

Опухолевые маркеры при раке мочевого пузыря (РМП): клиническая значимость, практическое использование

Белок ядерного матрикса NMP22

Этот тест – единственный утверждённый FDA для скрининга РМП и диагностики РМП у пациентов с симптомами или в группах риска, например, работающих или контактирующих с известными канцерогенами, или курящих.

Метод NMP22 определяет белок ядерного митотического аппарата (NuMA), являющегося компонентом ядерного матрикса. Белки ядерного матрикса составляют основу клеточного ядра и играют важную роль в экспрессии генов. Белок NMP22 локализован на полюсах веретена деления во время митоза и, следовательно, регулирует расхождение хроматид и дочерних клеток. Экспрессия NMP22 значительно выше в клетках опухоли мочевого пузыря, чем в нормальной эпителии мочевого пузыря. Коммерчески доступные методы определения NMP22 предназначены для качественного (ИХ) или количественного (ИФА) определения NMP22.

Клинические характеристики определения NMP22 были исследованы и опубликованы многими авторами. В публикуемых статьях чувствительность лежит в диапазоне 47 - 100%, чаще всего 60 - 70% [10,1,18,19,12,13,20-24].

В одном из исследований авторы протестировали образцы мочи 209 пациентов с/без диагноза РМП [25]. При использовании cut-off 10 Ед/мл чувствительность и специфичность составили 69 и 72%. Была рассчитана медиана концентрации NMP22 для разных групп пациентов. У больных с РМП, больных с РМП в анамнезе, но без признаков заболевания, пациентов с гематурией, и здоровых добровольцев, медиана концентрации NMP22 составила 18.95, 5.45, 6.39 и 3.75 Ед/мл, соответственно.

В отличие от теста ВТА, наблюдается только незначительное снижение чувствительности с повышением степени дифференцировки опухоли. Например, в одном из исследований показано, что при G1, G2 и G3 ТСС чувствительность NMP22 составляет 69, 86 и 90%, соответственно [22]. В других исследованиях получены сходные результаты при увеличении стадии Т опухоли, так, при стадиях Ta and T1 чувствительность составила 71%, и повышалась до 93% на стадиях T2-4 [26].

Было предпринято исследование по выявлению причин ложноположительных результатов, с целью возможного исключения таких пациентов из тестирования и, таким образом, усиления специфичности теста [27]. По результатам исследования 608 пациентов были выявлены 6 критериев исключения больных:

- доброкачественные воспалительные или инфекционные заболевания
- камни в почках или мочевом пузыре-
- инородное тело (стент или дренажная трубка при нефростомии)
- интерпозиция кишки
- другие злокачественные образования мочеполовой системы
- недавние инструментальные обследования.

В общем случае чувствительность и специфичность NMP22 составили 88.5 и 83.9%. При исключении пациентов с перечисленными состояниями, специфичность повысилась до 99%.

Было выполнено большое проспективное клиническое исследование, объединившее данные из 33 клиник (n=1147), для определения возможности использования NMP22 в целях диагностики ТСС [28]. Результаты представлены в таблицах 4-8.

Таблица 4. Распределение (%) концентрации NMP22 (Ед/мл)

	N	0 -<7.5	7.5-10	>10-20	>20-50	>50-100	>100
Здоровые							
Мужчины >50	111	88.3%	5.4%	4.5%	0.9%	0.9%	0%
Женщины >50	218	85.8%	5.5%	6.0%	2.8%	0%	0%
Всего	329	86.6%	5.5%	5.5%	2.1%	0.3%	0%
Доброкачественные заболевания							
ИМП/Цистит	58	69.0%	12.1%	8.6%	5.2%	5.2%	0%
Мочекаменная болезнь	71	64.8%	8.5%	8.5%	9.9%	4.2%	4.2%
ДГП/Простатит	164	81.7%	4.9%	7.3%	2.4%	1.8%	1.8%
Другие доброкачественные состояния	259	78.0%	7.7%	7.3%	2.3%	1.5%	3.1%
Всего, доброкачественные заболевания*	448	77.2%	7.8%	7.4%	3.3%	1.3%	2.9%
Другие онкологические заболевания							
ЖКТ	11	100%	0%	0%	0%	0%	0%
Лейкозы/Лимфомы	5	80.0%	20%	0%	0%	0%	0%
Предстательной железы	21	90.5%	4.8%	0%	4.8%	0%	0%
Почки	1	0%	0%	0%	100%	0%	0%
Яичника/Шейки матки	11	90.9%	9.1%	0%	0%	0%	0%
Всего, онкологические заболевания	49	89.8%	6.1%	0%	4.1%	0%	0%

Таблица 5. Распределение (%) значений NMP22 (Ед/мл) по конечным диагнозам.

группы риска	N	0- <7.5	7.5-10	>10 - 20	>20 - 50	>50-100	>100
Нет заболевания мочевыводящих путей	265	79.2%	8.3%	9.1%	2.6%	0.4%	0.4%
Доброкачественные заболевания мочевыводящих путей	448	77.2%	7.8%	7.4%	3.3%	1.3%	2.9%
ТСС	56	37.5%	10.7%	12.5%	16.1%	7.1%	16.1%

Таблица 6. Результаты NMP22 (cut-off ≥ 7.5 Ед/мл): Чувствительность, Специфичность, PPV и NPV для пациентов групп риска (T0-T4)

маркер	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
NMP22	62.5%	78.0%	18.2%	96.4%
VUC	32.6%	100%	100%	95.8%

Таблица 7. Процент и доля положительных по стадиям (T0-T4)

	Уровень NMP22 не ниже Cut-off 7.5 Ед/мл	Цитология	Сочетанные результаты NMP22/ VUC
T0	60.0%	0%	60.0%
Ta	45.0%	16.7%	57.9%
Tis	80.0%	66.7%	100%
T1	63.6%	50.0%	72.7%
T2, T3, T4	76.9%	55.6%	92.3%
Tx	100%	0%	100%

Таблица 8. Процент и доля положительных результатов по степени злокачественности

	Уровень NMP22 > Cut-off 7.5 Ед/мл	Цитология	Сочетанные результаты NMP22 & цитологии*
Низкий	50.0%	13.3%	56.3%
Средний	70.6%	42.9%	82.4%
Высокий	68.8%	58.3%	87.5%

По результатами исследования было сделано заключение о том, что уровень NMP22 в моче выше 7.5 Ед/мл у пациентов с симптомами или факторами риска рака мочевого пузыря может указывать на развитие ТСС мочевого пузыря. У больных с уровнем NMP22 ниже 7.5 Ед/мл вероятность наличия ТСС низкая.

Также были выполнены обширные исследования информативности определения NMP22 в мониторинге больных РМП. Одно из проспективных клинических исследований объединило данные, полученные в 14 медицинских центрах (n=706), по его результатам определяли возможность использования NMP22 для выявления пациентов группы высокого риска рецидива ТСС [28]. В таблицах 9-10 приведены его результаты.

Таблица 9. Общие результаты у мужчин и женщин; Все эпизоды заболевания (цистоскопия через 2 - 6 месяцев после операции)

	Среднее	95% доверительный интервал
Чувствительность	70.6%	55.3 - 85.9
Специфичность	78.0%	69.0 - 87.0
Точность	75.9%	68.1 - 83.7
Положительная прогностическая значимость	57.1%	42.1 - 72.1
Отрицательная прогностическая значимость	86.5%	78.7 - 94.3

Таблица 10. Чувствительность, Специфичность, PPV и NPV при мониторинге больных, по диапазонам частот заболеваемости

Частота заболеваемости	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
10%	76.0%	74.2%	24.7%	96.5%
20%	76.0%	74.2%	42.4%	92.5%
30%	76.0%	74.2%	55.8%	87.8%

По полученным данным сделан вывод, что концентрация NMP22 в моче выше 10.0 Ед/мл в послеоперационных образцах может указывать на быстро рецидивирующую злокачественную опухоль мочевого пузыря. У пациентов, у которых уровень NMP22 не превышает 10.0 Ед/мл, вероятность развития рецидива в течение следующих 2-6 месяцев значительно ниже.

Литература:

Список литературы доступен по запросу в ЗАО «БиоХимМак».