

**Опухолевые маркеры
при раке мочевого пузыря:
клиническая значимость,
практическое использование**

Рак Мочевого Пузыря - Статистика

- **Переходно-клеточный рак (transitional-cell carcinomas, ТСС) ~ 90%**
- **Плоскоклеточный рак ~ 5%**
- **Аденокарцинома и другие редкие формы**

Группы риска РМП:

- **Работники :**
 - Печатного производства
 - Metallургической промышленности
 - Промышленного рисования
 - Газовой и гудроновой промышленности...
- **Контакт с канцерогенами**
 - Циклофосфамидом
 - Ароматическими аминами
- **Курение**
- **Облучение области малого таза**
- **и т.д.**

Рак Мочевого Пузыря - Статистика

- 70-85% вновь диагностированных случаев – поверхностная опухоль (T_a, T_{is}, T₁)
- Частота возникновения рецидивов: 50 – 90%
- Прогрессия и распространение на мышечный слой: 10 - 15%
 - **Необходимость практически пожизненного мониторинга**
 - **Необходимость выявления агрессивных опухолей (переход поверхностного рака в инвазивный)**
- Низкодифференцированные опухоли:
 - 50% на момент диагноза опухоль уже распространяется на мышечный слой
 - 50% в течение 2х лет выявляют удалённые метастазы
 - 5-летняя выживаемость ≤ 40%
 - **Необходимость ранней диагностики, выявления опухоли до стадии мышечной инвазии**

РМП – стандарты диагностики

«Золотой стандарт»:

Основные методы диагностики – цистоскопия (с биопсией), УЗИ, ЦИМ.

Стандартные протоколы мониторинга:

- **Цистоскопия и цитологическое исследование клеточного осадка мочи (ЦИМ)**
 - **Каждые 3 месяца в течение первого года**
 - **Каждые 6 месяцев в последующие 2 – 4 года**
 - **Ежегодные обследования**

«Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» // под редакцией Чиссова В.И. Изд. 2-е, переработанное и дополненное. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2010- илл.-543.

РМП – Инструментальная диагностика

ЦИСТОСКОПИЯ:

- ✓ Инвазивная процедура
- ✓ Значительные трудности интерпретации
(например, эндофитный рост)
- ✓ Затруднена оценка «злокачественности» образований
(воспалительные процессы (хронический цистит), доброкачественные новообразования дают схожую картину изменений)
- ✓ Окончательный диагноз - гистологическое исследование биопсийного материала

РМП – Инструментальная диагностика

УЗИ – высокоинформативный метод, позволяющий безболезненно оценить состояние внутренних органов.

Недостатки:

✓ Ошибки интерпретации (*рубцовые изменения стенок МП, трабекулярность, цистит и др.*)

По оценкам разных авторов частота таких ошибок колеблется от 17 до 30%.

✓ Низкая точность выявления опухолей небольшого размера (менее 10 мм).
(*достоверность исследования при новообразовании размером < 5 мм – < 40%*)

✓ Значительное ↓ точности диагностики и оценки внутриорганной распространенности при инфильтративной форме роста

✓ Низкая информативность в диагностике внутриэпителиальной опухоли.

РМП – Лабораторная диагностика

Цитологический метод

(исследование клеточного осадка мочи, ЦИМ)

- Широко применяется во всём мире
- Часто используется как референсный
(для сравнения с новыми методами).



«PRO»

- Неинвазивный метод
- Высокая чувствительность для низкодифференцированных опухолей: **> 90%**
(хорошо для выявления низкодифференцированных опухолей, например, в случае карциномы in-situ, которая может быть невидима при цистоскопии)

Общая чувствительность: 30-50%

Чувствительность для высокодифференцированных карцином: < 20%

- Высокая специфичность - ???

Высококвалифицированные цитологи - выше 90%)

В общем случае специфичность 40-44%

РМП – Лабораторная диагностика

Цитологический метод

(цитология, исследование клеточного осадка мочи, ЦИМ)



«CONTRA»

- Низкая чувствительность по отношению к высокодифференцированным опухолям
- Низкая чувствительность на ранних стадиях (T_a – 25-30%, T₁ – 40%, T₂₋₄ – 80%)
- Большая часть исследований – в академических центрах, т.е. не отражает результаты, получаемые в общей практике.
- Качественное исследование
- Субъективное исследование
- Отсутствие стандартизации метода сбора образцов (в 30 – 40% случаев анализ неинформативен из-за недостаточного количества клеток в образце)
(матрикс образца – спонтанная моча или необходим смыв со стенок мочевого пузыря, требующий катетеризации, для получения достаточного количество клеток)

РМП – Лабораторная диагностика

Скрининг гематурии

Причины гематурии:

- **Различные состояния, отличные от РМП**
(мочекаменная болезнь, инфекции, воспалительные заболевания, опухоли почек, заболевания простаты, заболевания паренхимы почек)
- **Микрогематурия может выявляться примерно у 9% - 18% здоровых людей.**

Методы: микроскопия, экспресс-тесты

- **Чувствительность экспресс-тестов 91-100% – для выявления гематурии**
- **Специфичность экспресс-тестов 65%-99% – для выявления гематурии**

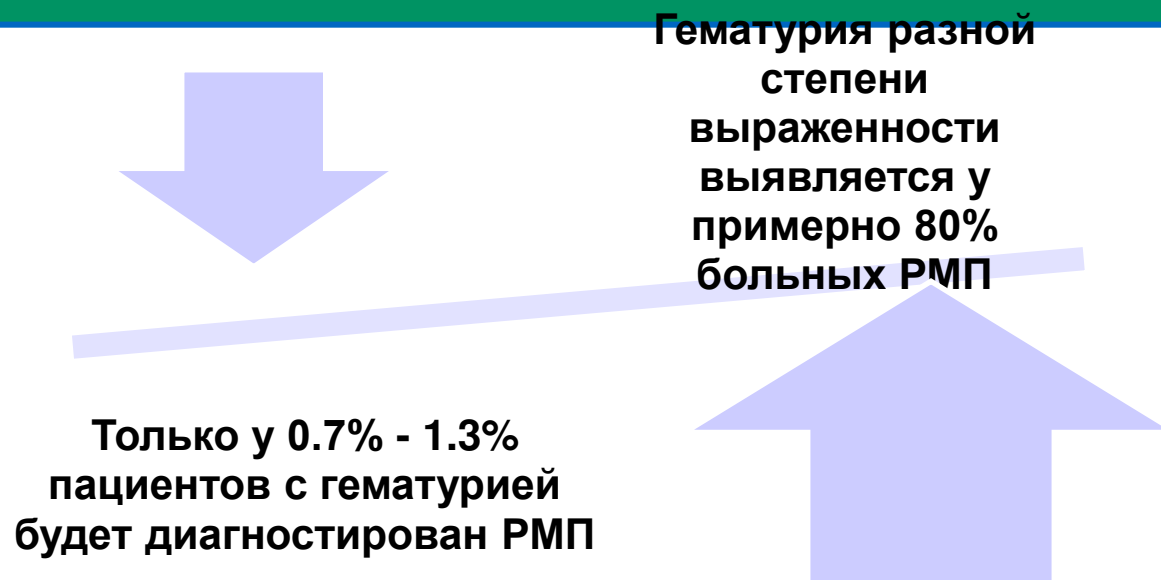


КОРРЕКТНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМАТУРИИ

РМП – Лабораторная диагностика

Скрининг гематурии

- Чувствительность для РМП – 67% - 95%
- Специфичность для РМП очень низкая.



НЕКОРРЕКТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РМП

(огромное количество ложно положительных результатов и ненужных инвазивных и дорогих дополнительных исследований).

Использование теста для выявления гематурии может быть полезной стартовой точкой обследования при поиске заболевания мочевого тракта,
НО НЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНО КАК ТЕСТ ДЛЯ СКРИНИНГА РМП.

РМП – новые лабораторные маркеры

Может ли УЗИ в комбинации с неинвазивными тестами стать альтернативой контрольной цистоскопии?

Анализируемый материал:

- ✓ **Моча - контактирует с опухолью**
- ✓ **Анализ мочи для выявления биомолекул, ассоциированных с ростом и/или инвазией опухоли.**
- ✓ **Попадание в мочу слущивающихся клеток, для выявления антигенов клеточной поверхности, оценки морфологии ядра, экспрессии генов, и т.д.**

Предложен ряд неинвазивных тестов в моче для диагностики/мониторинга РМП:

- ВТА**
- NMP-22**
- UBC**
- Cyfra 21-1**
- РЭА и т.д.**

РМП – Лабораторная диагностика

Антиген рака мочевого пузыря (ВТА):

ВТА – белок, родственный фактору Н системы комплемента человека (hCFHrp), часто присутствующий в моче больных РМП.

2 метода определения ВТА: ИФА (количественный) и экспресс-тест (ИХ)

Чувствительность:

Сравнима с ЦИМ для низкодифференцированных опухолей
Лучше ЦИМ для высокодифференцированных опухолей.

- **Количественное определение ВТА** одобрено FDA для использования с целью мониторинга больных с РМП, в комбинации с цистоскопией.
- Недостаточно точен для скрининга в общей популяции
- Недостаточно точен для полной замены цистоскопии.

РМП – Лабораторная диагностика

Антиген рака мочевого пузыря (ВТА): Причины ложно положительных результатов:

- Гематурия

(кровь содержит фактор Н компонента, который реагирует с антителами, используемыми в тесте)

- **Хроническое воспаление уротелия/инфекция МПС** (частота ложноположительных результатов > 90%)

- ВПТ

- Специфичность теста ВТА снижена у больных, проходящих ВПТ
- Специфичность снижена у больных, получивших ВПТ с БЦЖ, вне зависимости от времени, прошедшего с момента последней процедуры.
- У больных, получивших курс ВПТ с митомицином С (ММС) специфичность снижена только в течение трёх месяцев с момента проведения последней процедуры.

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC

- **Количественное определение цитокератинов (ЦК) 8 и 18 моче.**
- **ЦК являются белками - промежуточными филаментами, характерными для эпителиальных клеток.**
- **Эпителиальные клетки различных органов могут экспрессировать различные ЦК, и в результате развития РМП может наблюдаться гиперэкспрессия определённых типов ЦК.**

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии и ЦНИЛ ГОУ ВПО Саратовский ГМУ Росздрава):

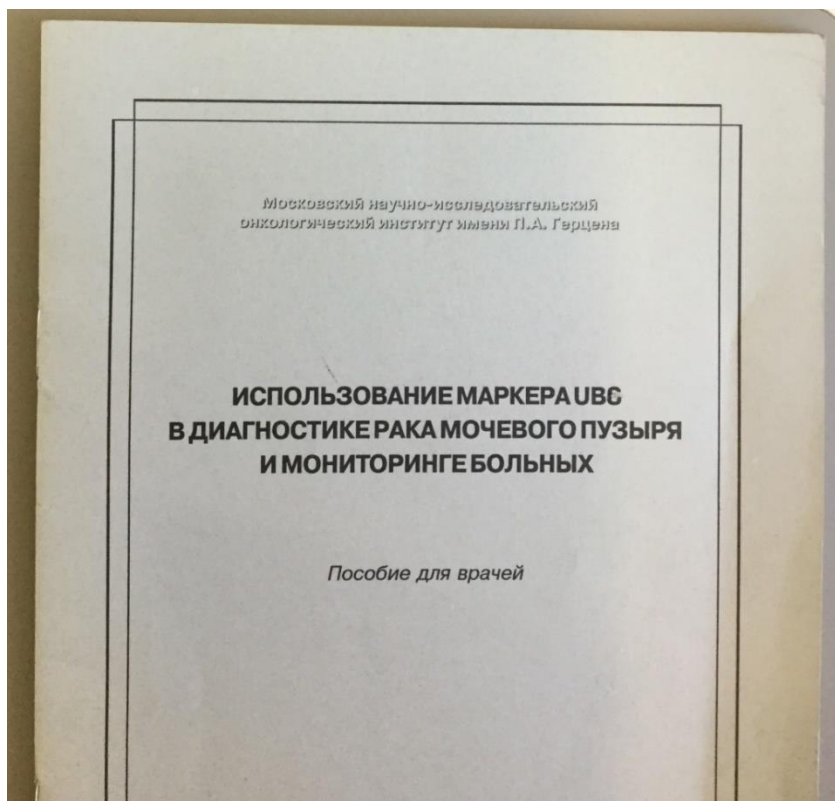
«... UBC можно рекомендовать к применению для диагностики рецидивов и оценки эффективности методов лечения...»

- У больных РМП концентрация UBC в диапазоне 22 - 416 мкг/л**
- Максимальный уровень в контрольной группе 16 мкг/л.**
- Уровень UBC в группах сравнения (цистит, мочекаменная болезнь) несколько выше, чем в группе контроля.**
- По мнению авторов «...UBC имеет диагностическое значение на ранних этапах выявления РМП ...».**
- Высокие значения UBC у больных РМП с высоким риском инвазивного роста и плохим прогнозом – отбор группы больных с высоким риском инвазии и неблагоприятным прогнозом.**

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

МНИОИ им. П.А. Герцена:



Определение уровня UBC позволяет:

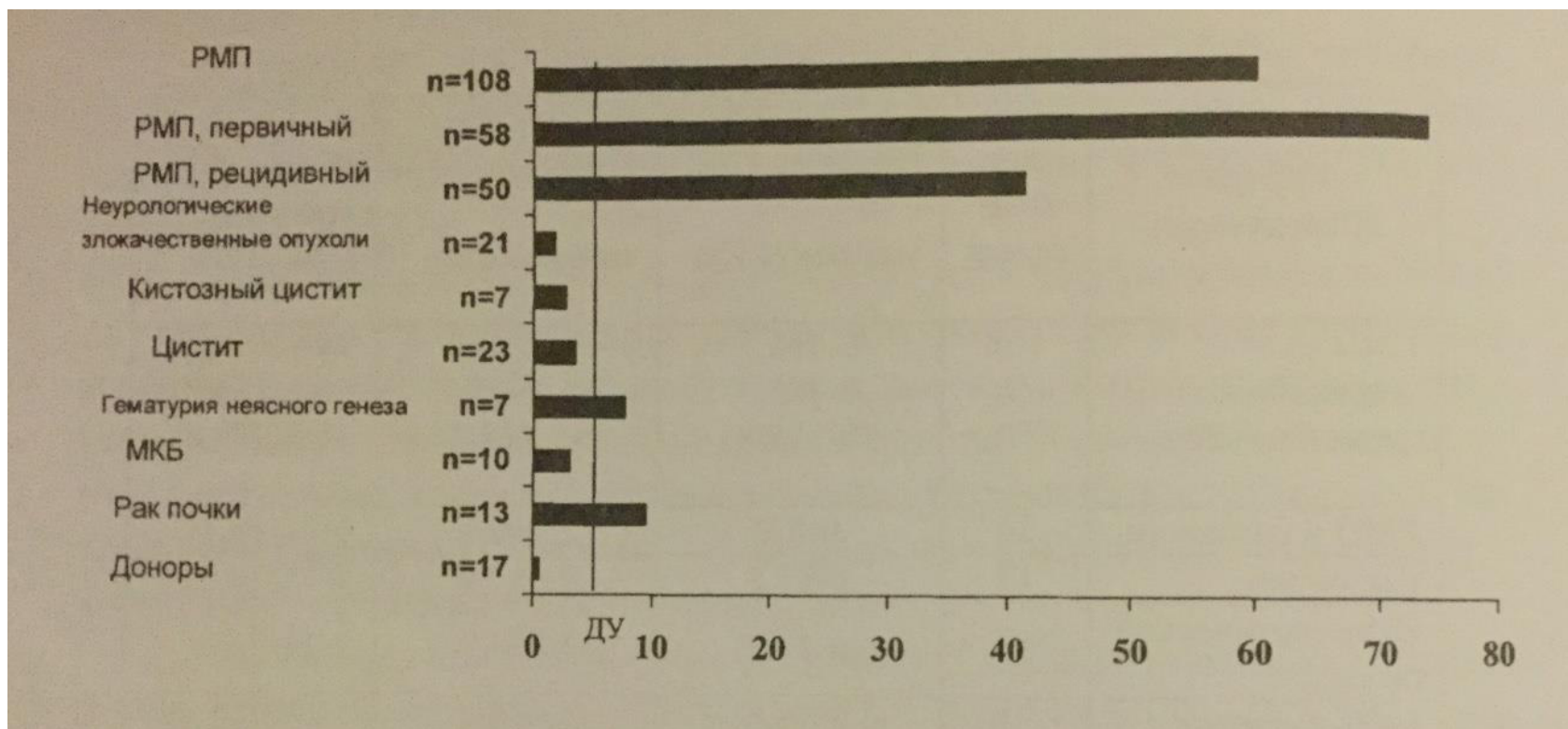
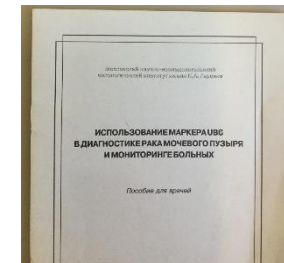
- Проводить уточняющую диагностику при подозрении на опухолевый процесс
- Осуществлять неинвазивное доклиническое выявление начала развития рецидива РМП
- Мотивированно назначить углублённое обследование больным РМП в мониторинге
- Высокий уровень UBC – аргумент в пользу перехода поверхностного рака в инвазивный.

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

МНИОИ им. П.А. Герцена:

**Средний уровень UBC в различных группах
($\times 10^{-4}$ мкг/мкмоль Кр)**

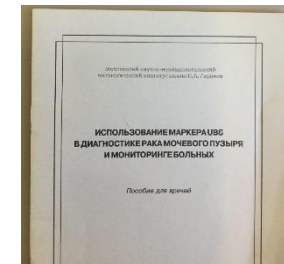


РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

МНИОИ им. П.А. Герцена:

Показатели клинической значимости UBC для РМП



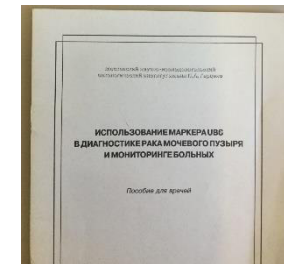
Показатели клинической значимости UBC-антигена для РМП

Показатель	Величина показателя
Чувствительность общая	82,0 %
- диагностическая	86,2%
- прогностическая	78,0%
Специфичность	81,3%
Положительное прогностическое значение	88,1%
Отрицательное прогностическое значение	73,2%
Общая точность в диагностике	81,0%

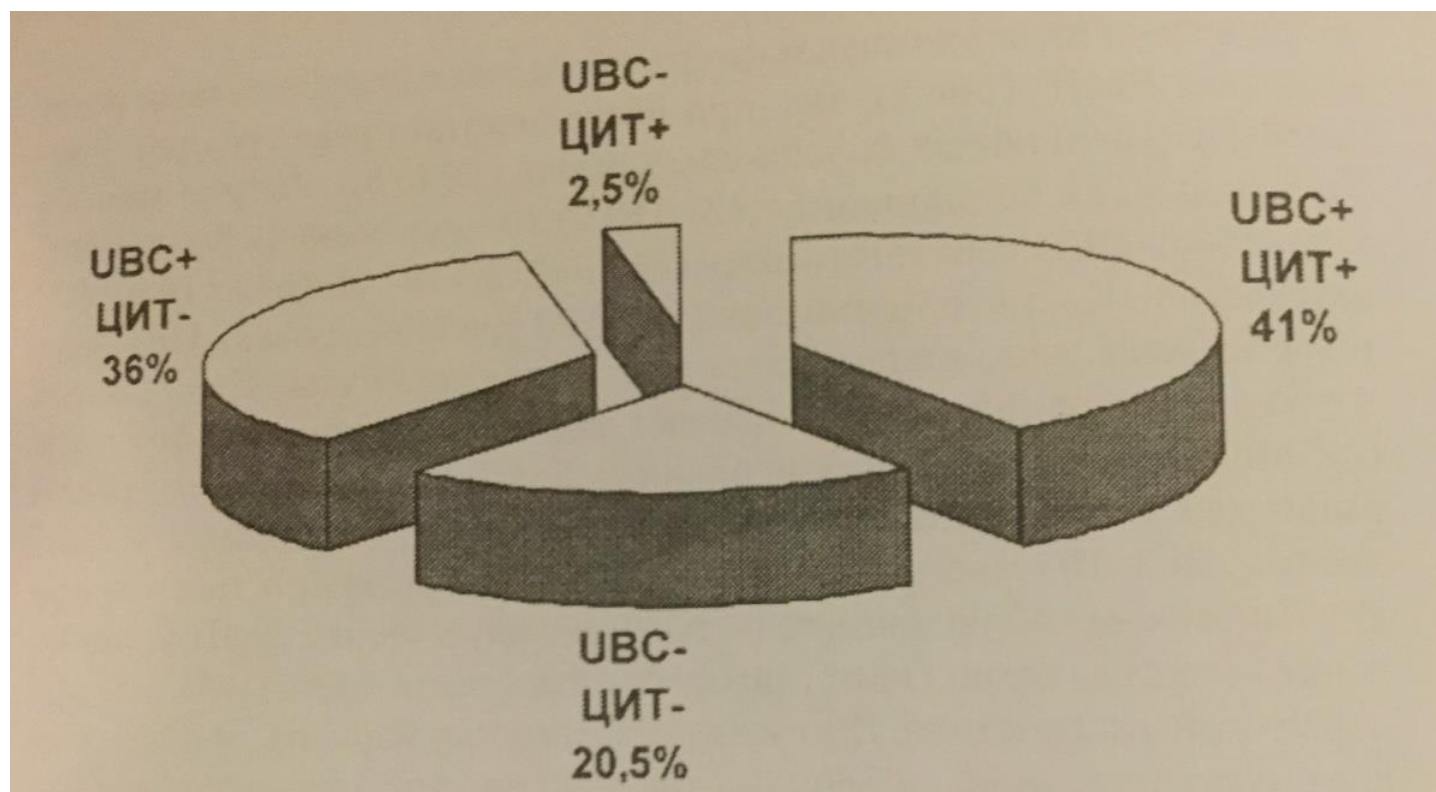
РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

МНИОИ им. П.А. Герцена:



- Эффективность UBC для уточняющей диагностики РМП превосходит эффективность ЦИМ



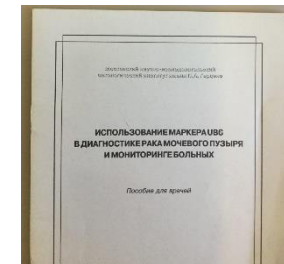
**Сравнение
диагностической
чувствительности UBC
и ЦИМ**

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

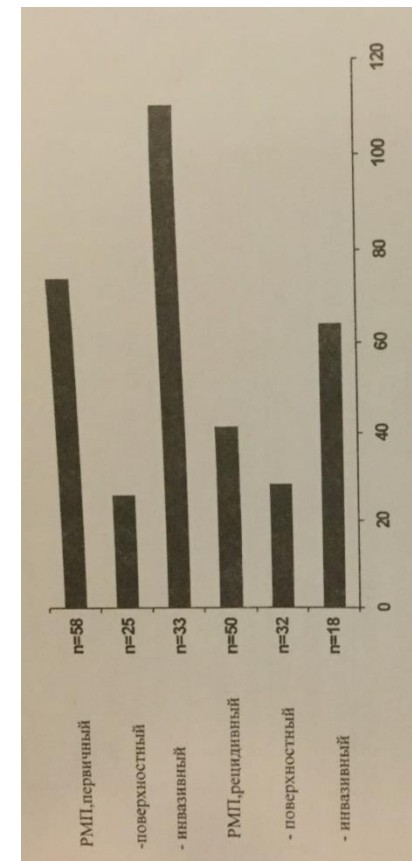
МНИОИ им. П.А. Герцена:

Средний уровень (и диапазон) UBC при инвазивном РМП достоверно выше чем при поверхностном РМП (и у первичных больных и при рецидиве)



Различия в уровнях UBC при поверхностном и инвазивном РМП

Группа	Количество случаев	Пределы UBC ($\cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль Кр)	UBC _{Ср.} ($\cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль Кр)
Первичный	25	0-177,0	26,1 \pm 8,3
-поверхностный	33	1,2-485,7	110,5 \pm 21,2
-инвазивный			
Рецидивный	32	0-170,0	28,5 \pm 9,0
-поверхностный	18	0-256,8	64,2 \pm 16,0
-инвазивный			

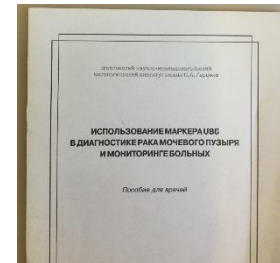


РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

МНИОИ им. П.А. Герцена:

Показания к применению UBC:



Показания:

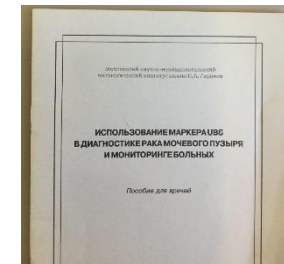
- уточняющая диагностика в сочетании с цитологическим исследованием клеточного осадка мочи;
- мониторинг эффективности лечения переходно-клеточного РМП;
- доклиническое выявление рецидивов заболевания в комплексе с другими диагностическими методами.

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

МНИОИ им. П.А. Герцена:

Противопоказания к применению UBC:



Противопоказания:

- воспалительные неврологические заболевания в острой фазе;
- подтвержденная бактериальная инфекция мочевых путей в период обострения;
- ближайшие 10 дней после исследования мочевого пузыря инвазивным методом (например, цистоскопия).

Обсуждается необходимость корректировки концентрации UBC по креатинину:

- ✓ Пересчёт необходим, так как корректирует степень разведения мочи у разных лиц

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

НИИ Урологии и Интервенционной Радиологии им. Н.А. Лопаткина

- **Первичная диагностика РМП:** оптимальными методами являются УЗИ и цистоскопия. Определение уровня маркеров РМП возможно до проведения цистоскопии.
- **Динамическое наблюдение группы хорошего прогноза:** полученные данные свидетельствуют о возможности комбинации опухолевого маркера и УЗИ при динамическом наблюдении за больными после органосохраняющего лечения.
- Выполнение одного из тестов (ВТА, NMP-22 или UBC) в комбинации с УЗИ каждые 6 месяцев, может стать реальной альтернативой цистоскопии.
- При наличии признаков опухоли хотя бы по результатам одного из этих исследований является показанием к цистоскопии

Сравнительное исследование ряда коммерческих маркеров рака мочевого пузыря в реальной клинической практике / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Д. А. Рощин и др. // Экспериментальная и клиническая УРОЛОГИЯ. — 2015. — № 1. — С. 48–53.

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

НИИ Урологии и Интервенционной Радиологии им. Н.А. Лопаткина

- **Группа плохого прогноза:** сокращение числа цистоскопий при динамическом наблюдении - нецелесообразно.
- **Группа промежуточного прогноза:**
 - EAU не дает специальных рекомендаций относительно данной группы больных.
 - В группе больных промежуточного риска, которые набрали 1-4 балла по шкале EAU, при отрицательном результате УЗИ и опухолевого маркера, проведение цистоскопии может быть отложено.

Сравнительное исследование ряда коммерческих маркеров рака мочевого пузыря в реальной клинической практике / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Д. А. Роцин и др. // Экспериментальная и клиническая УРОЛОГИЯ. — 2015. — № 1. — С. 48–53.

РМП – Лабораторная диагностика

Маркер рака мочевого пузыря UBC – Российские данные

НИИ Урологии и Интервенционной Радиологии им. Н.А. Лопаткина

Оптимизация динамического наблюдения за больными РМП после органосохраняющего лечения с использованием опухолевых маркеров:

Группа риска по развитию рецидива РМП по классификацииEAU	Число баллов	Путь оптимизации с использованием опухолевых маркеров
Низкий риск	0	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров (ВТА, NMP-22 или UBC) – реальная альтернатива цистоскопии.
Промежуточный риск	1-4	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров (ВТА, NMP-22 или UBC) возможна как альтернатива цистоскопии.
Промежуточный риск	5-9	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров дискуссионная; возможно сокращение частоты цистоскопий.
Высокий риск	10-17	Комбинация УЗИ + исследование опухолевых маркеров не является альтернативной цистоскопии.

РМП – Лабораторная диагностика

- Собственно плоскоклеточная карцинома (SCC) МП встречается примерно в 5% случаев.
- До 60% ТТС обнаруживают фокальные участки с признаками плоскоклеточной дифференцировки.
- Факторами риска SCC МП являются длительная катетеризация, нефункционирующий мочевой пузырь, камни, хроническая инфекция *Schistosoma hematobium*.
- SCC МП обычно имеет более агрессивное течение, чем ТТС, у многих пациентов на момент постановки диагноза выявляется стадия pT3 или даже выше.
- В мониторинге при плоскоклеточных опухолях маркер выбора - антиген SCC



Спасибо за внимание!

Группа компаний «БиоХимМак»

119991, Москва, Ленинские горы,
МГУ им. М.В.Ломоносова

тел.: (495) 647-27-40, 932-9214, 939-2364
факс: 939-0997

e-mail: info@biochemmack.ru

www.biochemmack.ru