

Диагностика инвазивного рака мочевого пузыря по лабораторным показателям с использованием статистических решающих правил

Л.А. Державец, В.И. Прохорова, А.А. Машевский, О.Г. Суконко,
Т.П. Цырус, С.В. Лаппо, С.В. Франтова

НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова, Минск, Беларусь

Diagnosis of Invasive Vesical Cancer by Laboratory Data Using Statistical Decision Rules

*L.A. Derzhavets, V.I. Prokhorova, A.A. Mashevsky, O.G. Sukonko, T.P. Tsyurus, S.V. Lappo, S.V. Frantova
N.N. Aleksandrov Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk*

Based on studies of a wide spectrum of physicochemical parameters of the blood in 160 patients with vesical cancer, the authors created complexes of informative tests and formulated the decision rules fit for evaluating the degree of tumor invasion before therapy. The diagnostic efficiency of this approach amounts to 87.5–89%.

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает одно из ведущих мест в структуре онкоурологических заболеваний. По данным Белорусского канцеррегистра, заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевого пузыря в Республике Беларусь в 1999 г. составила 10,2 на 100 000 жителей, в 2004 г. — 11,4 [1].

В связи с особенностями течения этой нозологической формы рака его лечение относится к одной из наиболее актуальных проблем в онкологии. Учитывая существенные различия тактики лечения поверхностного и инвазивного РМП, необходимым условием проведения адекватных терапевтических мероприятий при этом заболевании является возможность определения инвазивности опухоли на дооперационном этапе, когда еще нет морфологической верификации всего операционного материала [2–4]. Это имеет принципиальное значение, так как при поверхностном РМП (не растущем в мышечный слой; Tis, Ta, T1) метастазы в лимфатических узлах, как правило, не встречаются, и такие опухоли можно удалять трансуретрально. При инвазивном РМП, прорастающем в детрузор и глубже, риск лимфогенного метастазирования резко возрастает. При первичном обращении у 20–30% больных имеет место инвазивный РМП, причем у 30–70% из них наблюдаются метастазы, в том числе у 10–15% — отдаленные метастазы [5–8].

Определение местной распространенности опухоли в дооперационном периоде преследует клинически значимую цель: выделение групп больных, которым показана трансуретральная резекция, и тех, которым необходимы более сложные схемы лечения, включающие радикальное удаление мочевого пузыря (МП). Существенное значение имеет выявление критериев, способствующих выделению больных инвазивным и неинвазивным РМП, на том этапе, когда опухоль еще не удалена вместе с МП

и стенка не может быть исследована морфологически. Цитологические и гистологические исследования мазков, пунктатов и биоптатов опухоли имеют свои ограничения, в связи с чем их диагностическая чувствительность (ДЧ) не превышает 60%. Поэтому изучение возможности использования для этих целей *in vitro* диагностики, которая основана на исследованиях специфических особенностей биологических жидкостей организма, обусловленных опухолевым ростом, приобретает особую значимость.

Опыт использования опухолеассоциированных антигенов в диагностике и мониторинге РМП свидетельствует о том, что определенную помощь клиницисту при установлении степени распространенности заболевания могут оказать такие опухолевые маркеры, как 19-й фрагмент цитокератина (Cyfra 21-1), тканевые полипептидный антиген (ТПА) и полипептидный специфический (ТПСА) антигены. В настоящее время активно изучают эффективность использования ряда неспецифических и специфических маркеров (онкогенов, факторов опухолевого ангиогенеза, белков-регуляторов клеточного цикла, антигенов клеточной пролиферации, рецепторов эпидермального фактора роста, пептидных факторов роста, молекул клеточной адгезии, выявляемых в крови) для диагностики рецидивов РМП [9, 10].

Анализ данных литературы за последнее время свидетельствует, что в мире наряду с развитием классического лабораторного исследования маркеров рака большое внимание уделяется изучению показателей гомеостаза организма больного [11]. Известно, что состояние биохимического гомеостаза определяет как возможность развития опухоли, так и характер течения злокачественного процесса. В свою очередь длительное воздействие новообразования на организм неизбежно сказывается на его функциональных возможностях. Вмешательство опухоли в обмен

веществ, с одной стороны, и реакция организма на нее, с другой, приводят к сложным метаболическим сдвигам в системе «опухоль—организм». Выявление нарушений в этой системе имеет непосредственное отношение к диагностике рака, так как каждый новый тест, имеющий значительное отклонение от нормальных величин, может рассматриваться в качестве опухолевого маркера. Совокупность тех или иных опухолевых маркеров, особенно слабо коррелирующих между собой, очевидно, может иметь большее диагностическое значение, чем каждая отдельная так называемая раковая реакция.

Опыт исследований, проведенных в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, по изучению информативности широкого спектра опухолевых маркеров для диагностики и мониторинга инвазии опухоли МП свидетельствует о том, что наряду с определением специфических опухолеассоциированных антигенов перспективным будет выявление нарушений в общих цепях метаболизма на молекулярном и субклеточном уровнях [12, 13]. Однако интерпретация большого количества результатов разноплановых лабораторных исследований, особенно когда для этого требуется владение современными знаниями в биохимии, биофизике и других дисциплинах, является сложной проблемой для врача-клинициста. В последние годы в медицинской литературе все чаще описываются алгоритмы клинико-лабораторной диагностики, основанные на современных научных достижениях, однако при этом выбор очередного диагностического исследования определяется результатом ранее проведенного. Оптимизация объема, последовательности проведения исследований, выбор наиболее информативных совокупностей тестов и грамотная интерпретация полученных данных остаются актуальными. Решение этих задач с использованием технологии создания экспертных систем представляется перспективным.

Целью исследования являлось создание лабораторной системы дифференциальной диагностики поверхностного и инвазивного РМП на основе показателей биохимического тестирования крови с использованием статистических решающих правил.

Таблица 1. Физико-химические параметры крови больных РМП и клинически здоровых лиц

| Показатель | Клинически здоровые лица | Больные РМП | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | | поверхностный | инвазивный |
| ДК, усл.ед./мл | 1,40 ± 0,02 | 1,90 ± 0,18* | 2,10 ± 0,27* |
| МДА, усл.ед./мл | 5,61 ± 0,20 | 7,04 ± 0,10*,** | 8,64 ± 0,30*,** |
| ОШ, усл.ед./мл | 5,30 ± 0,42 | 8,20 ± 0,56* | 8,60 ± 0,7* |
| ДСЛФ, моль/л | 24,80 ± 1,00 | 12,70 ± 0,60*,** | 10,20 ± 0,65*,** |
| СОД, ед. / мл эр. массы | 1127,5 ± 22,9 | 971,8 ± 12,9* | 974,3 ± 14,2* |
| Витамин А, мкмоль/л | 2,50 ± 0,10 | 1,7 ± 0,19 | 1,5 ± 0,15 |
| Витамин Е, мкмоль/л | 14,17 ± 0,29 | 9,0 ± 0,5* | 6,9 ± 0,5*,** |
| Нитрит-ионы, мг/л | 0,15 ± 0,01 | 0,20 ± 0,02 | 0,19 ± 0,01 |
| ЭПР-параметр α, отн. ед. | 0,80 ± 0,12 | 1,21 ± 0,04*,** | 1,69 ± 0,08*,** |
| Суфа 21-1, нг/мл | 1,12 ± 0,07 | 1,90 ± 0,10*,** | 9,8 ± 2,90*,** |
| РЭА, нг/мл | 1,32 ± 0,08 | 2,90 ± 0,22* | 3,89 ± 0,48* |
| β2-МГ, нг/мл | 1745,2 ± 36,5 | 3035,0 ± 103,0*,** | 3805,2 ± 191,3*,** |
| ТК, мЕ/л | 2,18 ± 0,11 | 13,2 ± 1,1*,** | 38,7 ± 1,8*,** |
| ТПА, мЕ/мл | 85,2 ± 2,4 | 147,4 ± 1,3* | 149,9 ± 1,5* |
| ТПСА, мЕ/мл | 58,7 ± 1,9 | 95,6 ± 1,1* | 102,3 ± 1,2* |

Примечание. Звездочка — достоверность различий по сравнению с показателями здоровых; две звездочки — достоверность различий между показателями больных поверхностным и инвазивным РМП.

Материал и методы

Исследования по изучению значимости лабораторных тестов для диагностики мышечно-инвазивной карциномы МП проводили в отделе лабораторных методов диагностики. В крови 160 больных поверхностным (n=87) и инвазивным (n=73) РМП изучали следующие показатели: Суфа 21-1, ТПА, ТПСА, раково-эмбриональный антиген (РЭА), β2-микροглобулин (β2-МГ), тимидинкиназу (ТК), нитрит-ионы, основные параметры системы перекисного окисления липидов — ПОЛ (диеновые конъюгаты — ДК, малоновый диальдегид — МДА, основания Шиффа — ОШ, двойные связи липидной фракции крови — ДСЛФ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) организма (супероксиддисмутаза — СОД, витамины А и Е), функциональную активность сывороточного альбумина (параметр α электронно-парамагнитного резонанса — ЭПР). Указанные параметры изучали с использованием автоматического иммуноферментного анализатора «ElecSys 1010», ЭПР-анализатора, флуоресцентного спектрофотометра «Hitachi-MPF-4», жидкостного хроматографа «Agilent 1100».

Методологические основы диагностики инвазии РМП разрабатывали исходя из анализа всех изученных параметров у больных инвазивным и по-

верхностным РМП. Количественные характеристики диагностической информативности отдельных показателей крови рассчитывали в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка диагностической информативности лабораторных тестов» [14]. Основными количественными критериями диагностической информативности лабораторных тестов являлись: ДЧ, диагностическая специфичность (ДС), диагностическая эффективность (ДЭ). Информативные тесты отбирали из общего массива показателей с использованием пошагового дискриминантного анализа. На основании сформированных комплексов тестов с использованием линейной дискриминантной функции построены решающие правила для диагностики инвазивного РМП.

Результаты

У больных РМП наблюдались изменения в системе ПОЛ и АОЗ. Имело место усиление процессов свободнорадикального окисления липидов, увеличение концентрации нитрит-ионов в биологических жидкостях. Наряду с активацией системы ПОЛ у больных РМП по сравнению с клинически здоровыми отмечена низкая суммарная ненасыщенность липидов, сниженные антиоксидантная активность крови и транспортная функция альбумина. Повышенной являлась концентрация опухолеассоциированных антигенов. У больных инвазивным РМП эти изменения были более выраженными (табл. 1).

Принимая во внимание невысокую ДЧ указанных выше биохимических параметров крови, по данным отдельного теста нельзя проводить диагностику степени распространенности РМП (табл. 2). Тем не менее низкая корреляционная взаимосвязь между параметрами показывает, что тесты не являются альтернативными и могут дополнять друг друга, обеспечивая суммарный эффект. Совместное использование комплекса информативных показателей и решающих правил способствует повышению диагностических возможностей лабораторного тестирования крови, и в контексте клинической интерпретации его можно применять при оценке прорастания опухоли в мышечный слой.

Нами разработаны комплексы биохимических параметров и решающие правила (Z1, Z2), пригодные для оценки степени инвазии РМП.

Таблица 2. Диагностическая информативность (в %) изучаемых физико-химических параметров при РМП

| Показатель | Диагностические параметры | | | | | |
|----------------|---------------------------|----|------|----------------|----|----|
| | поверхностный РМП | | | инвазивный РМП | | |
| | ДЧ | ДС | ДЭ | ДЧ | ДС | ДЭ |
| ДК | 68 | 62 | 65 | 69 | 64 | 67 |
| МДА | 44 | 90 | 67 | 68 | 87 | 78 |
| ОШ | 48 | 63 | 55 | 59 | 54 | 57 |
| ДСЛФ | 70 | 67 | 68,5 | 76 | 70 | 73 |
| СОД | 38 | 71 | 55 | 40 | 72 | 56 |
| Витамин А | 52 | 68 | 60 | 73 | 46 | 59 |
| Витамин Е | 45 | 70 | 58 | 67 | 72 | 70 |
| ЭПР-параметр α | 78 | 73 | 76 | 80 | 79 | 79 |
| Cyfra 21-1 | 68 | 70 | 69 | 82 | 76 | 79 |
| РЭА | 70 | 69 | 70 | 72 | 78 | 75 |
| β2-МГ | 54 | 79 | 67 | 69 | 88 | 79 |
| ТК | 60 | 68 | 65 | 72 | 78 | 75 |
| ТПА | 62 | 80 | 71 | 70 | 79 | 75 |
| ТПСА | 48 | 70 | 59 | 50 | 72 | 61 |

Состав комплексов следующий:

1. ТК, ЭПР-параметр α, ДСЛФ, Cyfra 21-1, МДА; 2) ТК, ДСЛФ, β2-МГ, витамин Е.

Решающие правила:

$$1) Z_1 = 0,2 \times X_{ТК} + 0,9 \times X_{ЭПР-\alpha} - 0,1 \times X_{ДС} - 0,04 \times X_{Cyfra\ 21-1} - 0,03 \times X_{МДА} - 4,2 \geq 0$$

ДЭ 89%

$$2) Z_2 = 0,2 \times X_{ТК} - 0,1 \times X_{ДСЛФ} + 0,0002 \times X_{\beta 2-МГ} - 2 \times X_E + 9,0 \geq 0$$

ДЭ 87,5%

Для обеспечения эффективного лечения у больных РМП перед началом лечебных мероприятий необходимо определить в крови вышеуказанные лабораторные показатели, входящие в один из комплексов, и рассчитать дискриминантную функцию Z1 или Z2. При значении Z1 или Z2 ≥ 0 обследованный может быть отнесен к прогностически неблагоприятной группе (инвазивный рак).

Выводы

Таким образом, использование совокупности лабораторно-диагностических тестов и созданных на их основе решающих правил дает возможность осуществлять оценку степени распространенности опухоли в дотерапевтическом периоде с целью выработки адекватных методов лечения. Выделение группы больных с поверхностной формой РМП в дохирургическом периоде позволяет использовать щадящую тактику их лечения на основе трансурет-

ральной резекции и избежать калечащей операции (цистэктомии), приводящей к глубокой инвалидизации. В свою очередь ранняя диагностика инвазив-

ного РМП позволяет своевременно провести комплексное или комбинированное лечение, включающее радикальное удаление МП.

Литература

1. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1995—2004 / Под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. — Минск: БелЦМТ, 2005. — С. 42.
 2. Лопаткин Н.А., Даренков С.П., Чернышев И.В. и соавт. Диагностика и лечение рака мочевого пузыря // Урология. — 2004. — № 1. — С. 12—17.
 3. Матвеев Б.П. и соавт. Рак мочевого пузыря. — М., 2001.
 4. Determination of diagnostic and prognostic values of urinary interleukin-8, tumor necrosis factor-alpha, and leukocyte arylsulfatase-A activity in patients with bladder cancer / Н. Кочак, У. Онер-Ийидоган, Т. Кочак, Р. Онер // Clin. Biochem. — 2004. — V. 37, № 8. — P. 673—678.
 5. Мартов А.П., Гушин Б.Л., Гнатюк А.П. и соавт. Ранняя повторная цистоскопия и биопсия в диагностике рака мочевого пузыря // Урология. — 2004. — № 3. — С. 54—58.
 6. Mizutani Y., Matsubara H., Yamamoto K. et al. Prognostic significance of serum osteoprotegerin levels in patients with bladder carcinoma // Gan To Kagaku Ryoho. — 2004. — V. 31, № 9. — P. 1431—1433.
 7. Deliveliotis C., Georgoulakis J., Skolarikos A. et al. DNA ploidy as a prognostic factor in muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder // Urol. Res. — 2004, Jul 17.
 8. Clark P.E., Stein J.P., Groshen S.G. et al. The management of urethral transitional cell carcinoma after radical cystectomy for invasive bladder cancer // Gan To Kagaku Ryoho. — 2004. — V. 31, № 9. — P. 1431—1433.
 9. Wulfing C., Eltze E., Von Struensee D. et al. Cyclooxygenase-2-expression in bladder cancer: tumor-biological and clinical implications // Aktuelle Urol. — 2004. — V. 356, № 4. — P. 331—338.
 10. Quentin T., Schlott T., Korabiowska M. et al. Alteration of the vascular endothelial growth factor and angiopoietins-1 and -2 pathways in transitional cell carcinomas of the urinary bladder associated with tumor progression // Anticancer Res. — 2004. — V. 24, № 5A. — P. 2745—2756.
 11. Сергеева Н.С., Русаков И.Г., Маршутина Н.В. и соавт. Новые опухолевые маркеры в онкоурологии // Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний: Мат-лы V Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием. Обнинск, 2—3 октября 2003 г. — Обнинск, 2003. — С. 144—145.
 12. Прохорова В.И., Машевский А.А., Державец Л.А. и соавт. Лабораторная диагностика нарушений в системе «опухоль—организм» // Мед. панорама. — 2001. — № 2. — С. 7—8.
 13. Цырус Т.П. Состояние белкового метаболизма у больных со злокачественными новообразованиями // Здравоохранение. — 2003. — № 6. — С. 5—8.
 14. Делекторская Л.Н., Пинменова Л.М., Кадашево О.Г. Оценка диагностической информативности лабораторных тестов (методические рекомендации) // Клини. лаб. диагностика. — 1992. — № 1. — С. 49—59.

Цистэктомия с сохранением предстательной железы и семенных пузырьков

Д.Т. Гоцадзе, В.Т. Чакветадзе, Э.В. Данелия

Национальный онкологический центр Грузии им. А.Р. Гвамичава

Cystectomy Sparing the Prostate and Seminal Vesicles

*D.T. Gouadze, V.T. Chakvetadze, E.V. Daneliya
 A.R. Gvamichava National Oncological Center of Georgia*

Aim — improving the results of cystectomy by retaining the prostate and seminal vesicles. 87 cystectomies with restoration of urination and sparing the prostate with or without seminal vesicles were carried out in patients with vesical cancer in 1991—2005. Patients' ages varied from 33 to 75 years (mean age 56.1 years). The following modifications were performed: transprostatic cystovesiculectomy (11 pts), transprostatic and supraprostatic cystectomy (53 and 23 pts, respectively). The absence of prostatic cancer and negative data of urgent histological study of the resection margin were indications for reducing the standard volume of surgery. Postoperative mortality was 2.3%. Mean period of observation was 60.8 months. Local relapses were diagnosed in 2.5%, remote metastases in 12.9% patients. Day-time continence was attained in 100%, nocturnal in 96.4% patients. Erectile function was retained in 79.6% patients. Cystectomy within normal tissues sparing the prostate and seminal vesicles helps preserve the optimally possible preoperative functional status without deteriorating oncological results.

Основной причиной негативного отношения к радикальной цистэктомии (ЦЭ) с восстановлением естественного мочеиспускания являются непредсказуемые результаты континенции и нерешенность проблемы импотенции. С увеличением возраста частота недержания мочи имеет тенденцию к повышению и у пожилых пациентов может достигать 50%. Поэтому мужчины молодого возраста, желающие со-

хранить половую функцию, воздерживаются от своевременной радикальной ЦЭ, а пожилым из-за высокого риска инконтиненции отказывают в замещении мочевого пузыря (МП). Ведущей причиной инконтиненции и эректильной дисфункции является нарушение иннервации наружного сфинктера уретры и кавернозных тел. Очевидно, что оптимизация функциональных результатов ортотопической цис-