

Молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря в клинической практике

Molecular-genetic markers of bladder cancer in clinical practice

A. V. Sivkov, D. A. Roschin,
D. V. Perepechin, L. M. Nikonova,
M. O. Polozhentseva

Bladder cancer is one of the main problems of modern urology. Currently ultrasound of the bladder and cystoscopy are the primary methods for diagnosing bladder cancer. The "ideal" method for laboratory diagnosis of bladder cancer should have high sensitivity and specificity, should be easily reproducible, inexpensive, be suitable for primary diagnosis, screening and follow-up of patients, for timely detection of recurrence. Urine cytology does not possess these properties. In clinical practice, diagnostic systems have used UBC, BTA, NMP-22, CYFRA 21-1, and a number of others. Present publication deals with issues of sensitivity, specificity of the known test systems, the analysis of comparative studies. Each method has relative advantages and disadvantages. Influence on the results of the study features of the method was shown for storage and processing of the biologic material, the histological structure of the tumor, presence of chronic urothelium-associated inflammation, urolithiasis, recently produced surgery on the urinary tract. Yet there is no marker that could become an alternative to cytology, despite the fact that the isolated usage of cytological methods is non-informative. Presumably the use of a palette of markers in combination with imaging techniques will enhance the diagnostic capabilities, but it is currently not clear which elements should be present in such palette. Efforts are required from many specialists (oncologists, urologists, pathologists, genetics specialists, molecular biologists) to create the most advanced diagnostic system for the bladder cancer.

А.В. Сивков, Д.А. Рошчин, Д.В. Перепечин, Л.М. Никонова,
М.О. Положенцева

ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

Рак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии. В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации РМП занимает 13 место – на его долю приходится 2,7% больных. С 2000 по 2010 гг. отмечен значительный прирост заболеваемости: у мужчин – на 15,14%, у женщин – на 22,23%. Несмотря на агрессивный характер течения некоторых форм уротелиального рака и высокий процент местных и системных рецидивов (30-74%), в последние годы наблюдается положительная тенденция к смещению в структуре заболеваемости. Если в 2000 г. на долю больных I-II стадией приходилось 41,4%, то в 2010 г. уже – 61,3% случаев, что связано с улучшением диагностической техники и системы здравоохранения в целом [1].

При мышечно-неинвазивном РМП в большинстве случаев проводят органосохраняющее лечение: трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря, которую дополняют адьювантным лечением – внутривезикулярной химиотерапией, БЦЖ – терапией или фотодинамической терапией (ФДТ). Лишь при наличии неблагоприятных факторов прогноза (низкая дифференцировка опухоли, частые рецидивы, прогрессирование процесса и т.д.) ставят вопрос о радикальной цистэктомии [2, 3, 4].

Эффективность лечения РМП зависит от многих факторов: ранней

диагностики опухоли, адекватности хирургического лечения, своевременной диагностики рецидивов. В последние годы большое внимание в процессе первичной диагностики и выявлении рецидивов заболевания уделяют лабораторной диагностике РМП и, в первую очередь, опухолевым маркерам.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ И МАРКЕРЫ РМП

Идеальный метод лабораторного исследования должен иметь высокую диагностическую точность, воспроизводимость, прогностическую ценность, быть недорогим, простым в исполнении, подходить для раннего выявления опухоли [5]. Основными задачами лабораторной диагностики РМП являются: применение метода для массового обследования населения, входящего в группу риска развития уротелиального рака, обследование пациентов с подозрением на наличие опухоли мочевого пузыря (гематурия, дизурия и прочее), сокращение частоты цистоскопий при динамическом наблюдении [6, 7, 8]. Требования к «идеальному» маркеру можно определить следующим образом: новая диагностическая система должна быть лучше, проще, быстрее и дешевле в сравнении с конкурентными методами.

Вследствие несовершенства существующего диагностического алгоритма и прогностической модели

вероятности прогрессирования РМП, не угасает волна интереса к внедрению новых малоинвазивных и лабораторных методик диагностики (иммуногистохимические, иммуноферментные и молекулярно-биологические методы). Данная тенденция в последние годы подкреплена новыми возможностями и технологиями исследования опухолевых маркеров на клеточном и молекулярно-генетическом уровнях [9, 10, 11].

В ряде работ, посвященных обобщению результатов крупных исследований по экспериментальному и клиническому применению биологических маркеров РМП, прослежены цепочки цитогенетических нарушений в клетке, показан уровень экспрессии онкогенов, генов опухолевой супрессии, факторов роста (FGF, FGFR, VEGF) [12, 13].

Наиболее изучены маркеры p53, Ki-67 & B в последующем внимание ученых было обращено на pRb, p21, mdm2. Развитие молекулярной биологии открывает новые возможности для первичной и уточняющей диагностики РМП, динамического наблюдения.

Существует несколько классификаций опухолевых маркеров. По

задачам исследования маркеры РМП подразделяют на используемые в первичной диагностике, а также для прогноза рецидива, прогрессии и метастазирования [14]. По типу исследуемого материала выделяют маркеры уринарные, сывороточные, тканевые. Исследование маркеров в моче имеет наибольший клинический интерес, т.к. данный подход неинвазивен и позволяет получить достаточное количество материала [15]. По мере понимания всего процесса «поломок» в системе функционирования опухолевой клетки, принципиально новый смысл приобрела классификация опухолевых маркеров по их биологической роли (табл. 1) [16, 17].

Данный обзор посвящен маркерам РМП, применяемым в клинической практике.

В настоящее время на рынке присутствуют несколько диагностических систем, применяемых при РМП. В клинической практике наиболее широкое распространение получили следующие тест-системы: антиген рака UBC, BTA, NMP-22, CYFRA 21-1, SCC, ImmunoCyt. Данные тест-системы доступны для использования в нашей стране.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЧИ

Цитологическое исследование мочи (ЦИМ) – стандарт лабораторной диагностики РМП, с которым сравнивают все остальные методики. Необходимо констатировать, что диагностическая значимость данного метода невелика. По сводным данным общая специфичность ЦИМ составляет 40-44%, чувствительность – 30-35%. Выявлена корреляция чувствительности и степени дифференцировки опухоли: G1 – 13-15%; G2-31-36%; G3 – 70-77%; Tis – 92-94%. Ограничения ЦИМ обусловлены малым количеством клеток в препарате, дегенеративными изменениями клеток, различиями терминологии и неоднозначностью интерпретации результатов [18, 19]. Для постановки диагноза необходим квалифицированный цитолог, подготовка которого занимает долгие годы. В связи с этим метод недостаточно применяют в амбулаторной практике и программах скрининга.

Ajit D. et al. доложили результаты применения цитологического исследования мочи у 951 больного РМП (1831 проб). В качестве верифицирующего метода использовали гистологическое исследование биоптатов слизистой мочевого пузыря. Получено 173 ложноотрицательных и 6 ложноположительных результатов. Общая чувствительность составила 82%, специфичность – 96%. Основная причина ложноотрицательных результатов была связана с высокой степенью дифференцировки опухоли, при которой чувствительность метода ниже. Ложноположительные результаты можно объяснить изменениями, связанными с хроническим воспалением уротелия. По мнению авторов ЦИМ, с учетом ограничений, может быть применен в диагностике рака мочевого пузыря [20].

Наглядно иллюстрировать недостаточную диагностическую точность ЦИМ можно на следующем примере. Lokeshwar V. et al. исследовали 690 пациентов с единичным эпизодом макрогематурии. Всем пациентам проводили уретроцистоскопию, УЗИ верхних мочевых путей, посев мочи, анализ крови и цитологическое исследование мочи. Результаты: общая

Таблица 1. Классификация маркеров РМП по биологической функции [18]

Группы маркеров	Название маркера
Опухолевые антигены	T138
Антигены групп крови	ABO, Льюис X
Онкогены и продукты их экспрессии	c-H-ras, c-мус, her-2/neu
Регуляторы клеточного цикла	p53, pRb, p21, mdm2, Ki-67
Маркеры пролиферации	Ki-67, PCNA (антиген ядра пролиферирующей клетки)
Маркеры ангиогенеза	FGF (фактор роста фибробластов), FGFR (эпидермальный фактор роста), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TSP1 (тромбоспондин-1), ангиостатин, IL-1, IL-12
Молекулы клеточной адгезии	E-кадерин, катенин, ICAM-1, VCAM-1, селектины, интегрины, десмосомы
Протеазы внеклеточного матрикса и базальной мембраны	ламинин P1, катепсин D, матриксная металлопротеаза
Маркеры апоптоза	Fas, sFas(L), bcl-2, bax

чувствительность ЦИМ – 40,2%, специфичность – 98,7%, положительная прогностическая ценность – 81,4%. Авторы указали, что с помощью ЦИМ не удалось выявить новообразования, которые не были бы диагностированы при рутинном обследовании. Стоимость одного исследования составила € 31,00 [21].

АНТИГЕН РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – UVC

UVC представляет собой растворимый фрагмент цитокератин 8 и 18 (промежуточных микрофиламентов эпителиальных клеток). При активной пролиферации и злокачественной трансформации клеток повышается экспрессия цитокератинов [22]. Дискриминационный уровень составляет 32 мкг/л. Повышение уровня маркера возникает при РМП, однако возможны ложноположительные результаты при бактериальных инфекциях мочевых путей, мочекаменной болезни, после проведения цистоскопии. Чувствительность метода составляет для первичных пациентов 60-78%, специфичность – 95%. Отмечена корреляция со стадией опухолевого процесса и пролиферативной активностью опухолевых клеток. Возможно использование данного маркера для мониторинга в послеоперационном периоде, т.к. при наличии рецидива, в том числе на доклинической стадии, в 70% случаев регистрируют повышение уровня UVC.

Объектом исследования является средняя порция утренней мочи. Забор пробы целесообразно проводить до лечения и не ранее 10 суток после инвазивных процедур [23].

По данным Todenhofer T. et al., проанализировавших результаты диагностики РМП у 177 пациентов, при дискриминационном уровне в 12,3 нг/мл, чувствительность метода составила 57,8%, а специфичность – 66,7% [24].

АНТИГЕН ВТА

ВТА – это одноцепочечный белок, ассоциированный с фактором H комплемента человека (hCFHrg), обладающий свойствами росткового фактора [25]. ВТА определяют в

моче, дискриминационный уровень – 14 Ед/мл. Методика забора материала аналогична UVC. Причины повышения данного маркера: РМП, мочевиная инфекция, мочекаменная болезнь, внутрипузырные инстилляци.

Отдельные исследования свидетельствуют о преимуществе данного теста по сравнению с цитологическим исследованием. По данным Raitanen M.P. et al. у 53,4% пациентов тест оказался позитивен при наличии подтвержденного при цистоскопии рецидива. При ЦИМ опухоль была выявлена лишь в 17,9% случаев. При отсутствии рецидива частота ложноположительных результатов достигала 7% [26].

Leuyl H. et al. исследовали 414 пациентов с мышечно-неинвазивным РМП. Чувствительность ВТА-теста составила 70%, специфичность – 90%. Ими же была установлена корреляция чувствительности теста со степенью дифференцировки опухоли: отмечен рост чувствительности с 17% при G1 до 64% – при G2 и до 92% – при G3 [27]. Чувствительность метода при рецидивах составила 67% [28]. Чувствительность метода также повышается и с увеличением стадии заболевания: примерно с 50% до 90%. Так, например, при стадии T_a чувствительность ВТА-теста была равна 53,8%, тогда как при T₁ – уже 76% [29].

БЕЛОК ЯДЕРНОГО МАТРИКСА NMP-22

Чувствительность диагностики РМП с использованием белка ядерного матрикса NMP-22 составляет не более 70%. Дискриминационный уровень – 10 Ед/мл. Вполне закономерно, что данный маркер не получил широкого распространения вследствие недостаточной диагностической ценности. Однако считают, что его диагностическая роль может оказаться более значимой при использовании в палитре маркеров РМП [30].

К преимуществам данного теста относят высокую отрицательную прогностическую ценность. Это свойство дает возможность у отобранных категорий больных рассматривать NMP-22, как компонент

комплекса неинвазивных методов, применяемых с целью увеличения интервалов между цистоскопиями. Материалом для исследования является утренняя порция мочи. На результаты исследования влияют инвазивные процедуры, проведенные на мочевых путях, поэтому забор материала следует проводить до проведения эндоскопических исследований [30].

CYFRA 21-1

CYFRA 21-1 – растворимый фрагмент цитокератина 19. Объектом исследования является сыворотка крови. Дискриминационный уровень составляет 2,8 нг/л. Наиболее изучен данный маркер при уточняющей диагностике рака легкого. В качестве средства мониторинга его использовали при РМП и плоскоклеточных опухолях различных локализаций (рак шейки матки, головы и шеи, прямой кишки, пищевода). Стоит отметить, что повышение уровня маркера может быть вызвано наличием цирроза печени, ХПН, туберкулеза, инфекции дыхательных путей. [31, 32, 33, 34]. Чувствительность при выявлении уротелиального рака составляет 41%, при плоскоклеточном раке – она выше и достигает 54% [35].

АНТИГЕН ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫХ РАКОВ SCC

При подозрении на плоскоклеточную форму РМП находит применение антиген плоскоклеточных раков SCC – гликопротеин семейства ингибиторов сывороточных протеаз (химотрипсина, катепсинов S, K, L, клеточной химазы). Дискриминационный уровень метода составляет 1,5 нг/мл, объект исследования – сыворотка крови. Учитывая, что плоскоклеточный рак – редкая гистологическая форма РМП, в настоящее время не представляется возможным в полной мере оценить диагностическую ценность данного маркера [36].

«IMMUNOCYT»

Тест «ImmunoCyt» основан на выявлении реакции иммунофлюорисценции с тремя моноклональными антителами. Данная методика

обладает высокой чувствительностью в отношении высокодифференцированных опухолей и мало подвержена влиянию сопутствующих воспалительных изменений мочевого выделительного тракта. В качестве материала используется выпущенная естественным образом моча. Чувствительность составляет 50-95%, а специфичность – 60-85% [37]. Авторы считают, что использование данного теста более предпочтительно при первичной диагностике, нежели, чем при динамическом наблюдении за больными, особенно со степенью дифференцировки опухоли G1.

FISH, «UROVISION»

Относительно широкое распространение получила методика детекции хромосомных перестроек с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Основу данного метода составляет реакция гибридизации между специфичным ДНК-зондом, представляющим нуклеотидную последовательность определенного размера, и комплементарным участком ДНК цитогенетического образца. ДНК-зонд связан с флуорохромами или гаптенем для дальнейшей визуализации антителами, несущими флуорохром. Материалом для исследования является утренняя порция мочи. Некоторую проблему представляет низкая сохранность клеточных элементов в моче. Один из вариантов решения этой проблемы – исследование мочи, собранной в более короткий интервал времени, хотя в этом случае количество клеточных элементов уменьшается.

Наиболее известным тестом этой группы является «UroVision», при котором проводят гибридизацию к центромерным участкам хромосом 3, 7, 17, 9p21. Чувствительность и специфичность метода достаточно высоки и составляют 70-100% и 66-93% соответственно. Данный тест имеет меньшую диагностическую ценность при высокодифференцированных опухолях. В спорных случаях при неубедительных данных цитологического исследования, «UroVision» является разумной альтернативой для подтверждения

диагностической гипотезы. Потенциально данный метод подходит для использования при диагностике рецидива опухоли на субклиническом этапе [38, 39].

FDP ТЕСТ

FDP тест (fibrin/fibrinogen degradation products) основан на определении уровня распада фибрина в моче с помощью реакции непрямой гемагглютинации или латекс-агглютинации. При разработке данного метода исходили из того, что процесс ангиогенеза в опухолях сопровождается увеличением проницаемости сосудов для белков плазмы и повышением содержания продуктов деградации фибриногена и фибрина в моче. Чувствительность исследования составляет 79%, специфичность – 86% [40, 41].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАРКЕРОВ РМП

Европейское общество урологов рассматривает диагностическую ценность каждой из предложенной тест-системы. По совокупности свойств наиболее предпочтительными считают «ImmunoCyt», NMP-22 и «UroVision». Представляют особый интерес результаты сравнительного анализа различных маркеров РМП [42].

Сравнению данных применения UBC и NMP22 посвящено исследование Mian C. et al., включившее 240 пациентов с подозрением на РМП. Верификация диагноза осуществлена при гистологическом исследовании материала, полученного при ТУР мочевого пузыря. Общая чувствительность теста NMP22 составила 55,5%, а UBC – 64,8%. Чувствительность NMP22 при стадии pTa была равна 51,7%, при pT1 – 46,1%, а при pT2 или выше – 70%. Чувствительность UBC при pTa составила 62,1%, при pT1 – 53,8%, а при pT2 – 80%. При гистологической дифференцировке G1-G3, стадиях pTa, pT1, pT2 чувствительность тестов варьировала: 50%, 50%, 68,7% для NMP22 и 66,6%, 60%, 68,7% для UBC. Специфичность составила 79% и 92% для NMP22 и UBC, соответ-

ственно. Таким образом, по данным авторов тест UBC превосходил NMP22 как по специфичности, так и по чувствительности, однако ни один из них не может заменить цистоскопию [43].

Jeong S. et al. проанализировали результаты исследования CYFRA 21-1, NMP22, UBC и FDP тестов у 250 пациентов. У 54 из них был выявлен РМП. Контрольную группу составили 196 пациентов с воспалительными заболеваниями мочевого тракта, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, гематурией неопухолевой этиологии. Уровень исследуемых маркеров достоверно был выше в исследуемой группе, чем в контрольной. Наиболее хорошие результаты отмечены при использовании CYFRA 21-1 и NMP 22 [44].

Ludecke G. et al. исследовали влияние интенсивности макрогематурии на уровень маркеров UBC, NMP22 и ВТА. В качестве материала исследования использовали свежую гепаринизированную кровь, титрованную в моче условно здоровых людей в различных концентрациях. Уровень UBC и NMP22 не повышался при различной интенсивности макрогематурии. ВТА-тест показал худшие результаты: зафиксированы ложноположительные результаты при наличии более 150 эритроцитов в поле зрения [45].

Babjuk M. et al. в 2008 году опубликовали результаты применения ЦИМ, маркеров ВТА и UBC при динамическом наблюдении за больными РМП. В исследование вошло 88 пациентов с первичной pTa-pT1 опухолью мочевого пузыря. Определение уровней вышеперечисленных маркеров проводили до выполнения первой ТУР мочевого пузыря и перед каждой последующей контрольной цистоскопией. Время наблюдения составило 16 месяцев, всего выполнено 313 цистоскопий. Чувствительность ЦИМ, ВТА и UBC составила 19,8%, 99% и 53,8%, а специфичность – 83,9%, 12,1% и 97,2% соответственно. Чувствительность обнаружения pTis вышеуказанными методами была равна 66,6%, 0% и 100%, соответственно. Высокая специфичность и чувствительность ЦИМ при выявлении pTis может

Таблица 2. Чувствительность и специфичность диагностических тестов РМП [адаптировано по 48, 49]

Название теста	Маркер	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Комментарий
ЦИМ	Цитологическое исследование мочи	40-44	30-35	Контроль
ВТА	Антиген, связанный с РМП	50-80	50-75	Снижается диагностическая ценность при наличии заболеваний мочевыводящих путей
NMP-22	Ядерный белок	50 - 90	70-85	Невысокая чувствительность при мышечно-неинвазивном раке (50%), при инвазивном РМП – 90%, высокая отрицательная прогностическая ценность
ImmunoCyt	Высокомолекулярные карцио-эмбриональные антигены и муцины	50-95	60-85	Высокая чувствительность при высокодифференцированной опухоли
FDP	Продукты деградации фибрина	78-91	75-90	—
UBC	Уровень цитокератинов 8 и 18	54	97	Невысокая чувствительность
CYFRA 21.1	Уровень цитокератина 19	73	41	Невысокая специфичность
СК 20	Уровень цитокератина 20	85	76	—
UroVision	Флюоресцентная гибридизация in situ	30-72	63-95	Дорогой и трудоемкий метод
ГК-ГИ	Уровень гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы	86	61	Невысокая специфичность
Survivin	Уровень сурвивина	82	90	Дорогой и трудоемкий процесс анализа
LeX	Уровень антигена Льюиса	75	85	—

быть основанием для рекомендации данного метода в качестве вспомогательного к цистоскопии. По мнению авторов, количественные ВТА и UBC тесты имеют низкую чувствительность при выявлении рецидива РМП [46].

Комбинация маркеров увеличивает диагностическую ценность по сравнению с использованием каждого маркера по отдельности. Todenhöfer T. et al. изучили результаты применения ЦИМ, FISH, ImmunoCyt и NMP22. Были проанализированы результаты диагностики 808 больных первичным и 505 рецидивным мышечно-неинвазивным РМП. Продемонстрирована высокая отрицательная прогностическая ценность комплексного применения данных маркеров, что потенциально делает возможным их использование в качестве дополнительного метода контроля между плановыми цистоскопиями [47].

В таблице 2 представлены обобщенные данные о специфичности и чувствительности различных маркеров РМП в сравнении с ЦИМ.

Кроме того, опухолевые маркеры могут быть успешно применены у больных группы риска РМП с низкой вероятностью рецидивов в комплексе с ультразвуковой диагностикой (УЗИ). В этом случае возможно уменьшение числа цистоскопий в ходе динамического наблюдения [50, 51].

Необходимо учитывать, что специфичность инициального УЗИ для диагностики РМП недостаточно высока. При выполнении прицельного исследования повышают чувствительность экспертного метода до 66,2% [52]. Чувствительность ультразвукового исследования на оборудовании экспертного типа достигает 86%, а специфичность 95% [53].

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные результаты свидетельствуют, что в настоящее время еще не существует маркера, способного стать альтернативой ЦИМ, несмотря на то, что изолированное использование цитологического метода недоста-

точно информативно. Необходимо констатировать, что «идеального» маркера РМП на сегодня не существует. Большинство известных маркеров демонстрируют разную чувствительность и специфичность в различных клинических ситуациях. Как было показано выше, их диагностическая ценность может существенно отличаться при первичной и рецидивной опухолях, зависеть от стадии и степени дифференцировки новообразования. Специалисты ожидают, что использование палитры маркеров в сочетании с методами визуализации позволит расширить диагностические возможности такой комбинации, однако в настоящий момент не ясно из каких элементов должна быть составлена такая палитра. Клинических материалов, доказательно свидетельствующих в пользу конкретных комбинаций, явно недостаточно. Остается неясным путь интеграции множества разработанных тест-систем в реальную клиническую практику. Также недостаточно изучена ценность существующих опухолевых маркеров в качестве инструмента скрининга РМП, так как клинический дебют уротелиальной опухоли подчас неспецифичен или протекает бессимптомно. Это в корне отличает ситуацию от случаев ранней диагностики рака предстательной железы, когда диагноз устанавливается после обследования по поводу повышения ПСА, обнаруженного при обследовании пациентов при отсутствии каких-либо симптомов.

Логично предположить, что новые опухолевые маркеры либо сочетания тестов должны быть рекомендованы к использованию среди лиц группы риска или пациентов с патогномичным симптомокомплексом. В практике проведения клинических исследований такой подход не является стандартным. Напротив, большая доля проводимых клинических исследований включает неспецифичные, искусственно сформированные когорты пациентов, где частота специфического поражения подчас достигает 50%. Однако опухолевый маркер, показавший высокую чувствительность и специфичность в ходе клинического исследования в подобных группах, может быть менее информативен в популяции.

Исследованию маркеров РМП посвящено несколько крупных исследований, которые были разнород-

ными по своей сути, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Исследования имели разные задачи, дизайн, контрольные точки, принцип отбора пациентов, изучали разные стадии РМП, степени дифференцировки опухоли, что усложняет проведение метаанализа. Возникла необходимость в особом подходе для упорядочивания эмпирического материала. В качестве подобного инструмента предложен опросник для классификации качества исследования (STAND), в основу которого положены Оксфордские критерии достоверности.

Большинство проведенных исследований имеют серьезные недостатки, ведь исследованные группы не упорядочены по половому, расовому, возрастному и другим признакам. Дополнительные сложности внесло соот-

несение степени дифференцировки опухоли по классификации ВОЗ от 1998 и 2004 г. Важным аспектом также является возможность воспроизведения результатов клинических исследований не на ограниченной группе лиц, а в реальной клинической практике. В целом ряде случаев, выводом из исследований были слова о необходимости дальнейшего накопления материала для выработки мнения об «идеальном» маркере РМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо констатировать, что в настоящее время основными, рутинными средствами первичной и уточняющей диагностики РМП, безусловно, остаются лучевые (УЗИ, МРТ) и эндоскопические (цистоскопия в белом свете, флюоресцентная

цистоскопия и др.) методы. Имеющиеся в настоящее время лабораторные методы диагностики недостаточно информативны. Каждый из рассмотренных в обзоре маркеров имеет серьезные ограничения, однако, возможно, их комплексное применение позволит в перспективе повысить диагностическую ценность. Улучшение диагностики РМП возможно за счет объединения усилий онкологов, урологов, морфологов, генетиков и молекулярных биологов.

Таким образом, как и многие специалисты до нас, мы считаем, что необходима либо разработка новых маркеров РМП, либо изучение результатов комплексного применения нескольких известных маркеров для повышения ценности лабораторной диагностики первичного и рецидивного РМП. ■

Резюме:

Рак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии. В настоящее время основным методом диагностики РМП является ультразвуковое исследование мочевого пузыря и цистоскопия. «Идеальный» метод лабораторной диагностики РМП должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью, быть легко воспроизводимым, недорогим, быть пригодным для первичной диагностики, скрининга и наблюдения за пациентами с целью своевременного выявления рецидива.

В настоящее время предложен целый ряд диагностических систем для первичной, уточняющей диагностики и динамического наблюдения. В клинической практике нашли применение диагностические системы UBC, VTA, NMP-22, CYFRA 21-1 и целый ряд других. В статье рассматриваются вопросы чувствительности, специфичности известных тест-систем, проводится анализ сравнительных исследований. Каждый из методов имеет относительные преимущества и недостатки. На результаты исследования влияют особенности метода, условия забора, хранения и обработки материала, гистологическая структура опухоли, наличие хронического сопутствующего воспаления уретерия, мочекаменной болезни, недавно произведенные оперативные вмешательства на мочевых путях. В настоящее время еще не существует маркера, способного стать альтернативой цитологическому исследованию, несмотря на то, что изолированное использование цитологического метода недостаточно информативно.

Использование палитры маркеров в сочетании с методами визуализации позволит расширить диагностические возможности, однако в настоящий момент не ясно из каких элементов должна быть составлена такая палитра. Требуются усилия многих специалистов (онкологов, урологов морфологов, генетиков, молекулярных биологов) для создания наиболее совершенной диагностической системы РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, молекулярные маркеры, диагностические системы.

Key words: bladder cancer, molecular markers, diagnostic systems.

ЛИТЕРАТУРА

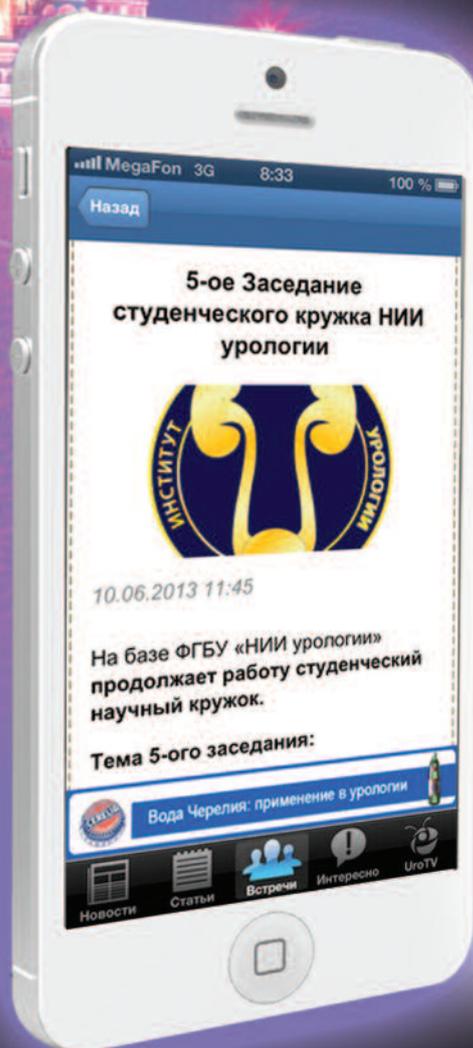
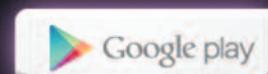
1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). [Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М., 2012. 260 с.
2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. // J Urol. 1976. Vol. 116, N 2. P. 180-183.
3. Bianco FJ Jr, Justa D, Grignon DJ, Sakr WA, Pontes JE, Wood DP Jr. Management of clinical T1 bladder transitional cell carcinoma by radical cystectomy. // Urol Oncol. 2004. Vol. 22, N 4. P. 290-294.
4. Brausi M, Witjes JA, Lamm D, Persad R, Palou J, Colombel M, Buckley R, Soloway M, Akaza H, Böhle A. A review of current guidelines and best practice recommendations for the management of nonmuscle invasive bladder cancer by the International Bladder Cancer Group. // J Urol. 2011. Vol. 186, N 6. P. 2158-2167.
5. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. // Urol. 2005. Vol. 66, N 6, Suppl 1. P. 35-63.
6. Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, Shen Y. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. // JAMA. 2005. Vol. 293, N 7. P. 810-816.
7. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. // J Urol. 2003. Vol. 169, N 6. P. 1975-1982.
8. van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. // Eur Urol. 2005. Vol. 47, N 6. P. 736-748.
9. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В., Родина И.А. Использование маркера рака мочевого пузыря UBC в диагностике и мониторинге больных. Пособие для врачей. М., 2004. 19 с.
10. Williams SG, Stein JP. Molecular pathways in bladder cancer. // Urol Res. 2004. Vol. 32, N 6. P. 373-385.
11. Clark PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, Herr HW, Inman BA, Kuban DA, Kuzel TM, Lele SM, Michalski J, Pagliaro LC, Pal SK, Patterson A, Plimack ER, Pohar KS, Porter MP, Richie JP, Sexton WJ, Shipley WU, Small EJ, Spiess PE, Trump DL, Wile G, Wilson TG, Dwyer M, Ho M. Bladder cancer. // J Natl Compr Canc Netw. 2013. Vol. 11, N 4. P. 446-475.

12. Youssef RF, Shariat SF, Kapur P, Kabbani W, Ghoneim T, King E, Cockburn A, Mosbah A, Abol-Enein H, Ghoneim M, Lotan Y. Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder. // *Hum Pathol*. 2011. Vol. 42, N 3. P. 347-555.
13. Barbieri CE, Lotan Y, Lee RK, Sonpavde G, Karakiewicz PI, Robinson B, Scherr DS, Shariat SF. Tissue-based molecular markers for bladder cancer. // *Minerva Urol Nefrol*. 2010. Vol. 62, N 3. P. 241-258.
14. Protzel C, Hakenberg OW. Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer. // *Urologe A*. 2010. Vol. 49, N 11. P. 1415-1424.
15. Roos PH, Jakubowski N. Methods for the discovery of low-abundance biomarkers for urinary bladder cancer in biological fluids. // *Bioanalysis*. 2010. Vol. 2, N 2. P. 295-309.
16. Patel T, Pitman M, McKiernan JM. Bladder cancer: a review of clinical management and prognostic factors. // *Minerva Urol Nefrol*. 2010. Vol. 62, N 4. P. 377-386.
17. Manvar AM, Wallen EM, Pruthi RS, Nielsen ME. Prognostic value of CA 125 in transitional cell carcinoma of the bladder. // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010. Vol. 10, N 12. P. 1877-1881.
18. Вязанцев В.Е. Прогностическая значимость общеклинических и молекулярно-биологических маркеров группы кератинов в ранней диагностике рака мочевого пузыря: Дис... канд. мед. наук. М., 2011. 156 с.
19. Коган М.И., Перепечай В.А. Рак мочевого пузыря. Ростовский государственный медицинский университет, 2002. 239 с.
20. Ajit D, Dighe S, Desai S. Has urine cytology a role to play in the era of fluorescence in situ hybridization? // *Acta Cytol*. 2010. Vol. 54, N 6. P. 1118-1122.
21. Lokeshwar V. B., Block N. L. HA-HAase urine test. A sensitive and specific method for detecting bladder cancer and evaluating its grade. // *Urol Clin. North Am*. 2000. Vol. 27, N 1. P. 53-61.
22. Li T, Chen Z., Lin C. Value of urinary cytokeratins 8 and 18 as a diagnostic marker for transitional cell carcinoma. // *Chin J Urol*. 2003. Vol. 24. P. 12.
23. Сергеева Н.С. Новые опухолевые маркеры в онкоурологии. // *Матер. V Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний» 2-3 октября. Обнинск, 2003. С. 144-145.*
24. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Ritter R, Hoffmann U, Blutbacher P, Deja A, Hohneder A, Stenzl A, Schwentner C. Point-of-care testing for bladder cancer – the UBC Rapid test on the concile® Q100 reader platform provides quantitative results. // *Eur Urol Suppl*. 2013. Vol. 12, Issue 1. P. e365
25. Клиническая онкоурология [Под ред. Б.П. Матвеева]. М., 2011. 934 с.
26. Raitanen MP, Kaasinen E, Lukkarinen O, Kauppinen R, Viitanen J, Liukkonen T, Tammela TL; Finnbladder Group. Analysis of false-positive BTA STAT test results in patients followed up for bladder cancer. // *Urol*. 2001. Vol. 57, N 4. P. 680-684.
27. Leyh H, Hall R, Mazeman E, Blumenstein BA. Comparison of the Bard BTA test with voided urine and bladder wash cytology in the diagnosis and management of cancer of the bladder. // *Urology*. 1997. Vol. 50, N 1. P. 49-53.
28. Sarosdy MF, Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF, Jarowenko MV, Adams G, Blumenstein BA. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. // *J Urol*. 1995. Vol. 154, N 2, Pt 1. P. 379-383.
29. Gutiérrez Baños JL, Martín García B, Hernández Rodríguez R, Portillo Martín JA, Correas Gómez MA, del Valle Schaan JI, Roca Edreira A, Villanueva Peña A, Gutiérrez García R, De Diego Rodríguez E, Rado Velázquez MA. Usefulness of BTA Stat test (Bard) in the diagnosis of bladder cancer. Preliminary results and comparison with cytology and cystoscopy. // *Arch Esp Urol*. 1998. Vol. 51, N 8. P. 778-782.
30. Xu K, Tam PC, Hou S, Wang X, Bai W. The role of nuclear matrix protein 22 combined with bladder tumor antigen stat test in surveillance of recurring bladder cancer. // *Chin Med J (Engl)*. 2002. Vol. 115, N 11. P. 1736-1738.
31. Dey P. Urinary markers of bladder carcinoma. // *Clin Chim Acta*. 2004. Vol. 340. P. 123-126.
32. Bian W, Xu Z. Combined assay of CYFRA21-1, telomerase and vascular endothelial growth factor in the detection of bladder transitional cell carcinoma. // *Int J Urol*. 2007. Vol. 14, N 2. P. 108-111.
33. Wakatsuki M, Suzuki Y, Nakamoto S, Ohno T, Ishikawa H, Kiyohara H, Kiyozuka M, Shirai K, Nakayama Y, Nakano T. Clinical usefulness of CYFRA 21-1 for esophageal squamous cell carcinoma in radiation therapy. // *J Gastroenterol Hepatol*. 2007. Vol. 22, N 5. P. 715-719.
34. Wu GP, Ba J, Zhao YJ, Wang EH. Diagnostic value of CEA, CYFRA 21-1, NSE and CA 125 assay in serum and pleural effusion of patients with lung cancer. // *Acta Cytol*. 2007. Vol. 51, N 4. P. 679-680.
35. Mady EA. Cytokeratins as serum markers in Egyptian bladder cancer. A comparison of CYFRA 21-1, TPA and TPS. // *Int J Biol Markers*. 2001. Vol. 16, N 2. P. 130-135.
36. Celis JE, Wolf H, Ostergaard M. Bladder squamous cell carcinoma biomarkers derived from proteomics. // *Electrophoresis*. 2000. Vol. 21, N 11. P. 2115-2121.
37. Mowatt G, Zhu S, Kilonzo M, Boachie C, Fraser C, Griffiths TR, N'Dow J, Nabi G, Cook J, Vale L. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer. // *Health Technol Assess*. 2010. Vol. 14, N 4. P. 1-331.
38. Карселадзе А.И. Реакция флюорисцентной гибридизации in situ в диагностике онкологических заболеваний. // *Прил к журналу «Архив патологии»*. М.: Медицина, 2009 г. 40 с.
39. Laudadio J, Keane TE, Reeves HM, Savage SJ, Hoda RS, Lage JM, et al. Fluorescence in situ hybridization for detecting transitional cell carcinoma: implications for clinical practice. // *BJU Int*. 2005. Vol. 96, N 9. P. 1280-1285.
40. Oeda T, Manabe D. The usefulness of urinary FDP in the diagnosis of bladder cancer: comparison with NMP22, BTA and cytology. // *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2001. Vol. 92, N 1. P. 1-5.
41. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB, Hanna MG Jr, Silberman SR, Butman BT. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. // *J Urol*. 1997. Vol. 158, N 3, Pt 1. P. 801-805.
42. Halling KC, King W, Sokolova IA, Karnes RJ, Meyer RG, Powell EL, et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. // *J Urol*. 2002. Vol. 167, N 5. P. 2001-2006.
43. Mian C, Lodde M, Haitel A, Vigl EE, Marberger M, Pycha A. Comparison of the monoclonal UBC-ELISA test and the NMP22 ELISA test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder. // *Urol*. 2000. Vol. 55, N 2. P. 223-226.
44. Jeong S, Park Y, Cho Y, Kim YR, Kim HS. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer. // *Clin Chim Acta*. 2012. Vol. 414. P. 93-100.
45. Lüdecke G, Pilatz A, Hauptmann A, Bschleipfer T, Weidner W. Comparative analysis of sensitivity to blood in the urine for urine-based point-of-care assays (UBC rapid, NMP22 BladderChek and BTA-stat) in primary diagnosis of bladder carcinoma. Interference of blood on the results of urine-based POC tests. // *Anticancer Res*. 2012. Vol. 32, N 5. P. 2015-2018.
46. Babjuk M, Soukup V, Pešl M, Kostířová M, Drncová E, Smolová H, Szačacsová M, Getzenberg R, Pavlík I, Dvoraček J. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients with pT1pT1 bladder urothelial carcinoma. // *Urol*. 2008. Vol. 71, N 4. P. 718-722.
47. Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kühs U, Mohrhardt S, Esser M, Aufderklamm S, Mundhenk J, Gakis G, Stenzl A, Schwentner C. Expedient combination of urine markers enhances their diagnostic performance in the detection of urothelial carcinoma. // *Eur Urol Suppl*. 2013. Vol. 12. Issue 1. P. 364.
48. Заболотнева А.А., Гайфуллин Н.М., Буздин А.А., Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Шегай П.В., Соков Д.Г., Русаков И.Г. Молекулярные маркеры рака мочевого пузыря от частного к целому. // *Онкоурология*. 2011. N 3. С. 16-19.
49. Рекомендации Европейского общества урологов по лечению мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, 2012 год. <http://www.uroweb.org/guidelines/>
50. Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, Sanchez-Carbayo M, Zippe C, Lüdecke G, et al. Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. // *J Urol*. 2006. Vol. 176, N 3. P. 919-926.
51. Black PC, Brown GA, Dinney CP. Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. // *J Clin Oncol*. 2006. Vol. 24, N 35. P. 5528-5535.
52. Строкова Л.А. Лучевая диагностика рака мочевого пузыря: Дис. ... д-ра мед. наук. С.-Пб., 2009. 301 с.
53. Чепуров Д.А. Роль трехмерной эхографии и ультразвуковой ангиографии в диагностике и стадировании рака мочевого пузыря: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 185 с.



Первое русскоязычное приложение для урологов

Доступно
для загрузки из



Новости, статьи, информация об образовательных курсах, мероприятиях в урологии – теперь в Вашем мобильном!

*Непрерывный доступ
к профессиональным
интернет-ресурсам!*