der BTA *stat* Test bei gesunden Personen und Personen ohne gut- oder bösartige UG-Krankheiten in 95% bzw. 93% ein negatives Ergebnis lieferte. Positive BTA *stat*-Ergebnisse können bei Patienten mit Nierenerkrankungen wie Steinen und Nephritis sowie bei Patienten mit Nierenkrebs (einschließlich TCC der oberen Harnwege) auftreten.

Unter 107 Patienten, die eine Vorgeschichte von Blasenkrebs hatten, jedoch zum Testzeitpunkt keinerlei Anzeichen dieser Erkrankung aufwiesen, lag die klinische Spezifität des BTA *stat* Tests bei 70%.

Die zu erwartenden Ergebnisse können entsprechend schwanken, abhängig von der getesteten Patientenpopulation.

Tabelle I. BTA *stat*: KLINISCHE TESTSPEZIFITÄT

PATIENTENTYP	ANZAHL DER PERSONEN	NEGATIVER TEST (IN %)
Gesunde Personen	167	95
Nicht-urogenitale Krankheiten und Krebsformen	105	93
Nicht-urogenitale Krankheiten	52	98
Nicht-urogenitale Krebsformen	53	89
Urogenitale Erkrankungen	152	72
Gutartige Prostatahyperplasie	26	88
Gutartige Nierenerkrankungen	32	50
Versch. Urogenitalerkrankungen	94	76
Urogenitale Krebsformen	77	73
Prostatakrebs	45	78
Nierenkrebs	7	29
Andere Krebsformen	25	76
Urogenitales Trauma	54	33

KLINISCHE SENSITIVITÄT

Die klinische Sensitivität des BTA *stat* Tests wurde anhand der Urinproben von 220 Patienten ermittelt, bei denen Blasen Tumore durch Biopsie bewiesen waren. Die Proben wurden an verschiedenen geographischen Orten entnommen und bis zum Test tiefgekühlt gelagert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 68 Jahre. 79% der Patienten waren männlich. Die Ergebnisse sind nachstehend nach Stadium und Grad des Tumors geordnet angegeben.

Tabelle II. BTA *stat*: KLINISCHE TESTSENSITIVITÄT NACH STADIUM UND GRAD*

STADIUM	N	KLINISCHE SENSITIVITÄT (IN %)
Ta	111	51
T1	38	90
≥T2	50	88
Tis	18	61
GRAD	N	KLINISCHE SENSITIVITÄT (IN %)
1	57	42
2	56	66
3	95	83

*3 Patienten ohne Angabe des Stadiums und 12 ohne Angabe des Grades.

Bei einer Teilgruppe der untersuchten Patienten (131 von 220) wurde auch eine Miktionsurinzytologie (MUZ) derselben Probe wie beim BTA *stat* Test verwendet durchgeführt. Der BTA *stat* Test hat sich in allen Kategorien außer Tis (Tumor in situ) als empfindlicher erwiesen.

Tabelle III. BTA *stat*: KLINISCHE TESTSENSITIVITÄT UND MUZ-SENSITIVITÄT

STADIUM	N	KLINISCHE SENSITIVITÄT BTA <i>stat</i> (IN %)	KLINISCHE SENSITIVITÄT MUZ (IN %)	KLINISCHE SENSITIVITÄT BTA <i>stat</i> UND MUZ (IN %)
Ta	73	45	7	49
T1	27	85	41	85
≥T2	16	75	38	81
Tis	15	53	60	80

ANALYTISCHE LEISTUNGSSCHARAKTERISTIKA

PROZONEFFEKT

Prozontests mit hohen Antigenkonzentrationen wurden durchgeführt, um zu bestimmen, ob der BTA *stat* Test Interferenzen durch positive Patientenproben mit hohen Antigenkonzentrationen aufweist. Die Ergebnisse haben gezeigt, daß bei bis zu 12400 U/mL Blasentumorantigenen in einer Patienten-Urinprobe kein Prozoneeffekt auftritt. (12400 U/mL war die höchste verfügbare Konzentration unter den getesteten Proben.)

REPRODUZIERBARKEIT

Studien der Reproduzierbarkeit wurde von Serie zu Serie anhand von 2 BTA *stat* Testkassetten-Chargen und der Charge zu Charge Reproduzierbarkeit anhand von 3 BTA *stat* Testkassetten-Chargen-Studien durchgeführt. Für diese Studien wurden 5 Tage lang täglich 10 Replikate von 4 Blindproben durch 3 unabhängige Anwender je Testkassetten-Charge analysiert. Die Ergebnisse sind in der unten aufgeführten Tabelle IV zu ersehen.

Tabelle IV. REPRODUZIERBARKEIT DES BTA *stat* TESTS

TAG-ZU-TAG (ZWISCHENSERIE)		Charge: Dev 3		Charge: Dev 4		
Probe	Zu erwartendes Ergebnis	N	# Positiv	# Negativ	# Positiv	# Negativ
A	N	50*	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0
E	P	50	50	0	50	0
F	P	50	50	0	50	0

CHARGE-ZU-CHARGE		Charge: Dev 3		Charge: Dev 4		Charge: Pilot 1		
Probe	Zu erwartendes Ergebnis	N	# Positiv	# Negativ	# Positiv	# Negativ	# Positiv	# Negativ
A	N	50*	0	50	0	50	0	50
C	P	50	50	0	50	0	49	1
E	P	50	50	0	50	0	49	1
F	P	50	50	0	50	0	50	0

*10 pro Tag, 5 Tage

Probe C enthält eine menge von Blasentumorantigenen nahe der höchsten Nachweisgrenze des BTA *stat* Tests.

NACHWEISGRENZE

Die Nachweisgrenze wurde bei 22,4 U/mL festgestellt.

STÖRENDE SUBSTANZEN

Normale und TCC-positive Urinproben mit Substanzen, die nachstehend aufgelistet werden, wurden mit dem BTA *stat* Test getestet. Diese Substanzen wiesen bei den angegebenen Mengen keine Interferenzen mit dem BTA *stat* Test auf.

SUBSTANZ	MAXIMALE GETESTETE KONZENTRATION OHNE INTERFERENZ	KONZENTRATION, BEI DER INTERFERENZEN AUFTRATEN
Mögliche Urinbestandteile		
Hämoglobin	100 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK*
Weiße Blutzellen	10 ⁶ Zellen/mL	Keine Interferenz bei MGK
Rote Blutzellen	10 ⁷ Zellen/mL	Keine Interferenz bei MGK
Albumin	1 g/dL	Keine Interferenz bei MGK
Bilirubin (nicht konjugiert)	0,4 mg/dL	0,8 mg/dL
IgG	10 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Harnsäure	250 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Ascorbinsäure	5 g/dL	Keine Interferenz bei MGK
Therapeutische Wirkstoffe		
Ampicillin	600 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Doxorubicin-HCl	10 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Mitomycin C	10 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Nitrofurantoin	50 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Phenazopyridin-HCl	80 mg/dL	100 mg/dL
Thiotepa	10 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Trimethoprim	50 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Bazillus Calmette Guerin	20 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Finasterid	2,5 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
Flutamid	100 mg/dL	Keine Interferenz bei MGK
loversol, 74% (Bildkontrastwirkstoff)	1%	5%
Urised	17,5 mg/dL	35 mg/dL

*MGK = Maximale getestete Konzentration

LITERATURHINWEIS

- Cancer Research Campaign Factsheet No. 1, 1994.
- Cancer Facts and Figures**, American Cancer Society, 1996.
- Thrasher J., Crawford E.: Current Management of Invasive Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. **The Journal of Urology** 149:957-972, 1993.
- Murphy W.: Current Status of Urinary Cytology in the Evaluation of Bladder Neoplasms. **Human Pathology** 21:886-896, 1990.
- Umiker W.: Accuracy of Cytologic Diagnosis of Cancer of the Urinary Tract. **Symposium on Diagnostic Accuracy of Cytologic Technics** 8:186-193,1964.
- Badalament R.A., Hermansen D.K., Kimmel M., Gay H., Herr H.W., Fair W.R., Whitmore W.F., Jr., Melamed M.R.: The Sensitivity of Bladder Wash Flow Cytometry, Bladder Wash Cytology, and Voided Cytology in the Detection of Bladder Carcinoma. **Cancer** 60:1423- 1427, 1987.
- Sarosdy M.F., Hudson M.A., et al: Improved Detection of Recurrent Bladder Cancer Using the Bard BTA *stat* Test. **Urology** 50, 349- 353, 1997.
- Raitanen M.P., Marttila T., et al: The Bard BTA *stat* Test in Monitoring Bladder Cancer. **Journal of Urology** 159 (No. 5): 244, 1998.
- Leyh H., Treiber U.: European Multicenter Trial Compares the BTA *stat* Test to Urine Cytology in Patients Suspected of Having Bladder Cancer. **European Urology** 33 (Supplement 1): 140, 1998.
- Corey M., Kinders R., et al: Factor H Related Proteins Are Upregulated In Bladder Cancer. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 39: 263, 1998.
- Kinders R., Jones T., et al: Complement Factor H or a Related Protein Is a Marker for Transitional Cell Cancer of the Bladder. **Clinical Cancer Research** 4: 2511-2520, 1998.
- Austyn J. M., Wood K. J.: **Principles of Cellular and Molecular Immunology**. Oxford University Press p. 522-554, 1993.

BTA *stat* TEST

Test Kit No. HI-308-37050601 (10 Tests)

Test Kit No. HI-308-37050602 (5 Tests)

Test rapido per la rilevazione qualitativa dell'antigene del tumore vescicale nell'urina umana

Prodotto negli USA
Etichette Internazionali solo per esportazione.
Per l'uso professionale solo.

FINALITÀ D'USO

Il test BTA *stat* è un test diagnostico in vitro indicato per la rilevazione qualitativa dell'antigene del tumore vescicale nell'urina umana. Il test costituisce un presidio medico per la diagnosi ed il monitoraggio di pazienti affetti da tumore della vescica.

INTRODUZIONE E DESCRIZIONE DEL TEST

Il tumore della vescica

In Europa il tumore della vescica è al quinto posto tra le forme tumorali più comuni in pazienti di sesso maschile e all'undicesimo in pazienti di sesso femminile.¹ L'incidenza totale è di circa 19 casi su 100.000. In America la situazione è molto simile a quella europea: qui il tumore della vescica rappresenta la quarta forma tumorale più diffusa tra gli uomini, e la nona tra le donne.² Il 75-85% circa di tali pazienti presenta un carcinoma a cellule transizionali (TCC) limitato alla mucosa superficiale della vescica.³ Il rischio di recidiva in tali pazienti è del 75%. I pazienti con precedenti diagnosi di tumore della vescica vengono sottoposti a controlli per recidiva a scadenze regolari tramite citologia urinaria e cistoscopia. Entrambi i metodi presentano dei limiti.

La cistoscopia è considerata il metodo diagnostico standard per sensibilità e specificità quando non è disponibile una biopsia. È un metodo invasivo, costoso e che comporta disagi per il paziente; è inoltre limitato alla diagnosi dei soli tumori che possono essere visualizzati.⁴

Nel caso della **citologia del sedimento urinario** (VUC), o esame del sedimento urinario per la rilevazione di cellule tumorali, diversi sono i fattori che contribuiscono all'ottenimento di risultati non ottimali. Occorre circa un anno perché le cellule uroteliali possano duplicarsi: il numero di cellule disponibili per il test sarà quindi molto basso in qualsiasi campione. Le cellule esfoliate vengono immesse in un ambiente ostile ad alta acidità e bassa osmolalità che può impedire il rilevamento di particolarità diagnostiche essenziali. Le procedure standard per la raccolta, la conservazione, la manipolazione e l'interpretazione dei campioni non sono ancora universalmente accettate. La citologia di routine, intesa come strumento di monitoraggio, presenta una sensibilità variabile a seconda dello stadio del tumore e del grado di malignità, con una sensibilità minore rilevata durante gli stadi iniziali.^{5,6} Inoltre i risultati qualitativamente migliori si ottengono tramite l'esame di campioni raccolti seguendo precise procedure di sedimentazione.⁷

Un test delle urine rapido e semplice, da eseguire nel centro di cura o in laboratorio, apporterebbe notevoli miglioramenti alla diagnosi ed al monitoraggio dei pazienti affetti da tumore vescicale. Studi recenti hanno dimostrato che il Test BTA *stat* si è rivelato estremamente utile.^{8,9} Il BTA *stat*, un prodotto per l'analisi qualitativa dell'antigene del tumore vescicale nell'urina, è un test monofase basato sugli anticorpi che può essere eseguito in soli 5 minuti e non richiede alcun pretrattamento del campione urinario.

L'antigene del tumore vescicale

Gli anticorpi monoclonali usati nel test BTA *stat* sono stati ottenuti da urina di pazienti affetti da tumore della vescica, risultati positivi all'esame istologico. L'antigene del tumore della vescica è stato identificato come una proteina correlata al fattore H del complemento umano (human complement factor H-related protein, hCFHRp), simile per composizione struttura e funzione al fattore H del complemento umano (human complement factor H, hCFH).^{10,11} Il hCFH è anche riconosciuto dagli anticorpi monoclonali usati nel test BTA *stat*. Si è dimostrato che la hCFHRp è sintetizzata da diverse linee cellulari di tumore della vescica in coltura cellulare, ma non dalle linee cellulari epiteliali normali.^{10,11}

Il hCFH gioca un ruolo inibitorio fondamentale nel controllo della via alternativa del complemento che permette la lisi delle cellule riconosciute come estranee all'ospite. Per interazione con il fattore del complemento C3b, il hCFH serve per inibire la formazione di un complesso di attacco alla membrana, prevenendo così la lisi cellulare.¹² In vitro, l'antigene del tumore della vescica interrompe la cascata del complemento e protegge le cellule dalla lisi ad opera del complemento. La sintesi dell'antigene del tumore della vescica può conferire un vantaggio selettivo per la crescita alle cellule tumorali in vivo permettendo alle cellule di sfuggire al sistema immunitario dell'ospite.

PRINCIPIO DI BASE DELLA PROCEDURA

Il test rapido BTA *stat* è un test immunocromatografico che utilizza anticorpi monoclonali per rilevare specificamente la presenza dell'antigene del tumore vescicale nell'urina. L'urina del paziente viene collocata nell'apposito pozzetto e fatta reagire con un coniugato anticorpo-oro colloidale. Se l'antigene è presente nel campione di urina, si formerà un complesso antigene-coniugato. Il prodotto di reazione filtra attraverso la membrana, sulla cui superficie sono presenti zone con anticorpi immobilizzati. Nella zona della finestra Paziente (P) del dispositivo i complessi antigene-coniugato vengono catturati da un secondo anticorpo, e formano così una linea visibile. In assenza di antigene nell'urina del paziente, nella finestra Paziente (P) non comparirà alcuna linea. La finestra di controllo (✓) contiene un reattivo immobilizzato che catturerà il coniugato indipendentemente dal fatto che l'antigene sia o meno presente, in modo che appaia comunque una linea. Tale controllo procedurale garantisce all'operatore il perfetto funzionamento dei singoli dispositivi.

CONTROINDICAZIONI

- Non usare dopo la data di scadenza indicata.
- Non riutilizzare dispositivi del test monouso. Utilizzarli una volta e poi gettarli via.
- Non usare se la busta è danneggiata o aperta.
- Non toccare la membrana posta nelle finestrelle.

AVVERTENZE

- Per uso diagnostico in vitro.

PRECAUZIONI

- Per evitare la contaminazione incrociata dei campioni usare un nuovo contagocce (fornito insieme ad ogni dispositivo) per ciascun campione di ciascun paziente.
- Trattare i campioni di urina e i dispositivi come materiale potenzialmente infettivo.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

- Conservare il Kit per Test BTA *stat* ad una temperatura fra 2 e 30 °C. A tali temperature il materiale del kit rimane stabile fino alla data di scadenza stampata sulla scatola.
- Non congelare il materiale contenuto nel Kit per Test BTA *stat*.

RACCOLTA, CONSERVAZIONE E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Il Test BTA *stat* si esegue con urina evacuata o con urina proveniente da paziente cateterizzati. Non utilizzare né campioni risultanti dal barbotage della vescica, né siero, plasma o sangue intero. L'urina deve essere raccolta senza l'aggiunta di conservanti o fissativi in un recipiente per urine sterile e fornito dell'etichetta appropriata. Se l'urina deve essere utilizzata per ulteriori test, prelevare dal campione la quantità necessaria per l'esecuzione del Test BTA *stat* (minimo 2 mL) per evitare contaminazioni. Miscelare l'urina prima di eseguire il test. Dopo essere stati raccolti, i campioni di urina possono essere conservati a temperatura ambiente per 48 ore. Se non si esegue il test sui campioni entro tale intervallo, refrigerare ad una temperatura di 2-8 °C per un massimo di 7 giorni. Se non si esegue il test sul campione refrigerato entro tale intervallo, conservare ad una temperatura di -20 °C o inferiore fino al momento dell'esecuzione del test. I campioni congelati possono essere conservati senza limiti di tempo. Evitare di congelare e scongelare ripetutamente.

- Non usare recipienti in carta o polistirolo per la raccolta o la conservazione dei campioni di urina.
- Gli effetti della radioterapia o della chemioterapia sistemica sul Test BTA *stat* non sono conosciuti.
- I pazienti cui vengono somministrati farmaci per via intravesicale quali BCG, mitomicina C, thiotepa, propiramina (in via di sperimentazione) o interferone (in via di sperimentazione) possono essere sottoposti al test a discrezione del medico curante.
- Gli effetti dei farmaci sperimentali sul Test BTA *stat* non sono noti.
- Alcuni pazienti affetti da patologie renali benigne (quali calcoli o nefrite) o cancro del rene possono risultare positivi al Test BTA *stat*.
- In caso di traumi alla vescica o alle vie urinarie dovuti ad interventi chirurgici, biopsie ecc. il medico deve attendere un periodo di tempo ampiamente sufficiente a permettere il recupero dal trauma prima di procedere all'esecuzione del test.

INTERPRETACIÓN ANALÍTICA

EFFECTO DE GANCHO A DOSIS ALTAS

Se llevaron a cabo ensayos sobre el efecto de gancho a dosis altas (prozona) para determinar si el ensayo *BTA stat* estaba libre de interferencia en altas concentraciones de muestras positivas del paciente. Los resultados demostraron que no existía efecto de prozona hasta los 12400 U/mL de antígeno de tumor de vejiga en la muestra de orina del paciente, que fue la concentración más alta disponible para analizar.

REPRODUCIBILIDAD

Para los estudios de reproducibilidad entre ensayos se utilizaron dos lotes del ensayo *BTA stat*, y para la reproducibilidad lote a lote, tres lotes. Se ensayaron 10 replicados de 4 muestras diarias de valor desconocido durante 5 días, usando a tres personas independientes para la lectura del resultado. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla IV, abajo.

Tabla IV. REPRODUCIBILIDAD DEL TEST BTA stat

DÍA A DÍA (ENTRE ENSAYOS)			Lote: Dev 3		Lote: Dev 4				
Muestra	Resultado Esperado	N	# Positivo	# Negativo	# Positivo	# Negativo			
A	N	50*	0	50	0	50			
C	P	50	50	0	50	0			
E	P	50	50	0	50	0			
F	P	50	50	0	50	0			
LOTE A LOTE			Lote: Dev 3		Lote: Dev 4		Lote: Pilot 1		
Muestra	Resultado Esperado	N	# Positivo	# Negativo	# Positivo	# Negativo	# Positivo	# Negativo	
A	N	50*	0	50	0	50	0	50	
C	P	50	50	0	50	0	49	1	
E	P	50	50	0	50	0	49	1	
F	P	50	50	0	50	0	50	0	

*10 por día, 5 días

La muestra C contiene una cantidad de antígeno de tumor de vejiga cercana al límite de detección del ensayo *BTA stat*.

LÍMITE DE DETECCIÓN

El límite de detección se estableció en 22,4 U/mL.

SUSTANCIAS INTERFERENTES

Se analizaron reservorios de orina normal y positiva para carcinomas de células de transición que contenían las sustancias enumeradas a continuación, empleando el ensayo *BTA stat*. Dichas sustancias no mostraron interferencia en cuanto al ensayo *BTA stat* a los niveles indicados.

SUSTANCIA	NIVEL MÁS ALTO PROBADO SIN INTERFERENCIA	NIVEL AL QUE LA SUSTANCIA INTERFIRIÓ
Posibles constituyentes de la orina		
Hemoglobina	100 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM*
Leucocitos	10 ⁶ céls/mL	Ninguna interferencia al NPM
Hematies	10 ⁸ céls/mL	Ninguna interferencia al NPM
Albúmina	1 g/dL	Ninguna interferencia al NPM
Bilirrubina (sin conjugar)	0,4 mg/dL	0,8 mg/dL
IgG	10 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Ácido úrico	250 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Ácido ascórbico	5 g/dL	Ninguna interferencia al NPM
Agentes terapéuticos		
Ampicilina	600 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Doxorrubicina-HCl	10 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Mitomicina C	10 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Nitrofurantoína	50 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Fenazopiridina-HCl	80 mg/dL	100 mg/dL
Tiotepa	10 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Trimetoprima	50 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Bacilos Calmette Guerin	20 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Finasterida	2,5 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
Flutamida	100 mg/dL	Ninguna interferencia al NPM
loversol, 74% (agente de contraste para formación de imágenes)	1%	5%
Urised	17,5 mg/dL	35 mg/dL

*NPM = Nivel máximo probado

REFERENCIAS

- Cancer Research Campaign Factsheet No. 1, 1994.
- Cancer Facts and Figures**, American Cancer Society, 1996.
- Thrasher J., Crawford E.: Current Management of Invasive Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. **The Journal of Urology** 149:957-972, 1993.
- Murphy W.: Current Status of Urinary Cytology in the Evaluation of Bladder Neoplasms. **Human Pathology** 21:886-896, 1990.
- Umiker W.: Accuracy of Cytologic Diagnosis of Cancer of the Urinary Tract. **Symposium on Diagnostic Accuracy of Cytologic Technics** 8:186-193,1964.
- Badalament R.A., Hermansen D.K., Kimmel M., Gay H., Herr H.W., Fair W.R., Whitmore W.F.,Jr., Melamed M.R.: The Sensitivity of Bladder Wash Flow Cytometry, Bladder Wash Cytology, and Voided Cytology in the Detection of Bladder Carcinoma. **Cancer** 60:1423- 1427, 1987.
- Sarosdy M.F., Hudson M.A., et al: Improved Detection of Recurrent Bladder Cancer Using the Bard *BTA stat* Test. **Urology** 50, 349- 353, 1997.
- Raitanen M.P., Marttila T., et al: The Bard *BTA stat* Test in Monitoring Bladder Cancer. **Journal of Urology** 159 (No. 5): 244, 1998.
- Leyh H., Treiber U.: European Multicenter Trial Compares the *BTA stat* Test to Urine Cytology in Patients Suspected of Having Bladder Cancer. **Europeen Urology** 33 (Supplement 1): 140, 1998.
- Corey M., Kinders R., et al: Factor H Related Proteins Are Upregulated In Bladder Cancer. **Proceedings of the American Association for Cancer Research** 39: 263, 1998.
- Kinders R., Jones T., et al: Complement Factor H or a Related Protein Is a Marker for Transitional Cell Cancer of the Bladder. **Clinical Cancer Research** 4: 2511-2520, 1998.
- Austyn J. M., Wood K. J.: **Principles of Cellular and Molecular Immunology**. Oxford University Press p. 522-554, 1993.

BTA stat®

Test Kit No. HI-308-37050601 (10 Tests)

Test Kit No. HI-308-37050602 (5 Tests)

Fabricado en Los EE.UU.

Etiquetas Internacionales

Sólo Para Exportación.

Para el uso profesional sólo.

Un ensayo rápido para la detección cualitativa del antígeno de tumor de vejiga en la orina humana

USO INDICADO

El ensayo *BTA stat* es un ensayo diagnóstico *in vitro* indicado para la detección cualitativa del antígeno de tumor de vejiga en la orina humana. Este ensayo tiene como fin ayudar en el diagnóstico y control de los pacientes con cáncer de vejiga.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DEL ENSAYO

Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga es la quinta modalidad más común de cáncer entre hombres y la undécima más común entre mujeres de Europa. La incidencia general es de aproximadamente 19 por 100.000. Al igual que la prevalencia en Europa, el cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar entre hombres y el noveno lugar entre mujeres de Estados Unidos.² Aproximadamente entre un 75 y un 85% de estos pacientes exhiben carcinomas de células de transición (TCC) limitados a la mucosa superficial de la vejiga.³ El riesgo de recidiva en dichos pacientes es de un 75%. A los pacientes con un diagnóstico previo de cáncer de vejiga se les ha hecho un seguimiento rutinario de recidiva mediante citología de la orina y citoscopia. Ambos métodos tienen sus limitaciones.

La **citoscopia** está considerada el sistema estándar de diagnóstico en cuanto a sensibilidad y especificidad cuando no se obtiene una biopsia. Este método es un procedimiento invasivo asociado con incomodidad y gastos para el paciente, a la vez que está limitado a aquellos tumores que pueden ser visualizados.⁴

La **citología de orina de micción (COM)**, o el estudio de sedimento urinario de células cancerosas, cuenta con varios factores que contribuyen a resultados subóptimos. Las células de la superficie urotelial requieren alrededor de un año para reproducirse, por lo tanto existen muy pocas de ellas presentes en cualquier muestra particular.⁴ Las células exfoliadas entran en un ambiente hostil de alta acidez y baja osmolaridad que puede oscurecer las características diagnósticas importantes. Las normas para la recogida, conservación, procesado e interpretación no han sido ampliamente aceptadas. La citología de rutina, como sistema de control, muestra sensibilidad variable dependiendo de la etapa y grado del tumor, informándose de la más baja sensibilidad durante las etapas tempranas de la enfermedad.^{5,6} Además, los resultados de mejor calidad se obtienen partiendo del examen de las muestras recogidas bajo procedimientos específicos.⁷

El diagnóstico y control de los pacientes con cáncer de vejiga podrían mejorar con un ensayo de orina rápido y simple que pudiera realizarse en el lugar de tratamiento o en el laboratorio. Los estudios recientes han demostrado que del ensayo *BTA stat* puede resultar extremadamente útil en este aspecto.⁷⁻⁹ El ensayo *BTA stat*, que detecta cualitativamente el antígeno de tumor de vejiga en la orina, es un ensayo de un solo paso basado en anticuerpos, que se puede realizar en sólo 5 minutos, sin necesidad de manipulación previa de la muestra de orina.

Antígeno de Tumor de Vejiga

Los anticuerpos monoclonales usados en el ensayo *BTA stat* se generaron contra los componentes de la orina de pacientes con cáncer de vejiga que fueron positivos en la histología. El tumor de antígeno de vejiga fue indentificado como el factor de complemento humano H-relacionado con proteína (hCFHrp) similar en composición, estructura y función al factor de complemento humano H (hCFH).^{10,11} El hCFH es también reconocido por los anticuerpos monoclonales usados en el ensayo *BTA stat*. En cultivos celulares se demostró que el hCFHrp fue producido por varias líneas celulares de cáncer de vejiga humano pero no por las líneas celulares epiteliales normales.^{10,11}

El hCFH juega un papel inhibitorio clave en el control de la trayectoria alternativa del complemento que funciona para lisar células reconocidas como extrañas al hospedador. Por interacción con el factor de complemento C3b, el hCFH sirve para inhibir la formación de un complejo de ataque de membrana, evitando por ello la lisis celular.¹² En vitro, el antígeno tumoral de vejiga interrumpe la cascada del complemento y protege a las células de la lisis por el complemento. La producción de antígeno de tumor de vejiga puede conferir una ventaja de crecimiento selectivo a las células cancerígenas en vivo permitiendo a las células evadir el sistema inmunitario del hospedador.

FUNDAMENTOS DEL PROCEDIMIENTO

El ensayo rápido *BTA stat* de detección del antígeno de tumor de vejiga es un ensayo inmunocromatográfico que utiliza anticuerpos monoclonales para detectar específicamente la presencia del antígeno de tumor de vejiga en la orina. La orina del paciente se añade al pocillo de muestra y se permite que reaccione con un anticuerpo conjugado con oro coloidal. Si el antígeno está presente en la muestra, se forma un complejo de antígeno y conjugado. La mezcla de reacción fluye atravesando la membrana que contiene zonas de anticuerpos inmovilizados. En la zona del paciente (P), los complejos de antígeno y conjugado son atrapados por un segundo anticuerpo, formando una línea visible. En la ausencia del antígeno en la orina del paciente, no se formará ninguna línea visible. La zona de control (✓) contiene una sustancia reactiva, inmovilizada que atrapará el conjugado independientemente de la presencia o de la ausencia del antígeno, produciendo así siempre una línea. Este control del procedimiento asegurará al operador que cada dispositivo funciona correctamente.

CONTRAINDICACIONES

- No usar después de la fecha de caducidad de la etiqueta.
- No volver a usar los dispositivos desechables del ensayo. Deséchelos después de un solo uso.
- No usar si la bolsa está dañada o abierta.
- No tocar la membrana ubicada dentro de las ventanas.

ADVERTENCIAS

- Usar para diagnóstico *in vitro*.

PRECAUCIONES

- Para evitar la contaminación cruzada de las muestras, usar un cuentagotas nuevo (provisto con cada dispositivo) para la orina de cada paciente.
- Trate las muestras de orina y los dispositivos usados como si fuesen potencialmente infecciosos.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

- Almacene el Kit del Ensayo *BTA stat* a una temperatura entre 2 y 30° C. El kit es estable cuando se almacena a estas temperaturas hasta la fecha de caducidad impresa en la etiqueta de la caja.
- No congele el Kit del Ensayo *BTA stat*.

RECOGIDA, ALMACENAMIENTO Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA

Para el ensayo *BTA stat* se requiere orina de micción u obtenida por sondaje. No debería emplearse muestras obtenidas por bombeo de vejiga, suero, plasma o sangre entera. La orina debería ser recogida sin conservantes ni fijadores en un recipiente para orina limpio y etiquetado adecuadamente. Si se va a utilizar la orina para otros ensayos, separe una alícuota de la muestra (un mínimo de 2 mL) para este ensayo a fin de evitar contaminación. Homogenice la orina antes de hacer el ensayo. Las muestras de orina pueden ser almacenadas a temperatura ambiente hasta unas 48 horas después de la recogida. Si no se le realiza el ensayo a la muestra de orina durante las 48 horas, ésta debería refrigerarse a una temperatura de 2 a 8° C hasta un período de 7 días. Si la muestra refrigerada no es analizada durante esos 7 días, debería ser almacenada a una temperatura de -20° C o inferior hasta que sea analizada. Las muestras congeladas pueden almacenarse indefinidamente. Evite la congelación y descongelación repetidas.

- No use recipientes de papel o de espuma plástica para la recogida o almacenamiento de la muestra de orina.
- Se desconoce el efecto que la terapia radioactiva o la quimioterapia sistémica provocan sobre el ensayo *BTA stat*.
- A los pacientes que están recibiendo agentes intravesiculares, tales como BCG (bacilo Calmette–Guerin), mitomicina C, tiotepa, bropiramina (de investigación) o interferón (de investigación), se les debería hacer el test criterio facultativo.
- Se desconocen los efectos que los medicamentos experimentales surten sobre el ensayo *BTA stat*.
- Algunos pacientes con enfermedad renal benigna (tales como cálculos y nefritis) o cáncer de riñón pueden dar un resultado positivo en el ensayo *BTA stat*.
- Antes de utilizar el ensayo en caso de trauma a la vejiga o tracto urinario como consecuencia de una operación quirúrgica, biopsia, etc., el médico deberá permitir que pase suficiente tiempo para que el paciente se recupere de dicho trauma.

CONTENIDO DEL KIT

Componentes del Kit del Test BTA *stat* (Ref. HI-308-37050601 / Ref. HI-308-37050602):

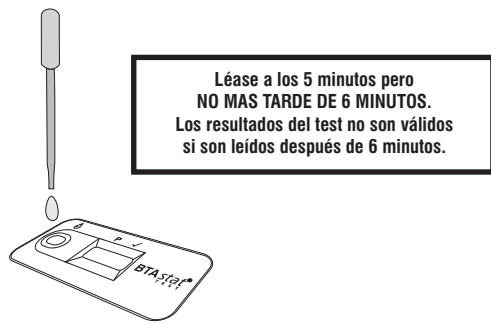
- 10 Paquetes en papel de aluminio (HI-308-370-50601)/5 Paquetes en papel de aluminio (HI-308-37050602).
- Cada paquete contiene
 - 1 Dispositivo BTA *stat*. Cada dispositivo incluye una membrana con anticuerpo de captura y un segundo anticuerpo conjugado en una matriz de proteína que contiene azida de sodio.
 - 1 Cuentagotas desechable
 - 1 Bolsa desechable con desecante
- 1 Folleto informativo

MATERIALES REQUERIDOS PERO NO SUMINISTRADOS

- Cronómetro
- Recipiente para la recogida de orina

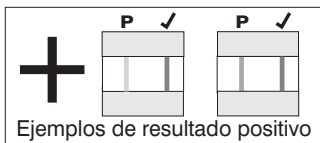
PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO DEL PACIENTE

- Permita que tanto los materiales del test como la muestra de orina del paciente alcancen la temperatura ambiente. Agite con suavidad la muestra de orina del paciente.
- Saque del paquete de papel aluminio el dispositivo del test y el cuentagotas. Tire a la basura la pequeña bolsa que contiene el desecante. Coloque el dispositivo sobre una superficie plana, limpia y bien iluminada y rellene la etiqueta con los datos de identificación del paciente.
- Programe el cronómetro. Llene la cuentagotas incluido, con la muestra de orina del paciente, y tal como se indica, mantenga el cuentagotas derecho en posición vertical sobre el pocillo para la muestra.
- Haga que caigan en el pocillo 3 gotas **COMPLETAS** (sin burbujas de aire). Ponga en marcha el cronómetro. Tire el cuentagotas a la basura.
- Cuando el cronómetro llegue a los 5 minutos, **lea los resultados en el tiempo de un minuto**. Lea los resultados tal y como se muestran en "Interpretación de los resultados."

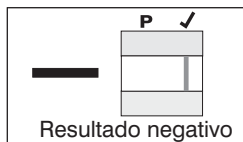


INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

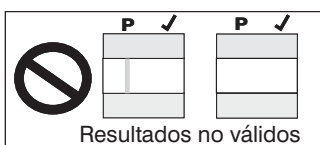
Resultado Positivo: Observe cuidadosamente la ventana Paciente (P). **Cualquier** línea de color rosa o marrón rojizo, **SIN IMPORTAR LO TENUE QUE ESTÉ**, al aparecer en la ventana Paciente (P) indica un resultado positivo.



Resultado Negativo: Observe cuidadosamente la ventana Paciente (P). Si la ventana Paciente (P) no muestra una línea de color, esto indica un resultado negativo.



Resultado Inválido del test: Si en la ventana Control (✓) no aparece ninguna línea, el test no se da como válido y debe repetirse usando un nuevo dispositivo. El motivo más común por el cual se obtienen resultados inválidos se debe a no haber añadido exactamente 3 GOTAS COMPLETAS.



CONTROL DE CALIDAD

Las buenas prácticas de laboratorio aconsejan el uso de controles adecuados.

LIMITACIONES

El resultado del ensayo BTA *stat* no debería ser interpretado como evidencia absoluta de la presencia o ausencia de células cancerosas de tumor de vejiga (TCC). Se han observado niveles elevados de antígeno de tumor de vejiga en pacientes con cálculos renales, nefritis, cáncer de riñón y trauma reciente en la vejiga o en el tracto urinario.

El resultado del ensayo BTA *stat* debería ser usado solamente junto con la información disponible de la evaluación clínica del paciente y otros procedimientos de diagnóstico.

INTERPRETACIÓN CLINICA

ESPECIFICIDAD CLINICA

La especificidad del ensayo BTA *stat* se estudió usando muestras de orina de 555 pacientes sin cáncer de vejiga. Las muestras fueron recogidas de puntos geográficos diversos y se mantuvieron congeladas hasta la fecha de su análisis. El promedio de la edad oscilaba entre los 55 años y el 48% de éstos eran varones. La población normal sana constaba de fumadores y de no fumadores. Las enfermedades no genitourinarias incluían diabetes, artritis, lupus y otras enfermedades degenerativas del colágeno y las patologías malignas incluían tipos mamarios, pulmonares, carcinomas gastrointestinales, leucemia y linfomas. La categoría de cánceres genitourinarios no de vejiga incluía cáncer de próstata, de riñón, endometrial, de ovario y otros carcinomas GU. La categoría de enfermedad genitourinaria incluía pacientes con prostatitis, uretritis, cálculos y enfermedades de riñón, infecciones del tracto urinario, incontinencia, enfermedades de transmisión sexual y otros trastornos.

Los resultados indicaron que en personas sanas y aquellas sin enfermedades genitourinarias ni patologías malignas, la tasa de resultados negativos del ensayo BTA *stat* era del 95% y 93% respectivamente. Los resultados positivos del ensayo BTA *stat* pueden ocurrir en pacientes con enfermedad renal tal como cálculos y nefritis y en pacientes con cáncer de riñón (incluyendo CCT del tracto superior).

La especificidad del ensayo BTA *stat* en 107 pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga pero sin evidencia de la enfermedad fue de un 70%.

Los resultados esperados pueden variar según la población de pacientes sometida al ensayo.

Tabla 1. RESULTADOS DE ESPECIFICIDAD DEL ENSAYO BTA *stat*

TIPO DE PACIENTE	NÚMERO DE INDIVIDUOS	TEST NEGATIVO (%)
Individuos sanos	167	95
Enfermedades y cáncer no genitourinarios	105	93
Enfermedades no genitourinarias	52	98
Cáncer no genitourinario	53	89
Enfermedades genitourinarias	152	72
Hiperplasia benigna de la próstata	26	88
Enfermedad renal benigna	32	50
Demás enfermedades genitourinarias	94	76
Cáncer genitourinario	77	73
Cáncer de próstata	45	78
Cáncer de riñón	7	29
Otros tipos de cáncer	25	76
Trauma Genitourinario	54	33

SENSIBILIDAD CLINICA

Los resultados de sensibilidad del ensayo BTA *stat* fueron determinados usando muestras de orina de 220 pacientes con tumores de vejiga corroborados mediante biopsia. Las muestras fueron recogidas de diversos puntos geográficos y almacenadas congeladas hasta la fecha del ensayo. El promedio de edad era de 68 años y un 79% eran varones. Los resultados se presentan a continuación según estadio y grado del tumor.

Tabla II. SENSIBILIDAD DEL ENSAYO BTA *stat* SEGÚN ESTADIO Y GRADO *

ESTADIO	N	% DE SENSIBILIDAD
Ta	111	51
T1	38	90
≥T2	50	88
Tis	18	61
GRADO	N	% DE SENSIBILIDAD
1	57	42
2	56	66
3	95	83

* 3 pacientes sin determinación de estadio y 12 sin determinación de grado.

A un subconjunto de los pacientes estudiados (131) también se efectuó una citología de orina de micción (COM), realizada con las mismas muestras a las del ensayo BTA *stat*. El ensayo BTA *stat* demostró ser más sensible que la COM en todas las categorías, excepto para los Tis.

Tabla III. SENSIBILIDADES DEL ENSAYO BTA *stat* y COM

ESTADIO	N	% DE SENSIBILIDAD DEL BTA <i>stat</i>	% DE SENSIBILIDAD DEL COM	% DE SENSIBILIDAD DEL BTA <i>stat</i> + COM
Ta	73	45	7	49
T1	27	85	41	85
≥T2	16	75	38	81
Tis	15	53	60	80