

Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения

А.Н. Понукалин¹, Н.Б. Захарова¹, М.Л. Чехонацкая¹, В.В. Зуев¹, А.Ю. Королев¹, И.А. Чехонацкий²

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Россия, 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 12599 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Наталия Борисовна Захарова lipidgormon@mail.ru

Цель исследования — установить значение совместного использования системы VI-RADS и исследования содержания в сыворотке крови группы медиаторов и факторов роста для оценки метастатического процесса и стадии заболевания у пациентов с раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 85 больных с гистологически верифицированным переходноклеточным (уротелиальным) раком мочевого пузыря стадий pTa–T1N0M0, pT2N0M0, pT3–4NN0M0, pT2–4N1–3M1 и 20 практически здоровых лиц. Наряду с общеклиническими методами исследования до оперативного вмешательства проводили магнитно-резонансную томографию, диффузионно-взвешенную визуализацию с подавлением фонового сигнала тела и получали диффузионно-взвешенные изображения органов малого таза с расчетом измеряемого коэффициента диффузии с дальнейшим включением в протокол VI-RADS. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина 8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), интерферона γ (IFN- γ), трансформирующего фактора роста β 1 (TGF- β 1), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF).

Результаты и заключение. Установлено, что применение системы VI-RADS и проведение исследования содержания в сыворотке крови группы провоспалительных медиаторов, колониестимулирующих и факторов роста в дооперационном периоде наблюдения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря позволяют получить дополнительную информацию о степени активности злокачественной трансформации опухолевой ткани и распространенности опухолевого процесса. Их совместное использование при обследовании больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря можно считать одним из перспективных подходов для мониторинга ответа на лечение.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, система VI-RADS, цитокины, хемокины, факторы роста, микроокружение опухоли, метастазирование

Для цитирования: Понукалин А.Н., Захарова Н.Б., Чехонацкая М.Л. и др. Система VI-RADS и уровни биомаркеров опухолевого микроокружения у больных раком мочевого пузыря при выборе тактики лечения. Онкоурология 2020;16(3):117–25.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-117-125



VI-RADS system and levels of tumor microenvironment biomarkers in patients with muscle-invasive bladder cancer when choosing treatment tactics

A.N. Ponukalin¹, N.B. Zakharova¹, M.L. Chekhonatskaya¹, V.V. Zuev¹, A.Yu. Korolev¹, I.A. Chekhonatskiy²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia; 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov 410012, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Objective: to identify the role simultaneous use of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) and the assessment of serum levels of several mediators and growth factors for the evaluation of metastatic process and disease stage in patients with bladder cancer.

Materials and methods. This retrospective study included 85 patients with histologically verified transitional cell (urothelial) bladder carcinoma (stages pTa–T1N0M0, pT2N0M0, pT3–4NN0M0, and pT2–4N1–3M1) and 20 healthy controls. In addition to general clinical examinations, all patients have undergone preoperative diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the pelvis with background suppression. We calculated the diffusion coefficient and included it into the VI-RADS protocol. All study participants were also tested for their serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), interferon γ (IFN- γ), transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results and conclusion. We found that the preoperative use of VI-RADS together with the assessment of serum levels of pro-inflammatory mediators, colony-stimulating factors, and growth factors in patients with muscle-invasive bladder cancer provide additional information about the activity of malignant transformation in tumor tissue and tumor spread. Their simultaneous use during the examination of patients with muscle-invasive bladder cancer is a promising diagnostic approach to monitor treatment response.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, VI-RADS system, cytokines, chemokines, growth factors, tumor microenvironment, metastasis

For citation: Ponukalin A.N., Zakharova N.B., Chekhonatskaya M.L. et al. VI-RADS system and levels of tumor microenvironment biomarkers in patients with muscle-invasive bladder cancer when choosing treatment tactics. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020; 16(3):117–25. (In Russ.).

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) является наиболее распространенным и высокзатратным при лечении злокачественным заболеванием во всем мире. В России в 2019 г. на момент постановки диагноза у 50,7 % пациентов выявляли мышечно-инвазивный РМП (МИРМП), сопровождающийся 10–30 % риском метастатического поражения лимфатических узлов. При распространении опухоли на паравезикальную жировую ткань риск метастатического поражения увеличивается в 2 раза [1].

Тактика лечения и прогноз как первичной опухоли мочевого пузыря, так и ее рецидива напрямую зависят от активности метастатического процесса, инвазии в мышечный слой, распространения опухолевого процесса за пределы стенки мочевого пузыря, поражения лимфатических узлов и других органов. К сожалению, ошибки в стадировании РМП могут встречаться в 40–50 % случаев, что приводит к неправильной тактике лечения, влияющей на канцерспецифическую выживаемость [2]. Особое значение в настоящее время в выборе оптимального лечения при МИРМП приобретают методы лучевой визуализации в сочетании с оценкой молекулярного профиля опухоли [3].

Установлено, что мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию (МРТ) отличает наилучшая визуализация морфологических данных, таких как размер, контуры, количество поражений, наличие отеков и некрозов, взаимосвязь со смежными структурами и др. [4, 5]. В настоящее время система VI-RADS, протокол которой включает T1-взвешенные изображения (ВИ), T2-ВИ, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) и динамическое контрастное усиление (ДКУ), утверждена в качестве отчетной формы МРТ-исследований мочевого пузыря экспертными группами Японского общества абдоминальной радиологии, Европейской ассоциации урологов, Европейского общества урогенитальной радиологии [5–8]. Однако физиологические и молекулярные изменения метаболизма, которые обычно предшествуют морфологическим изменениям, обычно не распознаются традиционными морфологическими методами.

Совместное применение результатов оценки распространения и активности опухолевого процесса, полученных с помощью мультипараметрической МРТ и исследования иммуноонкологических маркеров опухолевого микроокружения в периферической крови, позволит индивидуализировать диагностику, прогнозирование и тактику лечения больных МИРМП.

За последние годы приведены убедительные доказательства того, что на стадиях прогрессирования МИРМП опухолевые клетки характеризуются активацией ангиогенеза, уходом от апоптоза, неограниченной пролиферацией, инвазивностью и метастазированием. Все эти свойства опухолевые клетки приобретают в результате образования уникального клеточного микроокружения [9]. Формирование микроокружения, прогрессирование опухолевого роста, метастазирование развиваются при участии более 30 эндогенных белковых молекул, среди которых факторы роста, цитокины, хемокины [10–13]. С учетом значительного влияния на прогноз и выбор лечения диагностическое значение визуализирующих исследований и результатов исследования иммуноонкологических биомаркеров не вызывает сомнения [14, 15].

Диагностическое значение изменения уровня данных белков микроокружения в периферической крови для оценки активности опухолевого роста и метастатического процесса при РМП практически не исследовано [16, 17].

Цель исследования — установить значение совместного использования системы VI-RADS и исследования содержания в сыворотке крови группы медиаторов и факторов роста для оценки метастатического процесса и стадии заболевания у пациентов с РМП.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены данные 85 больных с гистологически верифицированным РМП в возрасте 44–81 года (медиана возраста 67,35 года) (табл. 1), наблюдавшихся в клинике урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского в период с 2016 по 2019 г., и 20 условно здоровых лиц в возрасте 41–60 лет (группа сравнения).

Таблица 1. Характеристика больных раком мочевого пузыря ($n = 85$)

Table 1. Characteristic of patients with bladder cancer ($n = 85$)

Характеристика Characteristic	<i>n</i>	%
Пол: Gender:		
мужской male	74	87,3
женский female	11	12,7
Гистологический тип опухоли: Histological type of the tumor:		
переходно-клеточный рак transitional-cell carcinoma	85	100
Степень дифференцировки: Differentiation grade:		
G ₁	18	21,5
G ₂	25	30,1
G ₃	42	48,4
Стадия по классификации TNM: TNM stage:		
pTa–T1N0M0	9	10,5
pT2N0M0	47	55,4
pT3–4NN0M0	17	20,0
pT2–4N1–3M1	12	14,1
Методы лечения: Treatment:		
трансуретральная резекция + внутрипузырная химиотерапия transurethral resection + intravesical chemotherapy	9	10,5
цистэктомия cystectomy	47	55,4
неоадъювантная полихимиотерапия + цистэктомия с расширенной лимфадиссекцией neoadjuvant polychemotherapy + cystectomy with extended lymph node dissection	17	20,0
системная полихимиотерапия systemic polychemotherapy	12	14,1

Критериями включения в исследование явился гистологически верифицированный переходно-клеточный (уротелиальный) РМП стадий pTa–T1N0M0, pT2N0M0, pT3–4NN0M0, pT2–4N1–3M1.

Критерии исключения:

- при гистологическом исследовании верифицированы аденокарцинома, саркома, лейомиома и др. (не переходно-клеточный рак);
- у больных немышечно-инвазивным РМП (НМИРМП) наличие опухолей других локализаций (в том числе рака лоханки и мочеточника, предстательной железы);
- неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии);
- почечная и печеночная недостаточность;

- заболевания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза и артериальная гипертензия III–IV стадий.

В дооперационном периоде проведен комплекс обследования, который помимо сбора жалоб, анамнеза и осмотра пациента включал:

- стандартное лабораторное исследование: общий анализ крови и мочи, определение содержания мочевины и креатинина крови, цитологическое исследование осадка мочи;
- инструментальные неинвазивные и малоинвазивные методы: ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря (в том числе трансректальное и трансагинальное), предстательной железы, печени, регионарных лимфатических узлов; обзорную и экскреторную урографию с выполнением нисходящей цистограммы; рентгенографию легких (в целях исключения метастазов); цистоскопию;
- цито- и гистологическое исследования биопсийного и операционного материала.

До начала лечения в сыворотке крови больных РМП методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкина 8 (IL-8), моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1), интерферона γ (IFN- γ) с помощью соответствующих наборов реагентов (Вектор Бест, Россия). Для исследования фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF) применяли 3-стадийный «сэндвич» — вариант ИФА с использованием моно- и поликлональных антител к этим цитокинам (R&D Systems, Великобритания). Поскольку в сыворотке крови содержится латентная форма TGF- $\beta 1$, образцы сыворотки перед проведением ИФА активировали (выдерживали в течение 60 мин в среде с pH 1–2, а затем проводили нейтрализацию до pH 7,2–7,6).

Концентрацию всех приведенных выше цитокинов также определяли в образцах сыворотки крови лиц группы сравнения. Результаты общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, уровни креатинина и скорости клубочковой фильтрации у этих лиц не имели отклонений от референтных значений.

Для выявления анатомо-топографической локализации опухоли и наличия опухолевой инвазии в мышечный слой мочевого пузыря выполняли МРТ на высокопольном магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 1,5T [18, 19]. Стандартная МРТ включала 2 последовательно выполняемых этапа. На 1-м этапе осуществляли анатомическое МРТ-исследование. На 2-м этапе получали диффузионно-взвешенные последовательности, включающие диффузионно-взвешенную визуализацию всего тела с подавлением фонового

сигнала тела (DWIBS) и ДВИ органов малого таза с расчетом измеряемого коэффициента диффузии [20].

Для стадирования РМП использовали данные T2-ВИ и T1-ВИ, ДВИ, ДКУ.

На заключительном этапе при анализе данных T2-ВИ, ДВИ и ДКУ для подтверждения инвазии в мышечную стенку и за ее пределы установлена вероятность ее наличия в мышечный слой у пациентов каждой группы (табл. 2).

Все необходимые для статистического анализа данные больных РМП отражали в электронных базах, сформированных в офисных приложениях Microsoft Office Excel 2016 и Word 2016. Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет компьютерной программы IBM SPSS Statistics версии 23.0.0.0.

Результаты

Анализ результатов исследования иммуноонкологических маркеров, полученных при разделении больных РМП на группы по наличию или отсутствию опухолевой инвазии в мышечный слой (система VI-RADS 1, 2), показал, что изменения их содержания в сыворотке крови связаны с выявляемыми изменениями степени инвазии опухолевой ткани в мышечный слой (табл. 3).

У пациентов 1-й группы медиана уровней провоспалительных медиаторов и колониестимулирующих факторов превышала таковую у лиц группы сравнения: G-CSF — в 16,5 раза, GM-CSF — в 11,1 раза, IL-8 — в 2,24 раза, MCP-1 — в 2,5 раза, при возрастании концентрации TGF- β 1 в 1,48 раза и незначительным росте концентрации VEGF. Таким образом, в группе

пациентов с НМИРМП с очень низкой и низкой вероятностью инвазии в мышечную стенку содержание колониестимулирующих факторов (G-CSF, GM-CSF), хемокинов (IL-8, MCP-1) значительно превышало их уровень у здоровых лиц при практически незначительном изменении содержания IFN- γ и факторов роста.

Во 2-й группе больных (с МИРМП в пределах органа и вошедших в группу с подозрением на опухолевую инвазию в мышечный слой по системе VI-RADS 3) направленность изменений сохранялась. Однако увеличение уровней всех провоспалительных хемокинов и колониестимулирующих факторов в сыворотке крови сопровождалось дальнейшим ростом содержания факторов роста. Медиана уровня в сыворотке крови TGF- β 1 превышала таковую у лиц группы сравнения в 1,68 раза, VEGF — в 1,31 раза.

Характерной особенностью изменения содержания в сыворотке крови иммуноонкологических маркеров у пациентов 3-й и 4-й групп (с МИРМП с местно-распространенным и метастатическим ростом опухолевой ткани, с вероятным наличием и высокой вероятностью инвазии в мышечную ткань по системе VI-RADS 4, 5) было дальнейшее увеличение уровня факторов роста. Медиана уровня TGF- β 1 у пациентов данных групп превышала таковую у лиц сравнения в 2,22–2,9 раза, VEGF — в 2,03–2,7 раза. На фоне высокого содержания факторов роста снижалось содержание всех провоспалительных медиаторов и колониестимулирующих факторов. Их уровень в сыворотке крови, за исключением IFN- γ , не достигал значений у практически здоровых лиц, однако был ниже уровня показателей 1-й группы.

Таблица 2. Распределение больных РМП на группы по системе VI-RADS

Table 2. Distribution of patients with BCa according to VI-RADS

Группа больных Patient group	Стадия заболевания Disease stage	T2-взвешенное изображение T2-weighted image	Динамическое контрастное усиление Dynamic contrast- enhanced image	Диффузионно- взвешенное изображение Diffusion-weighted image
1-я (n = 9) 1 st (n = 9)	Немышечно-инвазивный РМП, pTa–T1N0M0 Non-muscle invasive BCa, pTa–T1N0M0	SC1, SC2	CE1, CE2	DW1, DW2
2-я (n = 47) 2 nd (n = 47)	Мышечно-инвазивный РМП в пределах органа, pT2a–bN0M0 Muscle invasive BCa within the organ, pT2a– bN0M0	SC3	CE3	DW3
3-я (n = 17) 3 rd (n = 17)	Местно-распространенный РМП, pT3–4N0M0 Locally advanced BCa, pT3–4N0M0	SC4	CE4	DW4
4-я (n = 12) 4 th (n = 12)	Метастатический РМП, pT3–4N1–3M1 Metastatic BCa, pT3–4N1–3M1	SC5	CE5	DW5

Примечание. РМП — рак мочевого пузыря; SC — структурная категория; CE — категория контраст-усиленных изменений; DW — категория диффузионно-взвешенных изменений.

Note. BCa — bladder cancer; SC — structural category; CE — contrast-enhanced category; DW — diffusion-weighted category.

Таблица 3. Концентрация биомаркеров в сыворотке крови больных раком мочевого пузыря, медиана (25–75-й перцентили) [минимальное–максимальное значения], пг/мл

Table 3. Serum levels of biomarkers in patients with bladder cancer, median (25–75 percentile) [minimum–maximum], pg/mL

Биомаркер Biomarker	Группа сравнения (n = 20) Control group (n = 20)	1-я группа (n = 9) 1 st group (n = 9)	2-я группа (n = 47) 2 nd group (n = 47)	3-я группа (n = 17) 3 rd group (n = 17)	4-я группа (n = 12) 4 th group (n = 12)
G-CSF	7,6 (5,6–8,9) [4,7–14,5]	125,1 (99,5–164,3) [95,3–188,0]	156,1 (125,8–187,7) [105,3–271,0]	126,5 (108,9–145,6) [68,5–188,0]	139,7 (125,5–151,8) [114,9–192,0]
GM-CSF	1,0 (0,8–1,2) [0,7–1,2]	11,1 (7,3–9,7) [9,8–13,9]	9,5 (6,8–11,2) [4,2–25,4]	7,2 (6,2–11,7) [5,7–12,6]	7,2 (6,0–9,1) [5,2–12,8]
IL-8	5,3 (4,5–7,90) [2,5–10,2]	18,9 (17,4–19,4) [15,8–19,7]	18,3 (16,4–22,2) [10,5–27,9]	11,4 (9,7–16,2) [4,2–26,3]	6,5 (4,5–11,8) [4,1–18,4]
IFN-γ	21,6 (20,1–23,9) [13,3–26,9]	20,1 (17,5–25,2) [14,7–25,2]	19,1 (15,7–23,0) [11,9–27,7]	14,2 (12,3–15,2) [11,2–18,5]	14,3 (12,3–16,0) [10,6–18,5]
MCP-1	136,2 (119,7–297,8) [66,9–331,2]	334,2 (283,1–386,2) [201,4–473,9]	339,7 (191,5–438,7) [70,3–1208,9]	359,7 (246,3–436,0) [95,4–567,8]	490,5 (413,1–428,0) [359,7–585,5]
VEGF	302,2 (252,7–413,3) [178,8–475,5]	317,0 (156,9–460,0) [156,9–460,0]	396,7 (322,7–485,1) [209,6–892,3]	615,5 (414,7–800,1) [207,6–1751,3]	811,0 (668,1–1162,0) [527,2–6942,0]
TGF-β1	25700 (21200–28987,5) [16500–35700]	38200 (29100–58600) [29100–58600]	42175,0 (33925–53800) [22200–91500]	57200 (47900–77712,5) [30200–88300]	71620 (26735–49200) [64583,3–78031,3]

Примечание. Здесь и в табл. 4: G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор роста; IL-8 – интерлейкин 8; IFN-γ – интерферон γ; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1.
Note. Here and in the table 4: G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL-8 – interleukin 8; IFN-γ – interferon γ; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1; VEGF – vascular endothelial growth factor; TGF-β1 – transforming growth factor β1.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают данные литературы о роли микроокружения в прогрессировании роста опухолевых клеток при злокачественных новообразованиях. На начальных стадиях модификации микроокружения у больных НМИРМП характерны рост содержания колониестимулирующих факторов и хемокинов в сыворотке крови как результат активации противоопухолевого ответа и хронического воспаления, незначимое увеличение уровней факторов роста как следствие развивающейся генетической трансформации опухолевых клеток с образованием клонов, резистентных к воздействию иммунной системы. Вполне допустимо, что в увеличении содержания колониестимулирующих факторов в периферической крови принимают участие сами клетки опухоли, т.е. начальные стадии опухолевого роста у больных НМИРМП связаны с ростом содержания в общем кровотоке колониестимулирующих факторов и хемокинов на фоне незначимого увеличения, по сравнению с показателями у практически здоровых лиц, факторов роста, TGF-β1 и VEGF в сыворотке крови.

У пациентов 3-й и 4-й групп особенности изменения концентрации хемокинов, плейотропных медиаторов G-CSF, GM-CSF, факторов роста в периферической крови связаны с развитием эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток и метастазированием. Активация программы эпителиально-мезенхимального перехода опухолевых клеток связана со снижением защитных свойств микроокружения, увеличением размера опухолевого образования, переходом макрофагов в опухолевоассоциированные клетки. Их отличает повышенная экспрессия прежде всего таких факторов роста, как TGF-β1 и VEGF. Высокий уровень TGF-β1 является подтверждением усиления экспрессии VEGF и, как следствие, иммуносупрессивного действия медиатора, активации процессов инвазии и метастазирования.

Активность опухолевого роста и метастатического процесса у больных РМП связана с изменениями баланса в кровотоке медиаторов воспаления и роста в сторону последних. При выявлении с помощью системы VI-RADS инвазии в мышечную стенку у больных МИРМП степень возрастания в периферической крови уровней иммуноонкологических маркеров

воспаления и роста становится одним из критериев активности метастатического процесса.

Для разработки персонализированной технологии оценки активности метастатического процесса у больных РМП проведен ROC-анализ с предположением о непараметрическом распределении, доверительным уровнем 95 %, включая значение отсечения в положительную классификацию [22]. Значимыми бинарными классификаторами считали те значения, для которых

площадь под ROC-кривой (AUC) выше 0,7 (ниже 0,3 при отрицательной зависимости) на уровне значимости $<0,05$ при проверке гипотезы о равенстве AUC 0,5, а диагностическая чувствительность и специфичность >1 (табл. 4).

Как видно, для оценки активности развития и распространённости опухолевого процесса у больных РМП необходимо сочетанное определение иммуноонкологических маркеров воспаления и роста. Наибольшее

Таблица 4. Диагностическое значение уровней факторов воспаления и роста в сыворотке крови больных РМП в зависимости от вероятности инвазии опухолевых клеток в мышечный слой и за его пределы

Table 4. Diagnostic value of serum levels of inflammatory and growth factors in patients with BCa depending on the probability of tumor invasion into the muscle layer and beyond

Биомаркер Biomarker	Точка отсечения (соответствует максимальной сумме чувствительности и специфичности), пг/мл Cut-off value (maximal sum of sensitivity plus specificity), pg/mL	Чувствительность + специфичность Sensitivity + specificity	Площадь под ROC-кривой (AUC) Area under the ROC curve (AUC)	Качество модели Model quality
Практически здоровые/больные немышечно-инвазивным РМП с очень низкой и низкой вероятностью инвазии в мышечную стенку (VI-RADS 1, 2) Healthy controls/patients with non-muscle invasive BCa in whom muscle invasion is highly unlikely or unlikely (VI-RADS 1, 2)				
VEGF	290,6	1,088	0,468	Неудовлетворительное Unsatisfactory
TGF- β 1	29050	1,833	0,957	Отличное Excellent
MCP-1	197,5	1,684	0,883	Очень хорошее Very good
G-CSF	54,9	2	1	Отличное Excellent
Больные мышечно-инвазивным РМП с подозрением на инвазию в мышечную стенку/больные мышечно-инвазивным РМП с вероятным наличием инвазии в мышечную стенку (VI-RADS 3, 4) Patients with muscle invasive BCa in whom the presence of muscle invasion is equivocal/patients with muscle invasive BCa in whom muscle invasion is likely (VI-RADS 3, 4)				
VEGF	555,9	1,541	0,728	Хорошее Good
TGF- β 1	45775	1,570	0,785	Хорошее Good
MCP-1	197,4	1,224	0,552	Неудовлетворительное Unsatisfactory
G-CSF	67,5	1	0,242	Хорошее Good
Больные мышечно-инвазивным РМП с подозрением на инвазию в мышечную стенку/больные мышечно-инвазивным РМП с крайней высокой вероятностью инвазией в мышечный слой и за пределы мочевого пузыря (VI-RADS 5) Patients with muscle invasive BCa in whom the presence of muscle invasion is equivocal/patients with muscle invasive BCa in whom invasion of muscle and beyond the bladder is very likely (VI-RADS 5)				
VEGF	523,5	1,650	0,812	Очень хорошее Very good
TGF- β 1	45575	1,621	0,850	Очень хорошее Very good
MCP-1	356,1	1,333	0,672	Среднее Medium
G-CSF	67,5	1	0,3	Среднее Medium

Примечание. РМП — рак мочевого пузыря.

Note. BCa — bladder cancer.

диагностическое значение показали MCP-1, G-CSF и TGF- β 1, VEGF. У пациентов с МИРМП и очень низкой и низкой вероятностью инвазии в мышечную стенку увеличение содержания MCP-1 выше 197,5 пг/мл и G-CSF выше 54,9 пг/мл дает основание с достаточной высокой надежностью (88,3–100 %) отнесения в группу риска по прогрессированию заболевания с переходом в МИРМП. У пациентов с МИРМП и подозрением на инвазию в мышечную стенку уровни TGF- β 1 и VEGF до 45775 и 555,9 пг/мл соответственно с достаточной надежностью (72,8–78,5 %) достоверно подтверждают наличие локального опухолевого процесса. При возрастании данных показателей выше 45775 и 555,9 пг/мл у больных МИРМП с высокой вероятностью инвазии в мышечную стенку и за ее пределы (VI-RADS 5) они надежно (85,0–81,2 %) позволяют выявить пациентов с высокой активностью распространения опухолевого процесса прежде всего на лимфатические узлы.

Таким образом, применение системы VI-RADS и исследования содержания в сыворотке крови группы провоспалительных медиаторов, колониестимулирующих и ростовых факторов в дооперационном периоде у больных МИРМП позволяет получить дополнительную информацию о степени активности злокачественной трансформации опухолевой ткани

и распространенности опухолевого процесса. Их совместное использование при обследовании больных МИРМП можно считать одним из перспективных подходов для мониторинга ответа на лечение. Дальнейшее расширение исследования в рамках рандомизированных мультицентровых клинических испытаний сделает возможным персонализировать тактику лечения больных МИРМП. Результаты исследования иммуноонкологических маркеров воспаления и роста обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, эффективности и затратности, предоставляют дополнительную информацию о распространенности опухолевого процесса в периоде наблюдения.

Заключение

Сочетанное применение системы VI-RADS и исследование уровней биомаркеров опухолевого микроокружения у больных РМП позволяет улучшить стадирование онкологического процесса и тем самым отобрать больных для органосохраняющего лечения.

Среди больных МИРМП это сочетание молекулярных и лучевых методов диагностики позволяет выделить группы пациентов для проведения радикальной цистэктомии и паллиативной химио- или иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019; 15(2):15–24. (In Russ.)].
2. Коган М.И. Рак мочевого пузыря (классика и инновации). М.: Медфорум, 2017. 262 с. [Kogan M.I. Bladder cancer (classic and innovations). Moscow: Medforum, 2017. 262 p. (In Russ.)].
3. Naselli A., Guarneri A. Bladder cancer under staging: still unavoidable? Transl Androl Urol 2019;8 (Suppl 5):S486–7. DOI: 10.21037/tau.2019.09.44.
4. Xiong Y.Q., Tan J., Liu Y.M. et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther 2019;27:298–304. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.06.006.
5. Panebianco V., Narumi Y., Altun E. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol 2018;74(3):294–306. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.04.029.
6. Liu S., Xu F., Xu T. et al. Evaluation of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) scoring system in predicting muscle invasion of bladder cancer. Transl Androl Urol 2020;9 (2):445–51. DOI: 10.21037/tau.2020.02.16.
7. Woo S., Panebianco V., Narumi Y. et al. diagnostic performance of vesical imaging reporting and data system for the prediction of muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Oncol 2020;3(3):306–15. DOI: 10.1016/j.euo.2020.02.007.
8. Panebianco V., Barchetti F., de Haas R.J. et al. Improving staging in bladder cancer: the increasing role of multiparametric magnetic resonance imaging. Eur Urol Focus 2016;2(2):113–21. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.010.
9. Achard C., Surendran A., Wedge M.E. et al. Lighting a fire in the tumor microenvironment using oncolytic immunotherapy. EBioMedicine 2018;31:17–24. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.04.020.
10. Pagès F., Galon J., Dieu-Nosjean M. et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. Oncogene 2010;29:1093–102. DOI: 10.1038/onc.2009.416.
11. Hong I. Stimulatory versus suppressive effects of GM-CSF on tumor progression in multiple cancer types. Exp Mol Med 2016;48(7):e242. DOI: 10.1038/emmm.2016.64.
12. Jain K.K. Biomarkers & Personalized Medicine. In: The Handbook of Biomarkers. New York: Humana Press, 2017. 712 p.
13. Gnjatic S., Bronte V., Brunet L.R. et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. J Immunother Cancer 2017;5:44. DOI: 10.1186/s40425-017-0243-4.
14. Kumari N., Agrawal U., Mishra A.K. et al. Predictive role of serum and urinary cytokines in invasion and recurrence of bladder cancer. Tumour Biol 2017; 39(4):1010428317697552. DOI: 10.1177/1010428317697552.
15. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М. и др. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):72–8.

- DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78. [Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Komyagin Yu.M. et al. The rate of progression of malignant growth in patients with tumor diseases of the prostate, bladder, kidneys. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2019;(3):72–8. (In Russ.)].
16. Ширяев А.А., Говоров А.В., Васильев А.О. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря. Онкоурология 2020;16(1):100–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-100-105. [Shiryayev A.A., Govorov A.V., Vasiliev A.O. et al. Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):100–5. (In Russ.)].
 17. Yoshida S., Koga F., Masuda H. et al. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging as an imaging biomarker of urothelial carcinoma. Int J Urol 2014;21(12):1190–200. DOI: 10.1111/iju.12587.
 18. Rosenkrantz A.B., Haghighi M., Horn J. et al. Utility of quantitative MRI metrics for assessment of stage and grade of urothelial carcinoma of the bladder: preliminary results. Am J Roentgenol 2013;201(6):1254–9. DOI: 10.2214/AJR.12.10348.
 19. Woo S., Suh C.H., Kim S.Y. et al. Diagnostic performance of MRI for prediction of muscle-invasiveness of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2017;95:46–55. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.07.021.
 20. Мищенко А.В., Васильев А.В., Петрова А.С., Данилов В.В. Основы системы VI-RADS – концепции мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при раке мочевого пузыря. Лучевая диагностика и терапия 2019;3(10):5–13. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-3-5-13. [Mishchenko A.V., Vasiliev A.V., Petrova A.S., Danilov V.V. The basics of VI-RADS concept of multiparametric magnetic resonance imaging of bladder cancer. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2019;3(10):5–13. (In Russ.)].
 21. Hand D.J., Till R.J. A simple generalisation of the area under the ROC curve for multiple class classification problems. Machine Learning 2001;45:171–86. DOI: 10.1023/A:1010920819831.
 22. Королук И.П. Медицинская информатика: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Самара: Офорт, ГБОУ ВПО СамГМУ, 2012. 244 с. [Korolyuk I.P. Medical Informatics: Textbook. 2nd edn., reprint and extra. Samara: Ofort, GBOU VPO SamGMU, 2012. 244 p. (In Russ.)].

Благодарность. Авторы выражают благодарность А.В. Москалевой за помощь при проведении статистической обработки результатов исследования.

Acknowledgments. The authors would like to thank A.V. Moskaleva for her assistance with data analysis.

Вклад авторов

А.Н. Понукалин: разработка дизайна исследования, организация получения данных;
Н.Б. Захарова: разработка дизайна исследования, организация получения данных, написание текста рукописи;
М.Л. Чехонацкая, В.В. Зуев: получение и обработка результатов мпМРТ по системе VI-RADS;
А.Ю. Королев: написание текста рукописи;
И.А. Чехонацкий: обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

A.N. Ponukalin: developing the research design, organization of data collection;
N.B. Zakharova: developing the research design, organization of data collection, article writing;
M.L. Chekhonatskaya, V.V. Zuev: collection of mpMRI data and their processing according to VI-RADS;
A.Yu. Korolev: article writing;
I.A. Chekhonatskiy: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Понукалин / A.N. Ponukalin: <https://orcid.org/0000-0003-2547-5654>
Н.Б. Захарова / N.B. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-0289-3562>
М.Л. Чехонацкая / M.L. Chekhonatskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4507-9456>
В.В. Зуев / V.V. Zuev: <https://orcid.org/0000-0001-6100-1232>
А.Ю. Королев / A.Yu. Korolev: <https://orcid.org/0000-0002-6763-8143>
И.А. Чехонацкий / I.A. Chekhonatskiy: <https://orcid.org/0000-0002-6855-9121>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания (регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118032190015-5).
Financing. The study was performed within the framework of the state program (registration number НИОКТР АААА-А18-118032190015-5).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Протокол № 6 от 06.02.2018.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 6 dated 06.02.2018.

All patients gave written informed consent to participate in the study.