

Применение мочевого маркера UBC (Urinary Bladder Cancer antigen) в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря после ТУР

Н. И. Тарасов, Д. В. Гуменецкий

Кафедра урологии и андрологии ГОУ ДПО Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования Росздрава, МУЗ ГКБ №6, г. Челябинск

Employment of urinary UBC to detect tumor recurrence of bladder cancer after transurethral resection

N. I. Tarasov, D. V. Gumenetsky

Department of Urology and Andrology Urals State Medical Academy of Postgraduate Education, Unit of Urology Municipal Clinical Hospital №6, Chelyabinsk

Summary

The diagnostic value of the urinary bladder cancer (UBC) antigen as a tumor marker is not clear yet. We designed this study to compare the accuracy of the UBC antigen and voided urine cytology in patients with bladder cancer after transurethral resection (TUR). The subjects were 79 patients, comprising 41 patients with superficial bladder cancer and 38 patients with muscle-invasive tumors in bladder, who had been followed up after TUR. UBC antigen levels were measured by ELISA, using monoclonal antibodies specific for UBC antigen. The voided urine samples were examined for urine cytology and UBC before cystoscopy. The results of the diagnostic tests were compared with the pathology examination results. Of 79 patients, 37 had histologically confirmed transitional cell carcinoma. Results were positive for UBC in 29 and for urine cytology in 14 patients. Sensitivities and specificities were 61,5% and 96,4% for UBC, 15,4% and 100% for urine cytology for non-muscle-invasive cancer and 84 % and 100% for UBC, 48% and 100% for urine cytology in group patients with muscle-invasive cancer, respectively. Conclusion: The UBC test had acceptable sensitivity and specificity in our study. However, results of voided urine cytology and cystoscopy are significantly more reliable. A combination of tumor marker with other noninvasive methods may help diagnose recurrence tumors and lower the requirements for cystoscopy during follow-up.

Введение

Среди онкоурологических заболеваний рак мочевого пузыря является вторым по частоте встречаемости, уступая первое место раку простаты и характеризуется весьма высокой частотой рецидивов. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется до 200 тысяч новых случаев заболевания, до 70% приходится на долю поверхностного рака, до 25% пациентов имеют инвазивные формы, у 5% имеются метастазы [1, 2].

В мониторинге за течением заболевания после органосохраняющего лечения ведущими в обследовании являются инвазивные методы — цистоскопия и биопсия стенки мочевого пузыря. Однако по мнению некоторых онкологов, приемлемым в диагностике рецидивов заболевания после ТУР, а также мониторинге после лучевой и химиотерапии является применение опухолевых маркеров (онкомаркеров) различной природы [3, 4, 13]. Чувствительность и специфичность некоторых мочевых маркеров выше общепринятого и широко применяемого цитологического исследования, уступаю только цистоскопии с биопсией, но имея несомненное преимущество — неинвазивность.

Для скрининга рака и первичного выявления заболевания применяются различные тесты: NMP22 (ядерный матричный белок), ВТА-stat, ВТА-Trak тесты, определение уровня теломераз, определение тканевых полипептидных антигенов — цитокератинов [3, 4, 5].

Цитокератины (ЦК) являются структурными белками эпителиальных клеток. В злокачественно измененных клетках различных эпителиев, включая метастазы, экспрессия соответствующих ЦК многократно повышается. Выявление в биологических жидкостях организма, сыворотке крови и моче растворимых фрагментов ЦК нашло применение в онкологии в создании ряда тест-систем: ТПА (тканевой полипептидный антиген), СУFRA21.1 (цитокератин 19), UBC (цитокератин 8 и 18) и другие [5, 7]. Одним из перспективных в диагностике рака мочевого пузыря (РМП) считается опухолевый маркер UBC, чувствительность которого по данным ряда авторов достигает 80%, а специфичность — 90% [7, 8, 9]. UBC является чувствительным индикатором пролиферации опухолевых клеток в мочевом пузыре и может быть использован для оценки

прогноза, мониторинга и контроля лечения [10, 13].

Однако в научной печати высказываются разноречивые мнения о его эффективности, а в отечественной литературе опубликованы единичные работы. Следовательно, дальнейшие изыскания в этом направлении можно считать, несомненно, актуальными.

Цель исследования: изучение информативности опухолевого маркера UBC в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря, сравнение чувствительности теста с цитологическим исследованием мочи и цистоскопией.

Материал и методы исследования

Настоящая работа основана на ретроспективном анализе течения рака мочевого пузыря у 79 пациентов, наблюдавшихся нами в период с мая 2006 года по март 2008 года. 58 из них были мужчины и 21 женщины, средний возраст составлял 62,8 года (от 28 до 83 лет). Все пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом рака мочевого пузыря pT1-T3NxMo перенесли ранее органосохраняющее оперативное лечение методом ТУР или ТУР вапоризацией с последующей лучевой, либо химиотерапией.

Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — (n=41) — пациенты, которым в период с 2001 по 2006 произведены органосохраняющие варианты лечения с поверхностным раком мочевого пузыря Ta-1NoMo G1-3; 2-я группа (n=38) — больные с 2003 по 2006 год, перенесшие органосохраняющее лечение по поводу мышечно-инвазивного РМП с T2-T3NxMo с последующим комбинированным (лучевая, химиотерапия) лечением и ремиссией не менее 12 месяцев. Кроме проводимого комплексного обследования, включавшего УЗИ мочевого пузыря, простаты, регионарных лимфоузлов, печени, КТ малого таза, R-графию легких, скинтиграфию тазовых лимфоузлов, общий анализ мочи, всем обязательно проводилось бактериологическое и цитологическое исследование мочи, определение опухолевого маркера UBC.

Пробы мочи для цитологического исследования и определения уровня UBC брались из произвольной порции утренней мочи до проведения цистоскопии, либо через месяц после завершения лучевой или внутрипузырной химиотерапии. Всем пациентам 1-й и 2-й групп затем была выполнена цистоскопия, в зависимости от визуальных находок произведена биопсия опухоли, участков подозрительных на рецидив опухоли, либо «слепая» мультифокальная биопсия. Полученные экземпляры ткани подвергнуты патоморфологическому исследованию.

Для проведения теста с мочевым маркером РМП нами использован иммуноферментный метод количественного определения маркера рака мочевого пузыря UBC I I -ELISA («IDL», Швеция)

Образцы мочи, отобранные для проведения теста в соответствии с требованиями метода из произвольной порции мочи, находившейся в мочевом пузыре не менее 3-х часов, подвергнуты центрифугированию в течение 10 минут при 1000g, разбавлены супернатантом 1:10 непосредственно перед анализом. Образцы при длительном хранении были заморожены и хранились при температуре -20 градусов С. Аналитическим диапазоном считали концентрацию UBC антигена от 0 до 15 мкг/л, от 0 до 12 мкг/л — наличие опухоли маловероятно, 12-15 мкг/л — пограничная зона, более 15мкг/л — вероятность рецидива опухоли высока.

Сопоставимость результатов диагностики, полученных разными методами у одних и тех же пациентов, проводили с помощью критерия Макнимара. Различия в чувствительности и специфичности методов для разных групп пациентов оценивали с помощью G-критерия максимального правдоподобия (*Sokal et al. 1995*). Сравнительную оценку точности метода UBC в группах пациентов с поверхностным и мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря проводили путем построения характеристических кривых (ROC-кривых) и сравнения площадей под ними, вычисленными по Уилкоксоу (*Mets et al., 1998*).

Результаты

У 38 (48,1%) пациентов: 13 (31,7%) из 1-й и 25 (65,8%) из 2-й группы при цистоскопии обнаружен рецидив опухоли мочевого пузыря. При гистологическом исследовании рецидив переходного-клеточного рака был подтвержден у 37 (46,8%) пациентов: 12 (29,3%) из 1-й и 25 (65,8%) из 2-й группы. У 33 (41,8%) по данным цистоскопии и биопсии стенки пузыря рецидив не обнаружен. В обеих группах большинство рецидивов носили поверхностный характер, размер узлов не превышал 10 мм, количество узлов до 2-4. У 2 (4,9%) человек из 1-группы, и 8 (21,1%) из 2-й обнаружены рецидивы в зоне предыдущей резекции, имевшие более глубокую инвазию в стенку мочевого пузыря.

Результаты основных методов мониторинга РМП у пациентов 1-й группы представлены в табл. 1

Анализ результатов представленных в таблице показывает, что чувствительность теста UBC была в 4 раза выше чувствительности цитологического исследования мочи (61,5% против 15,4%), в то время как цитология мочи имела несколько более высокую специфич-

ность (100% против 96,4%). Чувствительность и специфичность цистоскопии была 92,3% и 100% соответственно.

В 1-й группе больших колебаний показаний мочевого маркера UBC не наблюдалось, от 1,2 мкг/л до 44,8 мкг/л, (среднее $9,65 \pm 0,01$). У 8 пациентов с рецидивом рака мочевого пузыря подтвержденным цистоскопией и морфологическим исследованием, уровень маркера был выше аналитического — от 16,8 до 44,8 мкг/л (среднее $22,3 \pm 0,02$). У 2-х пациентов из первой группы с результатами мочевого маркера 23,1 и 44,8 мкг/л выявлен рецидив с инвазией всех слоев стенки пузыря и ухудшением стадии pT, большим выполнено цистэктомия. Четкой связи между показателями маркера UBC теста, количеством и расположением рецидивных опухолевых узлов и гистологической дифференцировкой опухоли не выявлено.

Результаты сравнения основных методов диагностики рецидивов в группе больных с мышечно-инвазивным РМП представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что чувствительность UBC теста в группе больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря превышала чувствительность цитологического исследования почти в 2 раза (84,0% против 48,0%), специфичность всех трех методов диагностики в исследуемой группе была одинакова — 100%.

Колебания показателей UBC во 2-й группе были от 2,3 мкг/л до 293 мкг/л (среднее $58,67 \pm 0,01$), причем у 9 пациентов уровень маркера превышал показатель 100 мкг/л, из них 6 после проведенного обследования рекомендована цистэктомия. У 3 больных с уровнем UBC 147,4 мкг/л, 204,4 мкг/л и 293 мкг/л выявлены метастазы в печень и регионарные лимфоузлы.

Мочевой маркер UBC показал более высокую чувствительность в группе больных с агрессивным течением заболевания, у пациентов с распространенным процессом и рецидивами заболевания на стадии T2-T3N1M1.

Сравнение групп пациентов с поверхностным и мышечно-инвазивным РМП отдельно по чувствительности теста UBC не выявило статистически значимых различий $G[1]=2,297$; $P=0,226$. Также не выявлено статистически значимых различий при сравнении 1-й и 2-й групп по специфичности UBC теста $G[1]=0,454$; $P=1,000$. Тем не менее, для количественных признаков, в частности UBC, такое сравнение не является оптимальным и лучше использовать сравнение площадей под характеристическими ROC-кривыми [6].

Как показано на рисунке площадь (A wilcoxon = $0,9429 \pm 0,0400$) под ROC-кривой в группе с мышечно-инвазивным раком больше, чем площадь под ROC-кривой (A wilcoxon = $0,7706 + 0,0853$) с поверхностным раком. Таким образом диагностическая точность теста UBC оказалась достоверно выше в группе с мышечно-инвазивным раком, несмотря на то, что при их сравнении имелась отчетливая тенденция к различиям по Z-критерию: $Z=1,829$; $P=0,067$.

Обсуждение

Полученные нами результаты показали, что UBC тест превосходил цитологию мочи по чувствительности, хотя специфичность цитологии и цистоскопии были выше. В проведенном нами исследовании чувствительность UBC маркера была 61,5% при выявлении рецидивов в группе с поверхностным раком мочевого пузыря, и 84,0% при диагностике рецидивов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря,

Таблица 1. Чувствительность и специфичность основных методов обследования пациентов с поверхностным РМП (1-я группа (n=41)).

Метод диагностики РМП	Чувствительность (истинно-положительные случаи / положительные случаи)	Специфичность (истинно-отрицательные случаи / отрицательные случаи)	Значимость различий в тесте Макнимара
UBC	61,5%, (8/13)	96,4%, (27/28)	1-2: $P=0,375$
Цистоскопия и биопсия	92,3%, (12/13)	100%, (26/26)	1-3: $P=0,016$
Цитология мочи	15,4%, (2/13)	100%, (28/28)	2-3: $P=0,002$

Таблица 2. Чувствительность и специфичность основных методов исследования во 2-й группе (пациенты с мышечно-инвазивным РМП)

Метод диагностики РМП	Чувствительность (истинно-положительные случаи / положительные случаи)	Специфичность (истинно-отрицательные случаи / отрицательные случаи)	Значимость различий в тесте Макнимара
UBC	84,0%, (21/25)	100%, (7/7)	1-2: $P=0,063$
Цистоскопия и биопсия	100%, (25/25)	100%, (7/7)	1-3: $P<0,001$
Цитология мочи	48,0%, (12/25)	100%, (7/7)	2-3: $P<0,001$

что было сопоставимо с результатами Eissa и его коллег [9], изучавших роль мочевых маркеров UBC и BTA в диагностике РМП. При оценке роли опухолевых маркеров в наблюдении за пациентами с переходно-клеточным раком мочевого пузыря после ТУР Mian et al. [15] получили чувствительность UBC теста 66% и специфичность 90%, сравнимую с результатами нашего исследования. Во многих исследованиях чувствительность и специфичность мочевых маркеров была ниже полученных нами результатов, но превосходила по чувствительности цитологию мочи [10, 11, 12]. Возможно разница в полученных результатах объясняется тем, что в указанных работах авторы применяли UBC тест для выявления первичной опухоли.

Sanches-Carbayo et al. [13] обследовав 232 пациента, оперированных с диагнозом РМП, установили, что при мониторинге за больными с помощью теста UBC, его показатели опережали диагностику рецидива с помощью цистоскопии у 81% пациентов. Наиболее важным было то, что отрицательные значения UBC теста в ходе мониторинга в обеих группах его исследования были связаны с отсутствием рецидива приблизительно в 95% наблюдений. M.A. Zargar et al. [16] полагают, что сочетанное применение онкомаркеров и цитологического исследования мочи способно повысить диагностическую ценность неинвазивных методов.

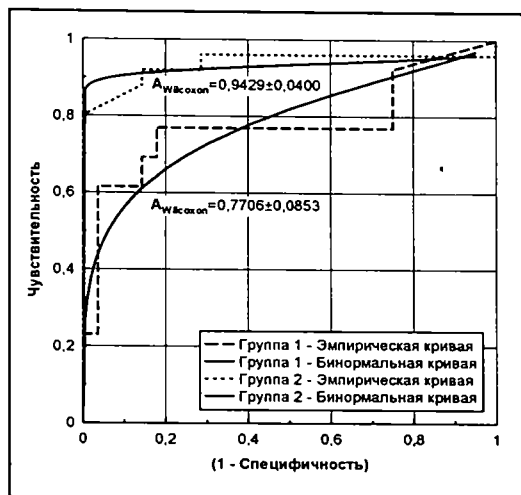
Проводя наше исследование мы не пытались заменить UBC тестом существующие методы обследования, полагая, что применение опухолевого маркера позволит снизить количество цистоскопий или увеличить интервалы между ними при наблюдении за пациентами с РМП.

Заключение

Таким образом, по нашим данным, частота рецидивирования рака мочевого пузыря, при применении органосохраняющих операций приближается к 70%. Больные, перенесшие эти операции, нуждаются в регулярном мониторинге. Частые обследования, включающие цистоскопию, биопсию и, в некоторых случаях, повторные оперативные вмешательства, являются дорогостоящими и инвазивными процедурами.

Мониторинг заболевания с помощью мочевого маркера UBC позволяет обособленно расширить программу обследования для выявления рецидивов, а устойчиво отрицательные значения маркера могут являться основанием для отсрочки или снижения частоты цистоскопий. Перспективно сочетанное применение маркера UBC с цитологическим исследованием мочи. Использование UBC в этой связи является доступным, эффективным и неинвазив-

Рисунок Характеристические кривые и площади под ними для метода UBC-диагностики РМП в группах пациентов: 1) с поверхностным РМП и 2) с мышечно-инвазивным РМП



ным методом наблюдения за больными раком мочевого пузыря перенесшими органосохраняющие операции.

Литература

1. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России. Онкоурология 2005; (1):3-6
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.; 2006
3. Матвеев Б. П., Фигурин К. М., Карякин О. Б. Рак мочевого пузыря. М., Вердана; 2001.
4. Переверзев А. С., Петров С. Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков, 2002.
5. Шелепова В. М. Клиническое значение определения растворимого фрагмента цитокератина 19-CYFRA 21-1, Лаборатория 2004; 2:3-5.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002; 312 с.
7. Mungan NA, Vreisema JL, Thomas CM, Kiemeny LA, Witjes JA. Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer. Urology. 2000; 56:787-92.
8. Sumi S, Arai K., Kitahara S., Yoshida KI. Preliminary report of the clinical performance of the a new urinary bladder cancer antigen test: comparison to voided urine cytology in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Clin. Chim. Acta. 2000; 296:111-20.
9. Eissa S, Swellam M., Sadek M., Mourad M.S., Ahmady O.E., Khalifa A. Comparative evaluation of the nuclear matrix protein. Fibronectin, urinary bladder cancer antigen and voided urine cytology in the detection of bladder tumors. J. Urol. 2002; 168:465-9.
10. 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 fragment of cytokeratins 8,18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. Eur Urol. 2002; 41:34-9.

11. Boman H., Hedelin H., Hoimang S. Four bladder tumor markers have a disappointingly low sensitivity for small size and low grade recurrence. J Urol. 2002; 167:80-3.
12. J Urol. 2002; 167:80-3.
13. Giannopoulos A., Manousakas T., Gourani A. et al. Comparative evaluation of diagnostic performance of the BTA stat test, NMP 22 and urinary bladder cancer antigen for primary and recurrent bladder tumors J Urol. 2001; 166:470-5
14. Sanchez- Carbayo M., Urrutia 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; 92:2820-8.
15. Martin G. Friedrich, A. Hellstern, Stefan H. Hautmann et al. Clinical use of urinary markers for detection and prognosis of bladder carcinoma: a comparison of immunocytology with monoclonal antibodies against Lewis X and 486p3/12 with the BTA stat and NMP 22 tests. J Urol. 2002; 168:470-4.
16. Mian C., Lodde M., Haitel A., Egarter Vigi E., Marberger M. Comparison of two qualitative assays, in the UBC rapid test and BTA stat test, in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder. Urology. 2000 Aug. 1 B6(2) 22.
17. M. Ali Zargar et al. Comparative evaluation of Urinary Bladder Cancer Antigen and Urine Cytology in the diagnosis of bladder cancer. Urology Journal. 2005; 2.N3:137-140
18. Metz C. E., Herman B. A., Shen J-H. Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. Statistics in Medicine. 1998; 17:1033-1053.
19. Sokal R. R., Rohlf F. J. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. N-Y: Freeman & Co, 1995.

Уральский Медицинский Журнал

Лещенко Игорь Викторович — главный редактор журнала
Сусоева Анна Викторовна — технический директор, ответственный секретарь

График выхода тематических номеров на 2009 год

№ п/п	Редакционная коллегия журнала, ответственный редактор	Наименование номера	Выпуск номера, месяц
1.	Проф. Бурлева Елена Павловна	Хирургия	январь
2.	Проф. Лесняк Ольга Михайловна	Ревматология	февраль
3.	Проф. Обоскалова Татьяна Анатольевна	Акушерство и гинекология	апрель
4.	Проф. Гринберг Лев Моисеевич, Е. Л. Казачков	Патоморфология	май
5.	Проф. Царькова Софья Анатольевна	Педиатрия	июнь
6.	Проф. Жолудев Сергей Егорович	Стоматология	июнь
7.	К. м. н. Поташева Ангелина Петровна	Психиатрия	июль
8.	Проф. Лещенко Игорь Викторович	Сборник работ	июль
9.	Проф. Руднов Владимир Александрович	Интенсивная терапия	август
10.	Проф. Насыбуллина Галия Макс утовна	ОЗО	сентябрь
11.	Проф. Шалаев Сергей Васильевич	Кардиология	октябрь
12.	Проф. Ковалев Владислав Викторович	Перинатология	ноябрь
13.	Проф. Журавлев Владимир Николаевич Проф. Назаров Андрей Владимирович	Урология и нефрология	декабрь