

*ГИОРГИЙ АДЕИШВИЛИ, МИХАИЛ ШАВДИЯ, ДАВИД ТАБАГАРИ*  
**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МОЧЕВЫХ И СЫВОРОТНЫХ ЦИТОКЕРАТИНОВ  
ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Клиника «Консилиум Медула», Тбилиси, Грузия

*GIORGI ADEISHVILI, MIKHEIL SHAVDIA, DAVID TABAGARI*  
**THE DIAGNOSTIC POTENTIAL OF URINARY AND SERUM CYTOKERATINS FOR  
URINARY BLADDER CANCER**

Clinic "Consilium Medula", Tbilisi, Georgia

**SUMMARY**

In our opinion, the obtained results show that the level of UBC cytokeratin determined in urine reflects the destruction of tissue by the tumor to a greater extent with deep invasion and with large tumor sizes. We believe that a decrease in the sensitivity of the UBC test in detecting recurrence in patients after TUR, in comparison with the sensitivity of the UBC test in patients with BC prior to treatment, is associated with an initial level of cytodestruction in the relapse of BC. The level of serum cytokeratin TPA largely reflects the onset of metabolic changes in the tumor focus.

It is the combination of UBC + TPA tests that gives rise to true-positive results and a reduction in false-negative results, which increases the sensitivity of the method.

**Key words:** cancer, urinary bladder, tumor marker UBC (Urinary bladder cancer), TPA.

Рак мочевого пузыря (РМП) входит в десятку злокачественных опухолей, которые характеризуются крайне высокой онко-специфичной смертностью. Диагностика и лечение данного заболевания остаются одной из самых актуальных проблем современной онкоурологии. В Российской Федерации РМП составляет 2,8% в структуре онкологической заболеваемости, занимая восьмое место у мужчин и восемнадцатое у женщин (Каприн А.Д., 2017). В Российской Федерации при первичном обращении 20-60 % больных диагностируется мышечно-инвазивный опухолевый рост, а у 30-70 % из них имеются метастазы, в том числе у 10-15 % отдаленные (Каприн А.Д., 2017). По данным зарубежной литературы на момент обращения у 75-80% больных РМП локализован в пределах слизистого или подслизистого слоя (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>, CIS). Среди больных, которым выполнена радикальная цистэктомия, у 57% имеется первичная мышечная инвазия, а у 43% наступает прогрессирование болезни после органосохраняющего лечения, первоначально диагностированных мышечно-неинвазивных форм РМП. Почти 30% пациентов с мышечно-инвазивными РМП на момент постановки диагноза имеют невыявленные отдаленные метастазы, 25% больных подвергаются радикальному оперативному лечению при уже имеющемся поражении лимфатических узлов (Ferlay J, Autier P., 2007;).

После первичного лечения РМП отмечается высокая частота рецидивов и прогрессирования заболевания. Эффективность лечения РМП зависит от многих факторов: ранней диагностики опухоли, адекватности хирургического вмешательства, своевременной диагностики рецидивов и прогрессирования заболевания. Для пациентов с симптомами, подозрительными на РМП, в основном с безболевым гематурией, золотым стандартом диагностики является цистоскопия. Скрининг РМП у бессимптомных пациентов не внедрен в клиническую практику потому, что полученные результаты скрининговых тестов не показали снижение смертности у пациентов с умеренным риском РМП (Chou R., Dana T., 2010). Проблема диагностики РМП связана с недостаточной информативностью общеклинических методов исследования на ранних стадиях

заболевания. Выявляемость немышечно-инвазивных форм рака при ультразвукографии не превышает 73%. Чувствительность гистологического исследования биоптатов опухоли, получаемых при помощи щипковой биопсии, составляет не более 60% (Аль-Шукри С.Х., 2003). Только метод компьютерной томографии обладает чувствительностью 60-93% и специфичностью 66-93% в диагностике РМП при его инвазивном росте (Каприн А.Д., 2003). Сложность стадирования и низкая выявляемость ранних стадий заболевания приводит к увеличению частоты инвазивного РМП (Yamada T., 2006; Измайлов А.А., 2010; Лоран О.Б., 2010).

Несмотря на то, что основным предиктором в выборе тактики лечения и в прогнозировании течения заболевания является TNM стадирование, встречается существенные различия среди пациентов с одинаковой стадией относительно ответа на лечение и общего исхода заболевания. Выявление новых биомаркеров поможет лучше понимать патогенез заболевания, биологические основы в различии исходов болезни и, тем самым, даст дополнительную информацию о более эффективных методах лечения и наблюдения за больными РМПВ связи с вышеуказанным, актуальным направлением является поиск молекулярно-биологических маркеров, определяющих факт наличия, стадию, прогноз заболевания и дополняющих стандартный диагностический этап в качестве вспомогательных критериев при уточнении диагноза (van Dalen A., 2000; Глыбочко П.В. и соавт. 2009; Шахпазян Н.К., 2010).

К перспективным молекулярным онкомаркерам относят цитokerатины. Они являются белками промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток. Повышенная экспрессия цитокератинов наблюдается при наличии опухолевого роста, сопровождаемого увеличением концентрации белков, регистрируемой в сыворотке крови и моче (Петров С.В., 2004; Zargar M., Soleimani M., 2005; Измайлов А.А., 2010). Использование молекулярных маркеров из группы цитокератинов в совокупности с другими прогностическими факторами и диагностическими методами рака мочевого пузыря открывает новые перспективы в диагностике заболевания, что отражает актуальность темы.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 154 пациента (49 женщин и 105 мужчин; средний возраст 59.5,  $\pm$  8.4; в возрасте от 29 до 87 лет), у всех пациентов рак мочевого пузыря был диагностирован цистоскопически с гистологической верификацией диагноза, из них 46 пациентов с первичным раком мочевого пузыря, 62 пациента с рецидивными опухолями после ТУР мочевого пузыря с последующей адьювантной терапии, и 46 пациентов с безрецидивным течением заболевания, которые находились на этапе динамического наблюдения.

Дизайн исследования построен следующим образом: пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 46 пациентов, у которых был диагностирован первичный рак мочевого пузыря. Вторая группа в количестве 108 пациентов, на этапе динамического наблюдения рака мочевого пузыря, после проведенного оперативного лечения.

**Результаты исследования.** В первой группе пациентов мы определили уровень мочевого цитокератина UBC при разных стадиях инвазии РМП, при разных степенях дифференцировки опухоли G, при разных размерах и количестве очагов опухоли.

После гистологической верификации установлено: у 28 пациентов подгруппа T1 (60%), у 12 пациентов (26%) - T2 и у 6 пациентов (13%) - T3. По степени дифференцировки из 46 пациентов G1 выявлена у 27 пациентов (58%), а G3 у 19 пациентов (41%). В группах по количеству (группа N) и диаметру (группа D) опухолей, пациенты распределились по подгруппам следующим образом: две подгруппы

(подгруппа N) по числу опухолей: (подгруппа N1) - единичная опухоль - 31 пациент, (подгруппа N2) - от 2-х до 7 опухолей - 15 пациентов, две подгруппы (подгруппа D) по диаметру опухолей: (подгруппа D1) - единичная или множественные опухоли до 3 см в диаметре - 36 пациентов, (подгруппа D2) - единичная или множественные опухоли более 3 см в диаметре - 10 пациентов.

В Табл 1. представлены результаты теста молекулярного маркера UBC, средние значения и чувствительность теста у каждой подгруппы пациентов первой группы.

**Табл. 1. Значения теста UBC в зависимости от TNM, G – степени дифференцировки, N- количества и D-диаметра опухоли, средние значения, Чувствительность теста.**

	Количество пациентов	Результат UBC, мкг/м	Среднее значение UBC, ± 0.5 мкг/л	Чувствительность, %
T1N0M0	28	0.1 - 231	46.65	89%
T2N0M0	12	10.9 - 271	55.91	91%
T3N0M0	6	23.9 - 331.1	126	100%
G1	27	0.1-179.2	24.5	89%
G3	19	14.6-331.1	94	94%
N1- одно	31	0.1 - 95.8	42.9	89 %
N2 – более 1	15	14.6 - 331.1	92.6	93%
D1- до 3 см	36	0.1 - 179.2	29.8	89%
D2-более3 см	10	23.9 - 331.1	98.9	90%

Проведённое исследование показало, что чувствительность метода при категории T1, T2 и T3 составляет 89%, 91% и 100% соответственно. При оценке чувствительности метода в зависимости от дифференцировки опухоли установлено, что при G1 она составляет 89% и при G3 - 94%. Чувствительность метода в зависимости от числа и диаметра опухолей составила: в Группе N1 - 89%, в Группе N2 - 93%, в Группе D 1 - 89%, в Группе D 2 - 90%. Общая чувствительность метода у пациентов с первичной опухолью мочевого пузыря составила 89%.

Во второй группе пациентов мы определили уровни мочевых и сывороточных цитокератинов UBC и ТРА. Полученные данные показали, что из 108 пациентов у 80 цистоскопически визуализированы опухоли в мочевом пузыре, а у 28 опухоли цистоскопически не определялись, и им была выполнена рандомная биопсия мочевого пузыря. По данным проведенного исследования биопсийного материала 108 пациентов, у 46 гистологически данных за рак не получено, а у 62 пациентов выявлена уротелиальная карцинома мочевого пузыря. Из них у 53 пациентов диагностирована G1, а у 9 - G3. Детальная интерпретация сравнительных результатов цистоскопии, тестов ТРА и UBC с гистоморфологическими данными отражена в таблице 2.

**Табл.2. Интерпретация результатов цистоскопии с биопсией мочевого пузыря и тестов UBC и ТРА в выявлении рецидивов РМП после первичного лечения, Чувствительность и Специфичность**

	Истино «+»,	Ложно «-»,	Истино «-»,	Ложно «+»,	Чувствительность, %	Специфичность, %
Цистоскопия	62	0	28	18	100%	61%
UBC	30	32	44	2	48%	95%
ТРА	46	16	36	10	74%	78%
UBC+ТРА	54	8	34	12	87 %	74 %

ТРА тест был положительным у 56 пациентов (51.9%), а положительный UBC тест выявлен у 32 больных (29.6%). Чувствительность ТРА была значительно выше, чем чувствительность UBC (74.2% и 48.4%) соответственно. При комбинированном использовании обоих тестов установлена чувствительность 87.1%, а специфичность 73.9%. Из 56 пациентов с положительным ТРА у 22 также выявлен положительный UBC тест. У 48 пациентов из 52 с отрицательным показателем ТРА, также выявлен отрицательный результат UBC теста.

**Обсуждение.** В нашей работе изучен молекулярный маркер UBC в моче у больных с первично выявленным раком мочевого пузыря. Проведённый анализ показал, что чувствительность метода при категории T1, T2 и T3 составляет 89%, 91% и 100% соответственно. В зависимости от дифференцировки опухоли установлено, что чувствительность при G1 составляет 89%, а при G3 - 94%. Чувствительность метода в зависимости от числа опухолей составила: в группе N1 (единичная опухоль) - 89%, в группе N2 (от 2-х до 7 опухолей) - 93%, в группе D1 (единичная или множественные опухоли до 3-х см в диаметре) - 89%, в группе D2 (единичная или множественные опухоли более 3-х см в диаметре) - 90%. Экспрессия UBC выше 77,49 мкг/л достоверно свидетельствует о наличии злокачественного роста у больных РМП.

Выполненный анализ экспрессии изучаемых кератинов мочи при разной глубине инвазии, показал возможность их применения в качестве критериев ранней диагностики и стадирования РМП. Общая чувствительность метода у пациентов с первичной опухолью мочевого пузыря составила 89%. Также мы провели сравнительный анализ цитокератинов ТРА и UBC, вместе со стандартными методами диагностики (цистоскопия с патоморфологическим исследованием материала) у больных РМП. Наши результаты показывают, что ТРА превосходит UBC тест по чувствительности, (74.2% и 48.4%) соответственно, но специфичность UBC значительно выше, чем ТРА, (95.7% и 78.3%) соответственно. При комбинации двух тестов совокупная чувствительность методов достигает 87.1%.

**Заключение.** На наш взгляд полученные результаты корреляции показывают, что уровень цитокератина UBC определяемого в моче в большей степени отражает разрушение ткани опухоли при глубокой инвазии и при больших размерах опухолей. Именно комбинация тестов UBC + ТРА дает рост истинно-положительных результатов (ТР) и снижение ложно – отрицательных результатов (FN), а значит повышается чувствительность метода. Но тем не менее чувствительность тестов UBC + ТРА в выявлении рецидивов РМП после проведенного лечения ТУР ниже чем Чувствительность теста UBC у пациентов с РМП до лечения.

Мы полагаем, что снижение чувствительности теста UBC при выявлении рецидива у пациентов после ТУР, по сравнению с чувствительностью теста UBC у пациентов с РМП до лечения, связано с начальным уровнем цитодеструкции при рецидиве РМП. Однако Специфичность теста UBC при выявлении рецидива РМП высокая 95,7%. Уровень сывороточного цитокератина ТРА в значительной степени отражает начавшиеся метаболические изменения в опухолевом очаге.

Чувствительность сывороточного цитокератина 74,2% выше, чем чувствительность мочевого цитокератина 48,4%. По нашему мнению, с целью выявления рецидива на этапе динамического наблюдения за пациентами после ТУР при РМП целесообразно использовать комбинацию двух тестов по определению цитокератинов UBC+ТРА, что повышает чувствительность тестов до 87,1%.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.
2. J. Ferlay, P. Autier, M. Boniol, M. Heanue, M. Colombet, P. Boyle. estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006, annals of oncology, volume 18, issue 3, march 2007, 581-592
3. Chou, R., & Dana, T. (2010). Screening adults for bladder cancer: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine, 153 (7), 461-468.
4. С.Х. Аль-Шукри, И.А. Корнеев, 2003, общие принципы лечения больных раком мочевого пузыря. (Московское Онкологическое общество).
5. Margaret A. Knowles , Molecular subtypes of bladder cancer: Vol. 27, Issue 3, March 2006, 361-373.
6. Измайлов А.А., Викторова Т.В., Урманцев М.Ф.Аполихин О.И., маркеры прогноза лимфогенного метастазирования рака мочевого пузыря, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.
7. M. Zargar, M. Soleimani, M. Moslemi, Comparative Evaluation of Urinary Bladder Cancer Antigen and Urine Cytology in the Diagnosis of Bladder Cancer, Urology Journal, Vol. 2, 3 (2005), 28 April 2009, 137-140.

*გიორგი ადეიშვილი, მიხეილ შავდია, დავით თაბაგარი*  
**შარდისა და შრატის ციტოკერატინების დიაგნოსტიკური პოტენციალი**  
**შარდის ბუშტის კიბოს მქონე პაციენტებში**  
კლინიკა „კონსილიუმ მედულა“, თბილისი, საქართველო

### რეზიუმე

ჩვენი აზრით, მიღებული შედეგები აჩვენებს, რომ შარდში განსაზღვრული ციტოკერატინი UBC დონე უფრო მეტად ასახავს სიმსივნის მიერ ღრმა შეჭრის შედეგად და სიმსივნის დიდი ზომების დროს გამონვეულ ქსოვილების რღვევას. ჩვენ ვთვლით, რომ პაციენტებს ჩატარებული TUR – ის შემდგომ რეციდივის გამოსავლენად, UBC ტესტის მგრძობელობა უფრო დაბალია, ვიდრე შარდის ბუშტის პირველადი კიბოს მქონე პაციენტებში, რაც სავარაუდოდ განპირობებულია მორეციდივე შარდის ბუშტის კიბოს ციტოდესტრუქციის საწყისი დონით. შრატში ციტოკერატინ TPA დონე დიდწილად ასახავს სიმსივნის ბირთვში დანყებულ მეტაბოლურ ცვლილებებს. მხოლოდ UBC + TPA ტესტების ერთობლიობა გვაძლევს ჭეშმარიტად დადებითი შედეგების ზრდას და ცრუ უარყოფითი შედეგების შემცირებას, რაც თავის მხრივ ამალღებს მეთოდის მგრძობელობას.

*გიორგი ადეიშვილი, მიხეილ შავდია, დავით თაბაგარი*  
**ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МОЧЕВЫХ И СЫВОРОТНЫХ ЦИТОКЕРАТИНОВ ПРИ**  
**РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Клиника «Консилиум Медула», Тбилиси, Грузия

### РЕЗЮМЕ

На наш взгляд полученные результаты показывают, что уровень цитокератина UBC определяемого в моче в большей степени отражает разрушение ткани опухолью при глубокой инвазии и при больших размерах опухолей. Мы полагаем, что снижение чувствительности теста UBC при выявлении рецидива у пациентов после ТУР, по сравнению с чувствительностью теста UBC у пациентов с РМП до лечения, связано с начальным уровнем цитодеструкции при рецидиве РМП. Уровень сывороточного цитокератина TPA в значительной степени отражает начавшиеся метаболические изменения в опухолевом очаге. Именно комбинация тестов UBC+TPA дает рост истинно-положительных результатов и снижение ложноотрицательных результатов, что повышает чувствительность метода.

