

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА УРОТЕЛИАЛЬНЫХ РАКОВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Е. В. Титов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Проведен литературный обзор современных методов диагностики и прогноза уротелиального рака мочевого пузыря. Несмотря на разнообразие методов диагностики, которые позволяют с большой точностью установить диагноз первичной опухоли, результаты лечения не всегда совпадают с ожидаемыми. Для прогнозирования риска развития рецидива, прогрессии и метастазирования необходимы критерии прогноза. Иммуногистохимический метод исследования с использованием диагностических и прогностических онкомаркеров позволяет решить проблему путем сравнения клинико-морфологических признаков опухоли с данными иммуногистохимического исследования. Для более точного результата исследования используется панель онкомаркеров. Установление прямой или обратной связи уровня экспрессии онкомаркеров в разном их сочетании дает более точный ответ на поставленные задачи. Четкой прогностической панели онкомаркеров, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, не существует. Для дифференциального подхода к лечению пациентов необходима оптимизация существующих и поиск новых панелей онкомаркеров.

Ключевые слова: уротелиальный рак, мочевого пузыря, диагностика, иммуногистохимия.

СУЧАСНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОГНОЗУ УРОТЕЛІАЛЬНОГО РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Е. В. Титов

Проведено літературний огляд сучасних методів діагностики і прогнозу уротеліального раку сечового міхура. Незважаючи на різноманітність методів діагностики, які дають змогу з великою точністю встановити діагноз первинної пухлини, результати лікування не завжди збігаються з очікуваними. Для прогнозування ризику розвитку рецидиву, прогресії і метастазування необхідні критерії прогнозу. Імуногістохімічний метод дослідження з використанням діагностичних і прогностичних онкомаркерів створює можливість розв'язати питання шляхом порівняння клініко-морфологічних ознак пухлини з даними імуногістохімічного дослідження. Для точнішого результату дослідження використовується панель онкомаркерів. Установлення прямого або зворотного зв'язку рівня експресії онкомаркерів у різному їх поєднанні дає точнішу відповідь на поставлені питання. Чіткої прогностичної панелі онкомаркерів, рекомендованої Всесвітньою організацією охорони здоров'я, не існує. Для диференційного підходу до лікування пацієнтів необхідна оптимізація наявних та пошук нових панелей онкомаркерів.

Ключові слова: уротеліальний рак, сечовий міхур, діагностика, імуногістохімія.

MODERN METHODS OF DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF UROTHELIAL CANCER OF THE URINARY BLADDER

E. V. Titov

A literature review of modern methods of diagnosis and prognosis of urothelial bladder cancer was conducted. It is determined that despite the variety of diagnostic methods that allow to establish the diagnosis of a primary tumor with great accuracy, the results of treatment do not always coincide with those expected. For forecasting the risk of developing relapse, progression and metastasis, forecast criteria are needed. Immunohistochemical method of research using diagnostic and prognostic oncomarkers allows to solve the problem by comparing clinical and morphological signs of a tumor with immunohistochemical data. For a more accurate result of the study, the oncomarker panel is used. Attention is paid to the fact that the establishment of direct or feedback of the level of expression of oncomarkers in their various combinations gives a more accurate answer to the problems posed. A clear prognostic panel of oncomarkers recommended by the World Health Organization does not exist. For a differential approach to the treatment of patients, optimization of existing and search for new panels of oncomarkers is necessary.

Keywords: urothelial cancer, bladder, diagnostics, immunohistochemistry.

Рак мочевого пузыря (РМП) входит в десятку самых распространенных злокачественных новообразований, а если взять отдельно только опухоли мочевыделительной системы, то уступает лишь раку предстательной желе-

зы [20]. Уротелиальный РМП (УРМП) является самой распространенной формой неоплазии для данного органа и достигает высоких цифр в процентном соотношении (до 90 %). В 75 % случаев УРМП выявляется на стадии

Та и T1 (неинвазивная стадия), но результаты проведенного лечения не всегда дают ожидаемый результат [29]. Для диагностики и прогноза существует множество методов и алгоритмов, но они требуют дальнейшего усовершенствования [22].

Все современные методы диагностики УРМП можно разделить по методике их проведения на неинвазивные и инвазивные. К первой группе относят трансабдоминальную ультрасонографию, которую часто проводят вместе с обзорной рентгенографией органов малого таза и внутривенной урографией. Также в данную группу исследований входят компьютерная и магнитно-резонансная томография, цитологическое исследование мочи, определение уровня экспрессии онкомаркеров в физиологических жидкостях [26, 12]. Стандартным методом диагностики УРМП является цитологическое исследование мочи (ЦИМ) и его результаты обязательно сравнивают и учитывают с данными остальных методик. При низкодифференцированных опухолях и Tis чувствительность метода достигает 70–77 и 92–94 %, соответственно. Следует отметить, что специфичность и чувствительность ЦИМ находится на низком уровне для высоко- и умеренно дифференцированных опухолей, в среднем менее 50 %, что уменьшает ее диагностическую значимость [6].

Наиболее распространенными и применяемыми в практике инвазивными методами диагностики являются цистоскопия и трансуретральная резекция (ТУР). В обоих случаях биопсийный материал подвергается гистологическому исследованию, а в задачу ТУР при неинвазивных стадиях входит еще и радикальное удаление всей опухоли [7].

Иммуногистохимический (ИГХ) метод исследования объединяет в себе как первичную оценку опухоли и ее гистологической принадлежности, так и дает возможность дальнейшего прогнозирования возникновения рецидивов и метастазов, что существенно влияет на тактику и выбор дальнейшего лечения [10]. Метод ИГХ основан на определении уровня экспрессии (количественная и качественная оценка окраски клеток) различных онкомаркеров, что в конечном итоге позволяет судить

о степени цитогенетических нарушений [16]. Маркеры бывают: уринарные — исследуется моча, сывороточные — кровь, тканевые — непосредственно ткань опухоли [33]. Есть маркеры, которые входят сразу в несколько групп, например, UroVysion Kit используется как уринарный, так и тканевой [38]. Данный метод по чувствительности, которая составляет в среднем 85 %, является более достоверным, чем цистоскопия [39].

В зависимости от молекулярно-биологического значения все онкомаркеры делятся на онкофетальные, гормональные, ферменты и рецепторы. Данная классификация удобна для понимания происходящих нарушений в клетках на молекулярном уровне [28]. Для установления гистологической принадлежности опухоли используют диагностические маркеры, а для определения степени вероятности дальнейшего ее метастазирования, рецидивирования и прогрессии существуют прогностические маркеры [32]. Чтобы результат исследования был наиболее достоверный, необходимо использовать панель (комплекс) онкомаркеров, но до сих пор не существует четкой прогностической панели, рекомендованной Всемирной организацией здоровья [37]. В настоящее время существует более 200 различных онкомаркеров, но в ежедневной практике используется не более 30 [15].

«Антионкоген» p53 в норме отвечает за апоптоз клетки путем активации каспаз. При мутации p53 его функция полностью извращается и он становится ингибитором апоптоза, что дает возможность жить клетке «вечно» [13]. Повышенная экспрессия данного маркера четко коррелирует со степенью инвазии УРМП [9]. Доказана и его прогностическая роль при одновременно выраженной экспрессии с p16, что увеличивает риск развития рецидива опухоли в несколько раз [40].

По повышенной экспрессии маркера пролиферации Ki67 можно судить о глубине инвазии УРМП, что вызывает интерес к его использованию на ранних стадиях заболевания [5]. Существует много данных, когда одномоментная гиперэкспрессия Ki67 и p27 или Ki67 и p53 свидетельствует о повышенном риске развития рецидива и снижении уровня дифференцировки

опухоли [5, 35]. Обратная связь между повышенной экспрессией Ki67 и низкой циклина E также является критерием неблагоприятного прогноза УРМП [30].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) способствуют инвазии опухоли с дальнейшим метастазированием через повреждение клеточного матрикса (коллаген, эластин, протеогликаны), что повышает его проницаемость для раковых клеток [8]. Гиперэкспрессия ММП характерна не только для УРМП, но и для многих других злокачественных опухолей [25]. Данные по ММП немногочисленны и противоречивы. Все авторы указывают на прямую связь степени экспрессии маркера и стадии процесса, но нет единого мнения о связи экспрессии с низким уровнем дифференцировки опухоли, что свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования прогностического значения ММП [24].

Экспрессией эпидермального фактора роста (EGFR, WLN HER 1) — обладают как здоровые, так и эпителиальные раковые клетки, так как он отвечает за дифференцировку и регуляцию клеточного роста. Его экспрессия наблюдается на поверхности не только здоровых, но и опухолевых эпителиальных клеток. При неинвазивных стадиях УРМП экспрессия EGFR не наблюдается, поэтому для дифференцировки с доброкачественными новообразованиями его не используют [18]. Данный маркер дает возможность оценить степень инвазии, так как гиперэкспрессия EGFR является признаком повышенного ангиогенеза в новообразовании, что влечет за собой ухудшение прогноза [14].

FGFR-рецептор фактора роста фибробластов свидетельствует о пролиферации нейроэктодермальных и мезенхимальных клеток, а также активации ангиогенеза [21]. Для УРМП уровень экспрессии коррелирует со снижением степени дифференцировки, но необходимо дальнейшее изучение роли маркера в прогностическом плане [31].

Кадгерин — маркер межклеточной адгезии, являющийся трансмембранным протеином, связанным с цитоскелетом. Это трансмембранные протеины, регулирующие межклеточную

адгезию и связанные с цитоскелетом. Для УРМП характерно снижение межклеточной адгезии с нарушением межклеточных сигналов, что проявляется в снижении экспрессии маркера [35]. Нарушение синтеза CD44 маркеров, являющихся также молекулами адгезии, ухудшает прогноз в плане агрессивности опухоли и метастазирования [17]. Аналогично плохим прогностическим критерием является снижение экспрессии E-кадгерина [3].

Для выявления изменений во внеклеточном матриксе при УРМП используют тенасцин-С. Есть прямая зависимость маркера со стадией процесса [27]. Накопление в строме опухоли ламинина-5 повышает риск развития рецидива [34].

Для прогноза возникновения метастазов необходимо знать уровень ангиогенеза в строме новообразования, поэтому к важным критериям можно отнести сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Он характерен для УРМП солидного строения [4]. Фактор оказывает влияние на повышение проницаемости стенки сосудов с последующим нарушением доставки лекарственных и питательных веществ, а повышение лимфоангиогенеза способствует метастатическому поражению регионарных лимфоузлов [11].

Важное значение в диагностике УРМП имеет семейство цитокератинов (СК). Экспрессия СК 7, 8, 13, 18, 19, 20 в разных слоях уротелия позволяет провести дифференциальную диагностику УРМП с раком предстательной железы или плоскоклеточным неороговевающим раком. Это особо важно, когда есть сомнения в локализации первичной опухоли [2].

Маркеры клеточного иммунитета CD4⁺ и CD8⁺ при повышенной экспрессии в строме и эпителии опухоли являются неблагоприятными критериями по риску дальнейшего рецидивирования и метастазирования не только для УРМП, но и для многих других злокачественных опухолей [36]. Макрофаги (CD68⁺), с одной стороны, предотвращают рост опухоли (M1 макрофаги), а с другой (M2 макрофаги) — могут этому способствовать [23]. Выраженная инфильтрация опухоли макрофагами (CD68⁺) выявляется при агрессивном инфильтративном

росте УРМП, что в дальнейшем может привести к рецидивированию и прогрессии процесса [19].

УРМП является гетерогенным заболеванием, поэтому для современной диагностики УРМП, прогноза, дифференциального подхо-

да к лечению пациентов, возможного ответа опухоли на проведенную химиотерапию необходима оптимизация уже существующих панелей онкомаркеров с одновременным поиском новых [1].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Грабовой А. Н. Уротелиальный рак мочевого пузыря: информативность и достаточность морфологической диагностики / А. Н. Грабовой, С. Д. Великошапко // Клиническая онкология. — 2011. — № 3. — С. 107–112.
2. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря / П. В. Глыбочко, А. Н. Понукалин, Н. К. Шахпазян [и др.] // Онкоурология. — 2009. — № 2. — С. 56–60.
3. Люлько А. В. Оценка экспрессии маркеров клеточного цикла и межклеточной адгезии у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря / А. В. Люлько, Р. Н. Молчанов, И. С. Шпонька // Урология. — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 52–60.
4. Роль ангиогенеза опухоли в течении переходно-клеточного рака мочевого пузыря / С. Х. Аль-Шукри, И. А. Корнеев, О. Д. Ягмуров [и др.] // Актуальные вопросы патологической анатомии. — 2010. — № 2. — С. 37–38.
5. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря / Г. Н. Масляков, А. Н. Понукалин, Е. Н. Цмокалюк [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 608–611.
6. Рязанцев В. Е. Прогностическая значимость общеклинических и молекулярно-биологических маркеров группы кератинов в ранней диагностике рака мочевого пузыря : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.23 / В. Е. Рязанцев. — М., 2012. — С. 33.
7. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / О. И. Аполихин, Е. П. Какорина, А. В. Сивков [и др.] // Урология. — 2008. — № 3. — С. 3–9.
8. Факторы прогноза у больных раком мочевого пузыря / Э. В. Семенов, А. В. Мазаев, Р. А. Зуков, Л. М. Куртасова // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 5. — С. 13–22.
9. Цмокалюк Е. Н. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря / Е. Н. Цмокалюк, Г. Н. Маслякова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 4. — С. 608–611.
10. Шахпазян Н. К. Значение онкомаркеров, факторов роста, ангиогенеза и апоптоза в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря : автореф. дисс. ... на соискание науч. степени канд. мед. наук : спец. 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика» / Н. К. Шахпазян. — Саратов, 2010. — С. 20.
11. Baldwin M. E. Molecular control of lymphangiogenesis / M. E. Baldwin, S. A. Stacker, M. G. Achen // Bioessays. — 2002. — Vol. 24, № 11. — P. 1030–1040.
12. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry. 2nd edition / D. J. Dabbs. — Edinburgh : Churchill Livingstone, 2006. — P. 848.
13. Dudziec E. Global epigenetic profiling in bladder cancer / E. Dudziec, J. R. Goepel, J. Catto // Epigenomics. — 2011. — Vol. 3 (1). — P. 35–45.
14. EGFR pathway polymorphisms and bladder cancer susceptibility and prognosis / A. Rebecca, R. A. Mason, V. Elaine [et al.] // Carcinogenesis. — 2009. — Vol. 30, № 7. — P. 1155–1160. DOI: 10.1093/carcin/bgp077 Advance Access publication April 16, 2009.

15. Expedient combination of urine markers enhances their diagnostic performance in the detection of urothelial carcinoma / T. Todenhöfer, J. Hennenlotter, U. Köhs [et al.] // *Eur Urol Suppl.* — 2013. — Vol. 12, Issue 1. — P. 364.
16. Expression of cell cycle-related molecular markers in patients treated with radical cystectomy for squamous cell carcinoma of the bladder / R. F. Youssef, S. F. Shariat, P. Kapur [et al.] // *Hum Pathol.* — 2011. — Vol. 42, № 3. — P. 347–555.
17. Georgolios A. The role of CD 44 adhesion molecule in oral cavity cancer / A. Georgolios, A. Batistatou, K. Charalabopoulos // *Exp. Oncol.* — 2006. — Vol. 28 (2). — P. 94–98.
18. Ibrahim N. The Potential Value of EGFR and P53 Immunostaining in Tumors of the Urinary Bladder / N. Ibrahim, A. Elzagheid, H. El-Hashmi // *Libyan J. Med.* — 2009. — Vol. 4, № 4. — P. 3–5.
19. Infiltration of CD 3 and CD 68 cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors / G. Sjodahl, K. Lovgren, M. Lauss [et al.] // *Urologic oncology.* — 2014. — 2014/05/06. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.02.007. PubMed PMID: 24794251.
20. Jacobs L. B. Bladder cancer in 2010: how far have we come? / L. B. Jacobs, T. C. Lee, J. E. Montie // *JE. CA Cancer J. Clin.* — 2010. — Vol. 60. — P. 244–272.
21. Jebar A. H. FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma / A. H. Jebar, C. D. Hurst, D. S. Tomlinson // *Oncogene.* — 2005. — Vol. 24. — P. 5218–5225.
22. Lee E. C. Bladder cancer: Diagnosis, Therapeutics, and Management / E. C. Lee, D. P. Wood // *Humana Press.* — 2010. — P. 313.
23. Mantovani A. Tumor-associated macrophages in cancer-related inflammation / A. Mantovani // *Immunotherapy.* — 2011. — Vol. 3, № 4, Suppl. 1. — P. 21–22.
24. Membrane type 1 matrix metalloproteinase detection in tumors, using the Iodinated endogenous tissue inhibitor 2 of metalloproteinases as imaging agent / V. S. Magali, O. Ruth, F. Francis [et al.] // *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals.* — 2010. — P. 511–520.
25. Multiple roles of matrix metalloproteinases during apoptosis / F. Mannello, F. Luchetti, E. Falcieri [et al.] // *Apoptosis.* — 2005. — № 10. — P. 19–24.
26. O'Donoghue P. M. Genitourinary imaging: current and emerging applications / P. M. O'Donoghue, S. E. McSweeney, K. Jhaveri // *J. Postgrad Med.* — 2010. — № 56 (2). — P. 131–139.
27. Orend G. Tenascin-C induced signaling in cancer / G. Orend, R. Chiquet-Ehrismann // *Cancer Lett.* — 2006. — № 244. — P. 143–163.
28. Patel T. Bladder cancer: a review of clinical management and prognostic factors / T. Patel, M. Pitman, J. M. McKiernan // *Minerva Urol. Nefrol.* — 2010. — Vol. 62, № 4. — P. 377–386.
29. Polishuk L. A. Novie specifichnie molekulyarnie markeri pri onkourologicheskikh zabolevaniyakh / L. A. Polishuk, P. G. Telegueva, A. E. Stakhovskiy // *Laboratornaya diagnostika.* — 2010. — № 4 (54). — P. 46–51.
30. Predictive value of cell cycle biomarkers in nonmuscle invasive bladder transitional cell carcinoma / S. F. Shariat, R. Ashfaq, A. I. Sagalowsky [et al.] // *J. Urol.* — 2007. — Vol. 177, № 2. — P. 481–487.
31. Prospects study of FGFR3 mutations as a prognosis factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas / S. Hernandez, E. Lopez-Knowles E, J. Lloreta [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2006. — Vol. 24. — P. 3664–3671.
32. Protzel C. Molecular markers in the diagnostics and therapy of urothelial cancer / C. Protzel, O. W. Hakenberg // *Urologe A.* — 2010. — Vol. 49, № 11. — P. 1415–1424.
33. Roos P. H. Methods for the discovery of low-abundance biomarkers for urinary bladder cancer in biological fluids / P. H. Roos, N. Jakubowski // *Bioanalysis.* — 2010. — Vol. 2, № 2. — P. 295–309.
34. Tenascin-W a new marker of cancer stroma is elevated in sera of colon and breast cancer patients / M. Degen, F. Brellier, S. Schenk [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2008. — № 122. — P. 2454–2461.

35. Tena-Suck M. L. E-cadherin expression in male urethral smears and correlation with PCR-based detection of human papillomavirus infection / M. L. Tena-Suck, A. Alarcon, F. Rosl // *Diagnostic Cytopathology*. — 2010. — Vol. 38 (8). — P. 583–589.
36. The association between the recurrence of solitary non-muscle invasive bladder cancer and tumor infiltrating lymphocytes / K. Krpina, E. Babarovic, G. Dordevic [et al.] // *Croatian medical journal*. — 2012. — Vol. 53 (6). — P. 598–604. 2013/01/01. PubMed PMID: 23275325.
37. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / H. Moch, P. A. Humphrey, T. M. Ulbright, V. Reuter // Lyon, France; International Agency for Research of Cancer; *European Urology*. — 2016. — Vol. 70. — P. 101–119.
38. UroVysion compared with cytology and quantitative cytology in the surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer / P. M. Moonen, G. F. Merkh, P. Peelen [et al.] // *Eur. Urol.* — 2007. — № 51. — P. 1275–1280.
39. Use of a multi target fluorescence in situ hybridization assay to diagnose bladder cancer in patients with hematuria / M. F. Sarosdy, P. R. Kahn, M. D. Ziffer [et al.] // *Urology*. — 2006. — № 176 (1). — P. 44–47.
40. Zarei S. Prognostic Significance of Measured Depth of Invasion of Urothelial Carcinoma of the Bladder Compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 Classification / S. Zarei, I. Frank, S. A. Boorjian // *J. Urol.* — 2012. — Vol. 188, № 5. — P. 1706–1711.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН ХМАПО ПЛАТНИХ ЦИКЛІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ Й УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ НА 2018 РІК

КАФЕДРА ОНКОЛОГІЧНОЇ ХІРУРГІЇ, ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПАЛІАТИВНОЇ ДОПОМОГИ

Зав. кафедри проф. Віннік Ю. О. _____ **тел. 050-657-29-41**

Первинна діагностика та основні принципи лікування
злоякісних пухлин (для хірургів, онкохірургів,
сімейних лікарів, терапевтів, онкологів)16.10–14.11

КАФЕДРА ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ТА ДИТЯЧОЇ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Гарюк Г. І. _____ **тел. 704-16-16**

Отоларингологія (для лікарів, які атестуються на II, I,
вищу категорії)29.11–27.12

Отоларингологія (для лікарів, які підтверджують звання
лікар-спеціаліст)29.10–27.11

КАФЕДРА ОФТАЛЬМОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Дьомін Ю. А. _____ **тел. 700-54-64**

Офтальмологія. Випуск 2018 р.03.09–31.12

Офтальмологія (для лікарів, які атестуються на II, I,
вищу категорії)16.10–14.11

КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГІЇ

Зав. кафедри проф. Болотна Л. А. _____ **тел. 751-12-90**

Дерматовенерологія. Випуск 2018 р.03.09–31.12