

## УРОЛОГИЯ

УДК 616.62-006

*В. А. Гелиг, А. И. Горелов, Д. С. Горелов*

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

Ежегодно в мире более 357 000 человек заболевает раком мочевого пузыря (РМП) [1], в России — свыше 10000 [2]. В большинстве случаев РМП выявляется у пациентов старше 50 лет, при этом около 70% заболевших — мужчины [2, 3]. Более чем в 70% случаев выявляется поверхностный РМП. Современным стандартом лечения таких больных является трансуретральная резекция (ТУР) образования и подлежащей стенки мочевого пузыря до мышечного слоя с последующим гистологическим исследованием биоптата.

У большинства пациентов (50–80%) в течение года после проведенной ТУР развивается рецидив [3, 4]. Риск рецидивирования в первую очередь связан с низкой степенью дифференцировки опухоли, ее большими размерами и количеством новообразований. Развитие рецидивов объясняется мультицентричностью поражения уротелия, не выявленными в момент выполнения операции очагами карциномы *in situ*. Для своевременного выявления рецидивов рекомендовано выполнять цистоскопию и УЗИ мочевого пузыря каждые три месяца в течение первого года после оперативного лечения [4, 5]. Цистоскопия, даже при использовании фиброцистоскопа, остается инвазивной и болезненной для пациентов процедурой. Кроме того, могут быть пропущены плоские опухоли, в частности, *carcinoma in situ* [3, 6].

Высокоспецифичным неинвазивным методом диагностики РМП является цитологическое исследование мочи. Оно отличается высокой чувствительностью при диагностике низкодифференцированных опухолей (до 79%), но низкой чувствительностью при выявлении высокодифференцированного РМП (26%) [5]. Широкое применение этого метода также ограничено ввиду недостатка хорошо подготовленных патоморфологов.

В связи с этим большие усилия прилагаются для разработки новых неинвазивных методов диагностики первичного рака мочевого пузыря и его рецидивов. «Идеальный» тест должен быть простым, быстрым, недорогим и обладать почти 100%-й чувствительностью. Во многих исследованиях чувствительность онкомаркеров оказывалась

выше цитологического исследования при более низкой специфичности. Достижение высокой специфичности ценой снижения чувствительности считается допустимым, поскольку низкая специфичность может привести лишь к выполнению ряда ненужных цистоскопий.

В настоящее время в клинической практике применяется ряд онкомаркеров: FISH, UroVision, BTA trak, BTA stat, NMP22 BladderChek, однако из-за недостаточной чувствительности (табл. 1) ни один из них не стал стандартом диагностики РМП [6].

Таблица 1. Диагностическая ценность распространенных онкомаркеров

Тест	Общая чувствительность, (%)	Чувствительность при низкодифференцированном РМП, (%)	Общая специфичность, (%)	Экспресс-диагностика
UroVysion®	68–100	66–70	65–96	Нет
Immunocyt/uCyt+™	76–85	67–92	63–75	Нет
NMP22 Bladder Test	34–100	75–83	60–95	Нет
NMP22 BladderChek	49–65	40–89	40–90	Да
BTA stat	52–78	61–65	69–87	Да
BTA trak	51–100	65–77	73–92	Нет

**Материалы и методы.** Целью нашей работы было определение диагностической ценности экспресс-теста NMP22 BladderChek (Matritech, США) при обследовании пациентов с подозрением на рак мочевого пузыря. Тест представляет собой качественное выявление в моче ядерных матричных белков 22-го типа (NMP22) с использованием моноклональных антител. Белки NMP22 образуют внутреннюю структурную сеть ядра и связаны с процессами репликации ДНК, синтезом РНК, регуляцией и координацией экспрессии генов. В опухолевых клетках количество белков NMP22 увеличено, вследствие чего после гибели уротелиальных клеток они оказываются в моче в достаточной для их обнаружения концентрации. Проведение теста занимает 30 минут, не требует наличия дополнительного диагностического оборудования и длительного обучения персонала.

В исследовании приняли участие 63 пациента с подозрением на опухоль мочевого пузыря. У 42 пациентов по данным УЗИ имелось объемное образование в мочевом пузыре размерами от 5 до 65 мм. У 21 пациента поводом для обследования стали эпизоды безболевого макрогематурии. Средний возраст пациентов составил  $58,8 \pm 11,8$  лет (от 27 до 102 лет). Мужчин было 42, женщин — 21. Всем пациентам были выполнены УЗИ мочевого пузыря и цистоскопия. В случае выявления новообразования производилась

трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с отступом от края новообразования на 1 см с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Переходноклеточный рак мочевого пузыря был диагностирован у 46 пациентов: у 24 больных выявлен поверхностный рак (стадия T1) и у 22 — мышечноинвазивный (стадия T2 у 15 и T3 у 7 больных). Признаки метастазирования в регионарные лимфатические узлы были у двух пациентов. Отделанные метастазы отсутствовали у всех пациентов. У 17 больных данных о наличии злокачественного новообразования получено не было: у 8 пациентов был выявлен хронический цистит, у 4 — переходноклеточная папиллома, у 2 — уретероцеле и 3 — доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Всем пациентам до проведения цистоскопии был выполнен тест NMP22 BladderChek. Использовался образец мочи, полученный непосредственно перед выполнением теста. В момент проведения теста у пациентов отсутствовала макрогематурия и пиурия.

**Результаты и обсуждение.** Качественный экспресс-тест NMP22 BladderChek (Matritech) уже нашел клиническое применение в ряде стран (США, Германия, Испания, Южная Корея). Для диагностики РМП используется также количественное выявление белков NMP22 в моче методом ИФА набором NMP22 Bladder Cancer Test того же производителя. К 2010 году насчитывалось 41 крупное исследование, касающееся диагностической ценности этих тестов, с общим числом участвовавших больных 13 885 [7]. Несмотря на достаточно большой опыт использования этих тестов, данные об их диагностической ценности остаются противоречивыми. По данным различных исследователей, чувствительность тестов колеблется в широких пределах: от 34,6 до 100% для NMP22 Bladder Cancer Test и от 49,5 до 65,0% для NMP22 BladderChek [8–10] (табл. 1). Специфичность тестов находится в пределах 60,0–95,0%, и 40,0–89,8% соответственно [11–14].

В нашем исследовании тест NMP22 BladderChek оказался положительным у 31 из 46 больных с подтвержденным раком мочевого пузыря. Общая чувствительность составила 67,3%. Чувствительность оказалась невысокой (50%) при поверхностном раке мочевого пузыря. При мышечноинвазивном раке чувствительность была значительно выше — 86,4%: тест был положительным у 12 из 15 пациентов со стадией T2 и у всех 7 пациентов со стадией T3. Чувствительность теста нарастала с уменьшением степени дифференцировки и составила 44,4%, 66,6 и 81,3% для опухолей со степенью дифференцировки G1, G2 и G3 соответственно. Зависимость чувствительности теста от степени инвазии и дифференцировки представлена в табл. 2.

Таблица 2. Чувствительность теста NMP22 BladderChek в зависимости от критериев T и G

Показатели	G1		G2		G3		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1	9	44,4	11	45,4	4	75	24	50
T2	–	–	8	87,5	7	71	15	80
T3	–	–	2	100	5	100	7	100
Итого	9	44,4	21	66,6	16	81,3	46	67,3

В нашем исследовании тест NMP22 Bladderchek продемонстрировал высокую специфичность — 94,1%, превысившую специфичность УЗИ (76,5%). Единственный ложноположительный результат теста был зафиксирован у пациентки с хроническим циститом. Чувствительность УЗИ мочевого пузыря составила 95,7% (2 ложноотрицательных результата). У одного из этих пациентов тест NMP22 Bladderchek оказался положительным. При проведении трансуретральной резекции подозрительных участков стенки мочевого пузыря был диагностирован переходноклеточный рак мочевого пузыря T1NoMoG2.

К безусловным преимуществам экспресс-теста NMP22 BladderChek следует отнести простоту его выполнения. Ни в одном из 63 случаев проведения теста у нас не возникло трудностей при интерпретации его результатов. Использование экспресс-тестов, в частности теста NMP22 Bladderchek, не требует наличия сложного лабораторного оборудования, что существенно расширяет возможности их клинического применения. Помимо теста NMP22 Bladderchek, в клинической практике используется экспресс-тест BTA stat (Polymedco), в основе которого лежит обнаружение антигена опухоли мочевого пузыря CFHrp [15]. По данным литературы, чувствительность теста BTA stat в целом аналогична чувствительности теста NMP22 Bladderchek и составляет 52,5–78,0% при специфичности 69,0–87,1% [16–19]. К ложноположительным результатам обоих тестов могут приводить воспалительные заболевания мочевого пузыря, мочекаменная болезнь, проведенная ранее БЦЖ-терапия [20–22].

Более высокой чувствительностью, чем экспресс-тесты, обладает иммунологический тест ImmunoCyt/uCyt+ (Diagnocure), представляющий собой иммунофлуоресцентный анализ с использованием смеси трех моноклональных антител: M344, LDQ10 и 19A211. Тест ImmunoCyt/uCyt+ используется только в тандеме с цитологическим исследованием мочи. Чувствительность комбинации этих методов составляет 81,0–89,3% [23–25] при специфичности 61,0–77,7% [29, 30]. Широкое использование теста ImmunoCyt/uCyt+ ограничивает необходимость использования флуоресцентного микроскопа. Однако при наличии требуемого оборудования выполнить тест сможет специалист с минимальным опытом проведения цитологических исследований. Результаты, полученные в небольших лабораториях, в целом соответствовали результатам, полученным в крупных специализированных центрах [23, 27].

Другой методикой цитологического исследования с использованием иммунофлуоресценции является тест UroVysion® (Abbott Molecular). В тесте UroVysion используется многоцелевой набор для флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) цетромер 3-й, 7 и 17-й хромосом и локуса 9p21 9-й хромосомы, что позволяет визуально оценивать количество копий хромосом и специфических последовательностей ДНК в клеточном ядре [28, 29, 30]. По последним данным чувствительность и специфичность теста UroVysion® находятся в пределах 68,6–100% и 65,0–96,0%, соответственно [7, 29]. Это превышает чувствительность цитологического исследования. Поскольку метод FISH-гибридизации позволяет обнаруживать изменения, происходящие в ядре клетки, на его результаты не оказывают влияние доброкачественные заболевания мочевого пузыря, что является безусловным преимуществом данной методики. К недостаткам теста UroVysion® относятся необходимость получения материала методом смыва со стенок мочевого пузыря, высокая стоимость и необходимость оснащения лаборатории дорогостоящим оборудованием.

Таким образом, внедрение в клиническую практику новых неинвазивных диагностических тестов способно улучшить диагностику у пациентов с раком мочевого пузыря, повысив специфичность и чувствительность таких методик, как цитологическое исследование мочи и УЗИ мочевого пузыря. Так, полученная в нашем исследовании высокая специфичность теста NMP22 BladderChek превысила специфичность ультразвукового исследования. В отличие от таких трудоемких тестов, как UroVysion® и ImmunoCyt/uCyt+, выполнение экспресс-тестов не требует лабораторного оборудования, что делает возможным их широкое клиническое применение. Наш опыт выполнения экспресс-теста NMP22 BladderChek подтвердил простоту использования данного теста. Невысокая чувствительность экспресс-тестов при диагностике поверхностного рака мочевого пузыря была подтверждена нами для экспресс-теста NMP22 BladderChek. Вследствие этого их использование возможно только в тандеме с цистоскопическим исследованием, которое остается «золотым стандартом» обследования пациентов с подозрением на рак мочевого пузыря. Тест NMP22 BladderChek продемонстрировал высокую чувствительность при диагностике инвазивного рака мочевого пузыря, что в совокупности с высокой специфичностью делает целесообразным его использование в качестве дополнительного метода обследования таких пациентов.

## Литература

1. *Parkin D., Ferlay J., Pisani P.* Global cancer statistics 2000 // *C. A. Cancer J. Clin.* 2005. Vol. 55(2). P.74–108.
2. *Чиссов В. И., Старинский В. В.* Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. В. И. Чиссова и др. М., 2009. С. 13.
3. *Матвеев Б. П.* Рак мочевого пузыря / Клиническая онкоурология; под ред. Б. П. Матвеева. М.: Вердана, 2001. С. 243.
4. *Hall, Chang S., Dalbagni G. et al.* Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update // *J. Urol.* 2007. Vol. 178(6). P.2314–2330.
5. *Sexton W.J., Wiegand L.R.* Bladder cancer: a review of non-muscle invasive disease // *Cancer Control.* 2010. Vol. 17(4). P.256–268.
6. *Rhijn B. W. van, Poel H. G. van der, Kwast T. H. van der.* Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review // *Eur. Urol.* 2005. Vol. 47(6). P.736–748.
7. *Mowatt G., Zhu S., Kilonzo M. et al.* 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 Technology Assessment.* 2010. Vol. 14, N 4.
8. *Chahal R., Darshane A., Browning A. J., Sundaram S. K.* Evaluation of the clinical value of urinary NMP22 as a marker in the screening and surveillance of transitional cell carcinoma of the urinary bladder // *Eur. Urol.* 2001. Vol. 40. P.415–420.
9. *Zippe C., Pandrangi L., Agarwal A.* NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. P.62–65.
10. *Ponsky L. E., Sharma S., Pandrangi L. et al.* Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of NMP22 // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. P.75–78.
11. *Tritschler S., Scharf S., Karl A., Tilki D., Knuechel R., Hartmann A. et al.* Validation of the diagnostic value of NMP22 BladderChek test as a marker for bladder cancer by photodynamic diagnosis // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. P.403–407.
12. *Sanchez-Carbayo M., Urrutia M., Gonzalez de Buitrago J. M., Navajo J. A.* Utility of serial urinary tumor markers to individualize intervals between cystoscopies in the monitoring of patients with bladder carcinoma // *Cancer.* 2001. Vol. 92. P.2820.

13. *Sharma S., Zippe C. D., Pandrangi L., Nelson D., Agarwal A.* Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. // *J. Urol.* 1999. Vol. 162. P. 53–57.
14. *Ponsky L. E., Sharma S., Pandrangi L.* et al. Screening and monitoring for bladder cancer // *J. Urol.* 2001. Vol. 166. P. 75–78.
15. *Kinders R., Jones T., Root R.* et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder // *Clin. Cancer Res.* 1998. Vol. 4. P. 2511–2520.
16. *Zippe C., Pandrangi L., Agarwal A.* NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer // *J. Urol.* 1999. Vol. 161. P. 62–65.
17. *Abd. El. Gawad I. A., Moussa H. S., Nasr M. I.* et al. Comparative study of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of bladder cancer // *J. Egypt Natl. Canc. Inst.* 2005. Vol. 17. P. 193–202.
18. *Babjuk M., Kostirova M., Mudra K.* et al. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder // *Eur. Urol.* 2002. Vol. 41. P. 34–39.
19. *Sun Y., He D. L., Ma Q.* et al. Comparison of seven screening methods in the diagnosis of bladder cancer // *Chin. Med. J.* 2006. Vol. 119. P. 1763–1771.
20. *Sharma S., Zippe C. D., Pandrangi L.* et al. Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat // *J. Urol.* 1999. P. 53–57.
21. *Raitanen M. P., Hellstrom P., Martilla T.* et al. Effect of intravesical instillations on the human complement factor H related protein (BTA stat) test // *Eur. Urol.* 2001. Vol. 40. P. 422–426.
22. *Liou L. S.* Urothelial cancer biomarkers for detection and surveillance // *Urology.* 2006. Vol. 67. P. 25–33. Discussion 33–34.
23. *Lodde M., Mian C., Comploj E.* et al. uCyt+ test: alternative to cystoscopy for less-invasive follow-up of patients with low risk of urothelial carcinoma // *Urology.* 2006. Vol. 67. P. 950–954.
24. *Messing E. M., Teot L., Korman H.* et al. Performance of urine test in patients monitored for recurrence of bladder cancer: a multicenter study in the United States // *J. Urol.* 2005. Vol. 174. P. 1238–1241.
25. *Mian C., Maier K., Comploj E.* et al. uCyt+//ImmunoCyt in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses // *Cancer.* 2006. Vol. 108. P. 60–65.
26. *Tetu B., Tiquert R., Harel F.* et al. ImmunoCyt//uCyt+ improves the sensitivity of urine cytology in patients followed for urothelial carcinoma // *Mod. Pathol.* 2005. Vol. 18. P. 83–89.
27. *Toma M. I., Friedrich M. G., Hautmann S. H.* et al. Comparison of the ImmunoCyt test and urinary cytology with other urine tests in the detection and surveillance of bladder cancer // *World J. Urol.* 2004. Vol. 22. P. 145–149.
28. *Krause F. S., Rauch A., Schrott K. M.* et al. Clinical decisions for treatment of different staged bladder cancer based on multitarget fluorescence in situ hybridization assays? // *World J. Urol.* 2006. Vol. 24. P. 418–422.
29. *Kipp B. R., Karnes R. J., Brankley S. M.* et al. Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. P. 401–404.
30. *Hopman A. H., Poddighe P. J., Smeets A. W.* et al. Detection of numerical chromosome aberrations in bladder cancer by in situ hybridization // *Am. J. Pathol.* 1989. Vol. 135. P. 1105–1117.

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2011 г.