

Использование UBC-теста в качестве уринологического маркера рака мочевого пузыря

Винтизенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Стуканов С.Л.

UBC-test use in the capacity of urinary marker of bladder cancer

Vintizenko S.I., Slonimskaya Ye.M., Usynin Ye.A., Stukanov S.L.

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

© Винтизенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Стуканов С.Л.

С помощью иммуноферментного анализа у 54 больных раком мочевого пузыря (РМП) исследован уровень опухолевого маркера UBC. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования UBC-теста для диагностики первичного РМП, контроля за больными для выявления поверхностных и инвазивных рецидивов после проведенного органосохранного лечения. UBC может рассматриваться в качестве дополнительного диагностического маркера, позволяющего предполагать наличие инвазивного характера роста опухоли, а также для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак, мочевого пузыря, опухолевый маркер UBC.

The enzyme immunoassay was used to evaluate diagnostic value of level of tumoral marker UBC at 54 patients with muscle invasive bladder cancer. The obtained data testify to possibility of use of the UBC-test for diagnostics primary bladder cancer, at monitoring for patients for revealing superficial and muscle invasive relapses after spent treatments. UBC it can be considered as the additional diagnostic marker, allowing to assume presence muscle invasive character of growth of a tumors, and also for an efficiency estimation neoadjuvant chemotherapy.

Key words: cancer, urinary bladder, tumor UBC marker.

УДК 616.62-006.6-072.85

Введение

Среди всех злокачественных новообразований на долю рака мочевого пузыря (РМП) в России приходится 2,4%, а в структуре онкоурологических заболеваний он занимает второе место после рака предстательной железы. За последнее десятилетие прирост заболеваемости РМП составил 23,6% [2].

В качестве основного метода выявления первичной опухоли мочевого пузыря, а также при контрольных обследованиях используют инвазивный способ диагностики — цистоскопию. Она позволяет определить наличие, размеры, количество, локализацию новообразований, установить стадию заболевания, а также осуществить забор биопсийного материала с последующим морфологическим исследованием, которые необходимы для оценки прогноза и выбора тактики лечения. Установить распространенность процесса помогает ряд дополнительных неинвазивных способов обследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография. К преимуществам этих лучевых методов диагностики можно отнести получение информации о глубине опухолевой инвазии в стенку мочевого пузыря, состоянии забрюшинной и тазовой клетчатки, лимфатических узлов. Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не может заменить цистоскопическое исследование, которое остается методом выбора в визуализации первичной и рецидивной опухоли, а также при поверхностных опухолях мало-

дующим морфологическим исследованием, которые необходимы для оценки прогноза и выбора тактики лечения. Установить распространенность процесса помогает ряд дополнительных неинвазивных способов обследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография. К преимуществам этих лучевых методов диагностики можно отнести получение информации о глубине опухолевой инвазии в стенку мочевого пузыря, состоянии забрюшинной и тазовой клетчатки, лимфатических узлов. Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не может заменить цистоскопическое исследование, которое остается методом выбора в визуализации первичной и рецидивной опухоли, а также при поверхностных опухолях мало-

го размера. Эффективность сонографии при опухолях размером менее 5 мм составляет всего 37% [6].

Разработаны и лабораторные способы диагностики РМП. Одним из таких методов является цитологическое исследование клеточного осадка мочи, которое используется при проведении скрининга, но в большей мере для мониторинга с целью выявления рецидивов после органосохранного лечения РМП [3, 4, 6]. Однако в 30–40% случаев цитологическое исследование оказывается неинформативным вследствие отсутствия для анализа достаточного количества клеток в осадке мочи [5, 6, 9].

В последнее десятилетие внимание исследователей сосредоточено на поиске новых, более информативных неинвазивных методов диагностики, в частности различных онкомаркеров РМП [7, 8]. Так, в зарубежной литературе были представлены данные, свидетельствующие о возможности использования ряда мочевых онкомаркеров для скрининга и первичного выявления опухолей мочевого пузыря: NMP22 (ядерный матричный белок), BTA-stat, BTA-Trak, определение уровня теломераз и тканевых полипептидных антигенов [8, 12]. Однако основным их недостатком явилась низкая специфичность — 66–73%. Это привело к необходимости выполнения большого количества уточняющих методов обследования, в частности цистоскопий, что явилось препятствием для широкого применения онкомаркеров в онкоурологической практике.

Повышение информативности маркерных исследований при РМП стало возможным благодаря выявлению в моче растворимых фрагментов цитокератинов и созданию ряда новых тест-систем: тканевой полипептидный антиген (ТПА), CYFRA21.1 (цитокератин 19), UBC (цитокератин 8 и 18) и др. По данным ряда зарубежных авторов, эти маркеры продемонстрировали не только достаточно высокую чувствительность — 67–81%, но, что более значимо, и специфичность — 78–90% в отношении диагностики РМП [8, 12]. Цитокератины представляют собой белки промежуточных

филаментов цитоскелета эпителиальных клеток, количество которых повышается при злокачественной трансформации клеток [1]. Особый интерес представляет опухолевый маркер UBC (urinary bladder cancer).

В России он был применен в 2003 г. специалистами Научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена (г. Москва) в качестве нового неинвазивного метода выявления злокачественных новообразований мочевого пузыря. Исследователями было показано, что в целом чувствительность UBC для выявления РМП составила 72%: для первичных пациентов — 81%, а для больных с рецидивами — 63%, специфичность — 87,5% [7]. Большинство онкологов рекомендуют использовать маркер UBC для выявления первичного РМП, поверхностных и инвазивных рецидивов [7, 9, 13]. При этом единой точки зрения в отношении применения этого онкомаркера для определения прогноза заболевания, оценки эффективности и контроля за проведенным лечением на сегодняшний день нет.

Цель настоящего исследования — изучение возможности использования опухолевого маркера UBC для диагностики первичного РМП, поверхностных, инвазивных рецидивов и оценки эффективности предоперационной цитостатической терапии.

Материал и методы

В исследование включено 54 пациента (42 мужчины, 12 женщин) с верифицированным переходно-клеточным РМП. Средний возраст составил $(52,8 \pm 0,5)$ года. Поверхностный рост опухоли был выявлен у 28 больных (T1N0M0 G1-3), а инвазивный у 26 пациентов (T2-3bN0M0 G1-3). Всем больным было проведено органосохраняющее лечение, которое включало трансуретральную резекцию новообразований мочевого пузыря. Пациентам с поверхностным РМП в адьювантном режиме выполнялась внутрипузырная химиотерапия цисплатином в суммарной дозе 200 мг. Больные с мышечно-инва-

зивными формами РМП получали по два курса системной полихимиотерапии в неoadъювантном и адъювантном режимах по стандартной схеме m-vac (метотрексат — 30 мг/м² площади тела в 1-й и 8-й дни, винбластин — 4 мг/м² площади тела в 1-й и 8-й дни, цисплатин — 70 мг/м² площади тела во 2-й день, доксорубин — 30 мг/м² во 2-й день), перерыв между курсами составлял 4–6 нед.

Для оценки распространенности процесса выполнялась светооптическая цистоскопия с измерением двух максимальных размеров опухоли, учитывались количество новообразований, характер их роста, осуществлялся забор биопсийного материала. Дополнительно проводились УЗИ, компьютерная томография. Исследование биопсийного и операционного материала включало определение гистотипа опухоли, степени ее дифференцировки и инвазии, оценку терапевтического патоморфоза после цитостатической терапии. Стадия заболевания определялась в соответствии с международной классификацией TNM 6-го пересмотра (2002).

Объективная оценка эффективности предоперационного лечения проводилась по шкале RECIST после двух курсов химиотерапии и основывалась на данных УЗИ, компьютерной томографии и цистоскопии.

Для определения уровня UBC производился забор мочи из мочевого пузыря, наполненного в течение не менее 3 ч. Принцип метода основан на количественном радиометрическом выявлении цитокератинов 8 и 18 в моче с помощью тест-системы UBC методом сэндвича в твердой фазе на основе иммунохимической реакции с эталоном, контролем и опытными пробами, реагирующими одновременно с антителами, связанными в твердой фазе фрагментами 6D7 и 3F3 и антителами, меченными J 125 во время инкубации в пробирках. За норму принято считать показатель UBC 0–12 · 10⁻⁴ мкг/мкмоль.

Точки исследования: на этапе первичной диагностики, после проведения предоперационной химиотерапии, и по окончании лечения —

один раз в 3 мес перед контрольными цистоскопическими исследованиями на протяжении 2 лет наблюдения.

Полученные данные были обработаны с использованием программы Statistica 6.0. Рассчитывали среднее значение и ошибку $M \pm m$. Уровень статистической значимости принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов, страдающих РМП, исходно до проведения инвазивных диагностических процедур было зарегистрировано стойкое повышение уровня онкомаркера UBC в моче от 20,1 до $110,5 \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль (средний уровень $(41,3 \pm 16,2) \cdot 10^{-4}$). Установлено, что имеются существенные различия в средних величинах UBC. Наиболее высокий средний показатель исследуемого онкомаркера — $(61,1 \pm 14,9) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль — был выявлен у больных с мышечно-инвазивным РМП, а у пациентов с поверхностными новообразованиями он был значимо ниже — $(39,4 \pm 13,7) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень UBC у больных раком мочевого пузыря в зависимости от характера поражения стенки мочевого пузыря

Форма РМП	Уровень UBC, 10 ⁻⁴ мкг/мкмоль	
	Пределы колебаний	Средний
Поверхностный	21,7–90,7	39,4 ± 13,7*
Инвазивный	22,3–106,1	61,1 ± 14,9*

* Различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Кроме того, отмечено, что по мере усиления опухолевой инвазии в стенку мочевого пузыря имеет место тенденция к увеличению уровня UBC. У 50% больных с поверхностными формами заболевания уровень UBC не превышал 40 мкг/мкмоль, тогда как при инвазивном РМП в 89,5% случаев эти значения были выше (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют, что маркер может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия при определении наличия опухолевой инвазии в стенку мочевого пузыря.

Таблица 2

Распределение первичных больных РМП в зависимости от характера поражения стенки мочевого пузыря и уровня UBC, абс. (%)

Форма РМП	Уровень UBC, 10^{-4} мкг/мкмоль			
	20–40	40–60	60–80	>80
Поверхностный	14 (50)*	8 (28,6)*	5 (17,9)*	1 (3,5)*
Инвазивный	3 (11,5)	9 (34,7)	11 (42,3)	3 (11,5)

* Различия между группами больных в рамках одного интервала UBC достоверны ($p < 0,05$).

После проведения двух курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) из 26 больных инвазивным РМП у 11 (42,3%) пациентов была отмечена частичная регрессия злокачественного процесса с уменьшением размеров опухоли на 30–70% от исходных. У 13 (50%) больных после двух курсов лечения новообразования уменьшились менее чем на 20%, что означало стабилизацию процесса. Лишь у 2 (7,7%) пациентов, несмотря на проведение цитостатической терапии, отмечалось прогрессирование заболевания, проявляющееся увеличением размеров опухолевых очагов и их слиянием. Проведено сопоставление изменения уровня онкомаркера UBC в зависимости от клинической эффективности проведенного лечения. Так, максимальное снижение значений UBC после проведения двух курсов НАХТ отмечено у больных с частичной регрессией и составило $(24,6 \pm 12,5) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль. У пациентов со стабилизацией процесса этот показатель был несколько выше — $(35,1 \pm 14,1) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль. Наряду с этим у 2 больных с прогрессированием заболевания уровень UBC существенно вырос по сравнению с первоначальными значениями и составил $(81,5 \pm 17,3) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность неоадъювантной химиотерапии в зависимости от уровня UBC у больных РМП

Эффективность НАХТ	Количество больных, абс. (%)	Средний уровень UBC, 10^{-4} мкг/мкмоль	
		До лечения	После двух курсов НАХТ
Частичная регрессия	11 (42,3)	$60,4 \pm 14,1$	$24,6 \pm 12,5^*$
Стабилизация процесса	13 (50)	$68,1 \pm 15,4$	$35,1 \pm 14,1^*$
Прогрессирование	2 (7,7)	$63,7 \pm 12,9$	$81,5 \pm 17,3$

* Различия между показателями при сравнении группы «частичная регрессия» с группой «прогрессирование» и группы «стабилизация» с группой «прогрессирование» достоверны ($p < 0,05$).

Следует отметить, что после выполненного органосохраняющего лечения у всех пациентов уровень маркера UBC приходил к нормальным значениям. За 2-летний период динамического наблюдения рецидивы РМП были диагностированы у 19 (67,9%) пациентов с поверхностным и у 14 (53,8%) больных с инвазивным РМП (табл. 4).

Таблица 4

Зависимость уровня UBC от характера поражения стенки мочевого пузыря рецидивной опухолью

Показатель	Первичный рак мочевого пузыря, ПФ		
	ИЗ	ПР (12 человек)	ИР (7 человек)
Пределы колебаний UBC, 10^{-4} мкг/мкмоль	2,4–10,1	20,1–86,3	22,3–106,1
Средний уровень UBC, 10^{-4} мкг/мкмоль	$6,3 \pm 2,2$	$22,3 \pm 12,1^*$	$57,1 \pm 16,4^*$
Показатель	Первичный рак мочевого пузыря, ИФ		
	ИЗ	ПР (8 человек)	ИР (6 человек)
Пределы колебаний UBC, 10^{-4} мкг/мкмоль	2,9–11,3	23,6–91,4	20,5–101,2
Средний уровень UBC, 10^{-4} мкг/мкмоль	$7,5 \pm 2,6$	$24,1 \pm 13,2^*$	$53,8 \pm 15,1^*$

Примечание. ПФ — поверхностная форма; ИФ — инвазивная форма; ИЗ — исходные значения UBC после лечения первичной опухоли; ПР — поверхностный рецидив; ИР — инвазивный рецидив.

* Различия при сравнении групп больных с поверхностными и инвазивными рецидивами достоверны ($p < 0,05$).

У всех этих больных показатель UBC был выше нормы и зависел, как и у первичных пациентов, от характера поражения стенки мочевого пузыря. Как видно из данных, представленных в табл. 4, самый высокий средний показатель онкомаркера ($(53,8 \pm 15,1)$; $(57,1 \pm 16,4) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль) наблюдался у больных с мышечно-инвазивным рецидивом РМП, а наиболее низкий у пациентов с поверхностными рецидивными новообразованиями ($(22,3 \pm 12,1)$; $(24,1 \pm 13,2) \cdot 10^{-4}$ мкг/мкмоль) ($p < 0,05$). В то же время средний уровень UBC как поверхностных, так и инвазивных рецидивов

опухоли был ниже показателей маркера у первичных больных с соответствующим характером поражения стенки мочевого пузыря.

Отмечено, что при наличии инвазии рецидивной опухоли в стенку мочевого пузыря имеют место более высокие показатели UBC. По данным, представленным в табл. 5, у 60% больных с поверхностными формами заболевания уровень UBC не превышал 40 мкг/мкмоль, тогда как при инвазивном РМП у 92,3% пациентов эти значения были выше. Представленные данные также подтверждают предположения в том, что маркер может служить дополнительным диагностическим критерием.

Таблица 5

Зависимость уровня UBC от характера рецидива опухоли мочевого пузыря, абс. (%)

Характер рецидива	Уровень UBC, · 10 ⁻⁴ мкг/мкмоль			
	20–40	40–60	60–80	>80
Поверхностный (20 человек)	12 (60)*	5 (25)*	3 (15)	—
Инвазивный (13 человек)	1 (7,7)	6 (46,1)*	4 (30,8)*	2 (15,4)

* Различия между группами больных в рамках одного интервала UBC достоверны ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования UBC-теста для диагностики первичного РМП, при мониторинге больных для выявления поверхностных и инвазивных рецидивов после проведенного органосохраняющего лечения. UBC может рассматриваться в качестве дополнительного диагностического маркера, позволяющего предполагать наличие инвазивного характера роста опухоли, а также для оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Литература

1. Маршутина Н.В., Сергеева Н.С., Стороженко И.В. и др. Оценка новых опухолевых маркеров TAG12, CA242 и UBC у онкологических больных // Материалы 5-го Всерос. съезда онкологов. Казань, 2000. С. 190–191.
2. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Корякин О.Б. Рак мочевого пузыря. М., 2001. 243 с.
3. Матвеев А.А. Цитодиагностические критерии прогрессии рака мочевого пузыря // Материалы 5-го Всерос. съезда онкологов. Казань, 2000. С. 340–342.
4. Мационис А.Э., Матвеев А.А., Медведева Л.А., Ягубянец Ю.Т. Поверхностный рак мочевого пузыря. Роль патолога // Материалы 4-й Всерос. конф. М., 2001. С. 30–38.
5. Меньшиков В.В. Качество клинических лабораторных исследований. М.: Москва, 2002. 304 с.
6. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002. 303 с.
7. Сергеева Н.С., Родина И.А., Русаков И.Г. и др. Исследование UBC-антигена как возможного урологического маркера рака мочевого пузыря // Рос. онкол. журн. № 1. 2004. С. 30–33.
8. Шелепова В.М. Клиническое значение определения растворимого фрагмента цитокератина 19-Cyfra 21-1 // Лаборатория. 2004. № 2. С. 3–6.
9. Babjuk M., Kostirova M. and 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. № 41. P. 34–39.
10. Bol M.G., Baak J.P., van Diermen B. et al. Proliferation markers and DNA content analysis in urinary bladder TaT1 urothelial cell carcinomas: identification of subgroups with low and high stage progression risk // J. Clin. Pathol. 2003. V. 56. P. 447–452.
11. Dai G., Wang X. Development of bladder cancer chemoprevention // Wei. Sheng. Yan. Jiu. 2003. V. 32. P. 159–162.
12. Mungan N.A., Vriesema J.L., Thomas C.M. et al. Urinary bladder cancer test: a new urinary tumor marker in the follow-up of superficial bladder cancer // Urology. 2000. P. 787–792.
13. Sanchez-Carbayo M., Herrero E., Megias J. et al. Comparative sensitivity of urinary CYFRA 21-1, UBC, TPA and NMP22 in the detection of bladder cancer // J. Urol. 1999. № 162. P. 1951–1956.
14. Yamashita S., Hoshi S., Ohyama C. et al. Urethral recurrence following neobladder in bladder cancer patients // Tohoku J. Exp. Med. 2003. V. 199. P. 197–203.

Поступила в редакцию 27.04.2009 г.

Утверждена к печати 29.04.2009 г.

Сведения об авторах

Винтизенко С.И. — аспирант отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Слонимская Е.М. — д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Винтизенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Стуканов С.Л. Использование UBC-теста в качестве... маркера РМП

Усынин Е.А. — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Стуканов С.Л. — канд. биол. наук, науч. сотрудник отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Винтизенко Станислав Игоревич, тел. +7-913-811-1118.