

Молекулярные биомаркеры в диагностике рака мочевого пузыря

А.А. Ширяев, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Окишев, Ю.А. Ким,
М.С. Федина, П.И. Быков, Д.Ю. Пушкарь

Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Контакты: Арсений Александрович Ширяев phd.shiryayev@gmail.com

Стремительное развитие геномных исследований привело к разработке новых молекулярных биомаркеров для диагностики первичных и рецидивных форм рака мочевого пузыря.

Цель исследования — оценка текущего статуса молекулярных биомаркеров для диагностики рецидива и/или прогрессирования рака мочевого пузыря, а также возможности их клинического применения.

Был проведен поиск литературы последних лет по базам Pubmed и MedLine. Полученные данные подвергнуты анализу с определением чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Требования к качеству и характеристикам молекулярных биомаркеров широко варьируют в зависимости от каждого конкретного случая. Клиническая роль биомаркеров мочи в наблюдении за пациентами с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря остается неопределенной. Одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США тесты не показывают желаемой чувствительности и специфичности, в связи с чем их использование ограничено. На сегодняшний день коммерчески доступные тесты на основе молекулярных биомаркеров мочи изучены недостаточно, что предопределяет дальнейший поиск оптимального метода ранней диагностики рака мочевого пузыря. Проведение мультицентровых клинических исследований позволит определить место каждого молекулярного биомаркера в ряду клинического применения.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рецидив, молекулярная диагностика, скрининг, биомаркер

Для цитирования: 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



Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer

A.A. Shiryayev, A.V. Govorov, A.O. Vasieliev, A.V. Okishev, Yu.A. Kim, M.S. Fedina, P.I. Bykov, D.Yu. Pushkar

Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

Rapid development of genomic studies has led to development of new molecular biomarkers for diagnosis of primary and recurrent forms of bladder cancer.

The study objective is to evaluate the current status of molecular biomarkers for diagnosis of recurrence and/or progression of bladder cancer and possibilities of their clinical use.

A search of literature published in the last several years in the Pubmed and MedLine databases was performed. The obtained data was analyzed, sensitivity, specificity, positive and negative prognostic value were determined. The requirements for quality and characteristics of molecular biomarkers vary significantly depending on a specific case. The clinical role of urine biomarkers in observation of patients with non-muscle invasive bladder cancer remains uncertain. Assays approved by the U.S. Food and Drug Administration do not demonstrate desired sensitivity and specificity which leads to their limited use. Currently, commercial assays of urine biomarkers are not sufficiently studied which predetermines further search for the optimal method of early diagnosis of bladder cancer. Multicenter clinical studies will allow to determine the place of each molecular biomarker in clinical practice.

Key words: bladder cancer, recurrence, molecular diagnostics, screening, biomarker

For citation: Shiryayev A.A., Govorov A.V., Vasieliev A.O. et al. Molecular biomarkers in diagnosis of bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(1):100–5.

Введение

В 2016 г. в России рак мочевого пузыря (РМП) был впервые диагностирован у 15924 человек, I стадия была

установлена у 46,7 % пациентов, II — у 27,5 %, III — у 13,4 % и IV стадия — у 9,7 %. В структуре смертности от онкологических заболеваний опухоли мочевого пузыря

системы находятся на 4-м месте и составляют 6,7 % от всего числа злокачественных новообразований [1]. Мышечно-неинвазивный РМП сложно поддается лечению, что обусловлено частым рецидивированием и склонностью к метастазированию. Отсутствие специфичных для начальных стадий РМП симптомов делает затруднительными диагностику и последующее наблюдение за пациентами. Цистоскопия, общепринятая в качестве «золотого стандарта» обнаружения РМП, является инвазивной процедурой, сопряженной с риском развития инфекционных осложнений, в то время как цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность (84 %) лишь при опухолях высокой степени злокачественности. При РМП низкой степени злокачественности диагностическая ценность цитологии не превышает 16 % [2, 3].

С учетом низкой чувствительности цитологического исследования мочи, а также временных и иногда финансовых ограничений, связанных с проведением цистоскопии, были разработаны и внедрены в клиническую практику многочисленные биомаркеры в моче. Однако на сегодняшний день ни один из них не принят в качестве стандартного анализа при диагностике или наблюдении. У ряда биомаркеров, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, не определена степень клинической значимости, что ограничивает их использование, особенно при наблюдении за пациентами с риском прогрессирования и/или рецидива РМП [4].

Проведенный анализ существующих работ позволил сформулировать основные требования, предъявляемые к «идеальному» биомаркеру: быстрота клинического использования и получения результата, а также возможность предоставления дополнительной информации о заболевании и/или состоянии организма. Возрастающие расходы на обследование каждого конкретного пациента, а также на систему здравоохранения в целом предопределяют снижение стоимости вновь создаваемых биомаркеров. Вместе с тем при оценке экономической эффективности биомаркера необходимо учитывать многие параметры, основным из которых являются потенциальные клинические преимущества (возможность избавления от дальнейших диагностических процедур, неэффективной проводимой терапии и др.). В. Grubmuller и соавт. охарактеризовали «идеальный» биомаркер как специфический, чувствительный, экономически эффективный и поддающийся количественной оценке метод неинвазивной диагностики рака [2].

Нами проведен обзор современной литературы по базам Pubmed и MedLine с использованием различных терминов, таких как: «современные методы диагностики рака мочевого пузыря», «молекулярные биомаркеры мочи», «рак мочевого пузыря», «поверх-

ностный рак мочевого пузыря», «мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря», «диагностика рецидива рака мочевого пузыря», «наблюдение за пациентами с раком мочевого пузыря». Исходные статьи, обзоры и исследования были отобраны на основе их клинической значимости. Также была проанализирована эффективность доступных биомаркеров.

Общие критерии оценки эффективности молекулярных биомаркеров

Оценка эффективности молекулярной диагностики (биомаркеров) зависит от их чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности. Прогностическая ценность теста, в свою очередь, косвенно зависит от распространенности заболевания у населения. При опухолевых процессах значение биомаркеров мочи в зависимости от их чувствительности и специфичности варьирует с учетом конкретных клинических сценариев и может влиять на их прогнозируемую ценность.

Критерии эффективности биомаркеров мочи сильно разнятся в зависимости от клинической задачи, которую перед собой ставит исследователь. Как и в случае любого другого теста (лабораторного, визуального и т. д.), результат в значительной степени зависит от конкретной клинической ситуации.

В зависимости от различного соматического статуса больного и конкретного клинического примера цели использования молекулярных биомаркеров мочи у пациентов с РМП могут меняться. Например, если цель состоит в том, чтобы избежать цистоскопии при отрицательном результате молекулярного теста, маркер должен иметь очень высокую отрицательную прогностическую ценность. Это особенно важно для РМП высокого риска, когда пропущенный случай рака из-за отрицательного молекулярного теста потенциально может оказать значительное влияние на прогрессирование заболевания.

Маркеры с высокой чувствительностью необходимы, если тесты используются в послеоперационном наблюдении, где требуется диагностика рецидива на самом раннем его этапе, например у пациентов через 3 мес после первоначальной трансуретральной резекции мочевого пузыря. Результаты последних исследований показывают, что при цистоскопии в белом свете нередко пропущенные случаи карциномы *in situ* (CIS), что также является потенциальным примером необходимости использования молекулярных биомаркеров мочи [3].

На данном этапе развития молекулярной диагностики РМП нельзя с уверенностью сказать, указывает ли положительное значение биомаркера при отрицательном результате цистоскопии в белом свете на наличие рака. Пациентов с положительной цитологией

обычно госпитализируют для проведения биопсии и селективного гистологического исследования стенки мочевого пузыря, но в этом случае положительная прогностическая ценность биомаркеров мочи довольно мала. Концепция «опережающих положительных реакций» основана на том, что молекулярный биомаркер может обнаружить РМП до его визуализации, однако пока неясно, является ли эта информация клинически значимой ввиду отсутствия соответствующих исследований [4].

Молекулярные биомаркеры мочи для наблюдения за больными раком мочевого пузыря

На сегодняшний день одобрено несколько молекулярных тестов (набор для тестирования NMP22, тест Nbl22 BladderCheck Test, ВТА (Bladder tumor antigen) и UroVysion), а тест uCyt+ одобрен только в качестве наблюдения за пациентами с неинвазивным РМП. Однако ни один из этих тестов не используется в широкой клинической практике. Более того, ни один из них на данный момент не значится в существующих клинических рекомендациях [5–7].

Bladder EpiCheck

Bladder EpiCheck – новый молекулярный тест для обнаружения клеток РМП в образцах мочи, основанный на идентификации изменений в метилировании ДНК. В этом тесте исследуют 15 дифференциально метилированных локусов геномной ДНК и по результатам анализа определяют интегративный показатель, аналогичный индексу метилирования – EpiScore. Анализ измеряется числовой шкалой (0–100), отражающей общий уровень метилирования ДНК в образце мочи. Случай считается положительным, когда EpiScore составляет ≥ 60 .

NMP22

Ядерные матричные белки являются структурной частью ядра клетки и обеспечивают поддержку ядерной формы. Было обнаружено, что содержание изоформы NMP22 повышено в злокачественных уротелиальных клетках по сравнению с нормальным уротелием и высвобождается в моче в результате апоптоза. Для определения присутствия NMP в моче были разработаны 2 анализа: NMP22BC – количественный тест Elisa; NMP22 BladderCheck – качественный тест на точность [8].

Недавно были опубликованы 4 исследования сравнения маркеров, в которых сообщается о низкой чувствительности (11–58 %) качественного теста в диагностике рецидива РМП [9, 10–12]. В связи с этим высказывается предположение о том, что этот тест может быть полезен при принятии решения о немедленной либо отсроченной цистоскопии в зависимости от индивидуальной схемы наблюдения [13].

Bladder tumor antigen

Тест на антиген опухоли мочевого пузыря ВТА позволяет обнаружить в моче наличие мембранных факторов, которые высвобождаются из опухолевых клеток во время стромальной инвазии. Тест ВТА существует в виде 2 анализов: количественного теста на основе Elisa (ВТА TRAK) и качественного теста РОС (proof of concept) (стадия ВТА STAT).

Только в небольшом количестве исследований была изучена роль тестов ВТА при наблюдении за пациентами с неинвазивным РМП. Также ни одно из этих исследований не оценивало прогностическую ценность этих тестов. Чувствительность и специфичность варьировались от 54 до 61 % и от 74 до 86 % соответственно [14–17]. Эти значения зависят от наличия сопутствующих состояний, таких как мочекаменная болезнь и доброкачественные заболевания мочеполовой системы [18]. М.Д. Bell и соавт. сравнили показатели различных биомаркеров и продемонстрировали, что ни ВТА STAT, ни ВТА TRAK нельзя ассоциировать с отсутствием рецидивов или выживаемостью без прогрессирования РМП [10]. Из-за низкой чувствительности и высоких показателей ложноположительных результатов использование тестов ВТА не может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике.

ImmunoCyt/uCyt+

Тест ImmunoCyt представляет собой иммуноцитологический анализ, основанный на микроскопическом обнаружении антигенов опухолевых клеток с помощью иммунофлуоресценции. Тест ImmunoCyt измеряет иммуноцитологическую экспрессию сульфатированных муцингликопротеинов и гликозилированных форм карциноэмбрионального антигена в моче. У пациентов с «безболевым» гематурией иммуноцитология увеличивает диагностическую точность стандартных прогностических методов исследования [18].

Показатели чувствительности и отрицательной прогностической ценности теста ImmunoCyt составляют 62–85 % и 74–93 % соответственно. На выборке из 942 пациентов С. Mian и соавт. обнаружили, что чувствительность теста была выше у пациентов с более высокой стадией заболевания по данным патогистологического исследования (79,3 % для G₁, 84,1 % для G₂ и 92,1 % для G₃) [19]. Тест ImmunoCyt проводится под микроскопом и требует специальной подготовки, а также опытных патологов. Ограниченные доказательства его эффективности делают использование теста в широкой клинической практике почти невозможным [8].

UroVysion

UroVysion представляет собой многоцветную флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), содержащую

ДНК-зонды к центромерам хромосом 3, 7, 17 и локуса 9p21 (*CDKN2A*). Чувствительность и специфичность при обнаружении рецидива РМП варьируют от 13 до 94 % и от 63 до 100 % соответственно.

Несмотря на такой значимый разброс показателей, в нескольких исследованиях была доказана клиническая полезность FISH в конкретных клинических случаях. С. Seideman и соавт. исследовали роль FISH у пациентов с перенесенным РМП, у которых при последующем наблюдении были отрицательные результаты цитологического исследования и отсутствие видимого рецидива при цистоскопии. В таких случаях с помощью маркера FISH можно прогнозировать рецидив болезни при медиане наблюдения 26 мес; среднее время до развития рецидива составляло 12,6 мес у пациентов с положительным значением теста FISH по сравнению с 17,9 мес у пациентов с отрицательным значением ($p = 0,03$) [4].

Другим сценарием для использования данного биомаркера является наличие рецидива РМП при цистоскопии и двусмысленной/нетипичной цитологии или у пациентов с атипичным заключением цистоскопии, при которых наличие рецидива РМП нельзя установить с точностью. У этих пациентов FISH можно использовать в качестве теста для определения приоритетной значимости этих результатов [7]. В 2 проспективных исследованиях оценивалась роль метода FISH в установлении приоритетной значимости цистоскопии и цитологического исследования [20]. В этих исследованиях результат FISH имел высокую положительную прогностическую ценность, что позволило рекомендовать пациентам биопсию мочевого пузыря, исследование верхних мочевых путей или повторную цистоскопию. В.Ж. Schlomer и соавт. в своем исследовании, оценивающем эффективность метода FISH, сообщили о чувствительности и отрицательной прогностической ценности метода, равной 100 % [21].

Данные проведенных исследований подчеркивают актуальность метода при рецидиве РМП [7].

Bladder cancer test (UBC)

Тест с использованием антигена РМП (UBC) доступен в 2 вариациях: количественный, основанный на иммуноферментном анализе (UBC IRMA); качественный анализ на основе доказательства правильности концепции (РОС) (UBC Rapid). Они оба обнаруживают присутствие цитокератинов 8 и 18 в моче, которые играют активную роль в инвазии опухолей. Показатели чувствительности и специфичности варьируются от 12 до 80 % и от 77 до 92 % соответственно. Было сообщено, что при проведении этого теста в сочетании с цитологией UBC повышает общую чувствительность РМП до 77,4 % при уменьшении ее специфичности [17]. В сравнении с другими биомаркерами UBC является тестом, способным повлиять на дальнейшее лечение, с результатами, доступными в течение 10 мин, и, следовательно, с неопровержимыми клиническими преимуществами. Однако клиническая ценность и необходимость теста UBC при наблюдении за пациентами с РМП в анамнезе на данный момент остаются неубедительными ввиду отсутствия достаточного количества научных работ.

Сравнительная характеристика различных тест-систем представлена в таблице.

Заключение

РМП является одним из самых сложно поддающихся лечению онкологических заболеваний. В первую очередь это связано с высокой частотой развития рецидива, что предусматривает динамический контроль за прооперированными пациентами. Проведение регулярной цистоскопии, цитологического анализа мочи, а также мультиспиральной компьютерной томографии органов мочевыделительной системы [5] связано

Сравнительная характеристика различных тест-систем

Comparative characteristics of different assays

Тест-система Assay	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %	Отрицательная прогностическая ценность, % Negative prognostic value, %
Bladder EpiCheck	92	88	99
NMP22	70	80	81
BTA (Bladder tumor antigen)	54–61	74–86	91
ImmunoCyt/uCyt+	62–85	74–93	81,0–96,2
UroVysion (FISH)	61,9	89,7	92,4
Bladder cancer test (UBC)	12–80	77–92	72,6

со значительными экономическими затратами, что в определенной степени может отрицательно сказаться на качестве жизни пациента [6].

Вместе с этим, на качество жизни пациентов в равной степени могут влиять и инфекционные осложнения, наблюдаемые после перенесенной цистоскопии. Рутинное применение антибактериальной терапии в качестве профилактики не рекомендовано в виду возможного образования резистентных штаммов бактерий. В связи с этим применение альтернативных средств профилактики — фаготерапии — может в значительной степени снизить риск развития инфекционных осложнений. В настоящее время на кафедре урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова совместно с НПЦ «МикроМир» в рамках реализации гранта Российского научного фонда (соглашение № 19-15-00379) начата разработка нового антибактериального и обезболивающего препарата на основе бактериофагов в гелевой форме, применение которого планируется перед проведением лечебно-диагностических эндовезикальных исследований.

К сожалению, наиболее часто используемый тест, цитологическое исследование мочи, имеет ряд недостатков, в том числе ограничение его доступности в ряде клиник и низкая специфичность при наблюдении за пациентами с неинвазивным РМП низкой степени злокачественности [22, 23]. Внедрение в клини-

ческую практику молекулярных биомаркеров мочи в перспективе позволит сократить данные ограничения за счет снижения частоты проведения ненужных инвазивных исследований [24].

В данной работе был рассмотрен ряд молекулярных биомаркеров мочи, применяемых в качестве инструментов диагностики, а также прогнозирования рецидива и прогрессирования РМП. Существующие коммерчески доступные тесты не показывают необходимого уровня эффективности и не используются в повседневной клинической практике, в связи с чем не могут быть рекомендованы к использованию в рутинной практике. Наряду с этим некоторые из перечисленных биомаркеров могут быть полезны в конкретных клинических случаях, таких как отсутствие рецидива РМП при цистоскопии и/или неубедительное/атипичное заключение цитологического исследования.

Недавно были разработаны и в настоящее время изучены несколько новых биомаркеров. Несмотря на обнадеживающие результаты, их клиническая значимость также еще не установлена. Большинство из них еще не прошли все необходимые этапы разработки и процесса тестирования. Тем не менее в современной медицине возрастает интерес к молекулярным биомаркерам. Это делает вполне вероятным, что в ближайшие несколько лет большое количество новых тестов будет внедрено в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бердников А.Н., Волкова М.И., Карякин О.Б. и др. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2017. С. 7–8. [Berdnikov A.N., Volkova M.I., Karyakin O.B. et al. Clinical guidelines. Bladder cancer, 2017. Pp. 7–8. (In Russ.)].
2. Grubmuller B., Roupret M., Briganti A., Shariat S.F. The use of biomarkers for bladder cancer diagnosis and surveillance. *Mini Rev Med Chem* 2016;16(18): 1444–9.
3. Ya F.A. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol* 2015;33(66):25.
4. Seideman C., Canter D., Kim P. et al. Multicenter evaluation of the role of UroVysion FISH assay in surveillance of patients with bladder cancer: does FISH positivity anticipate recurrence? *World J Urol* 2015;33(9):1309–13. DOI: 10.1007/s00345-014-1452-9.
5. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol* 2017;71(3):447–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
6. Kamat A.M., Hegarty P.K., Gee J.R. et al. ICUD–EAU international consultation on bladder cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol* 2013;63(1):4–15. DOI: 10.1016/j.euro.2012.09.057.
7. Chang S.S., Boorjian S.A., Chou R. et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196(4):1021–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.06.049.
8. Mbeutcha A., Lucca I., Mathieu R. et al. Current status of urinary biomarkers for detection and surveillance of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):47–62. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.08.005.
9. Lotan Y., O’Sullivan P., Raman J.D. et al. Clinical comparison of noninvasive urine tests for ruling out recurrent urothelial carcinoma. *Urol Oncol* 2017;35(8):531.e15–22. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.03.008.
10. Yafi F.A., Brimo F., Steinberg J. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2015;33:66.e25–31.
11. Bell M.D., Yafi F.A., Brimo F. et al. Prognostic value of urinary cytology and other biomarkers for recurrence and progression in bladder cancer: a prospective study. *World J Urol* 2016;34(10):1405–9. DOI: 10.1007/s00345-016-1795-5.
12. Pichler R., Tulchiner G., Fritz J. et al. Urinary UBC Rapid and NMP22 Test for bladder cancer surveillance in comparison to urinary cytology: results from a prospective single-center study. *Int J Med Sci* 2017;14(9):811–9. DOI: 10.7150/ijms.19929.
13. Shariat S.F., Savage C., Chromecki T.F. et al. Assessing the clinical benefit of nuclear matrix protein 22 in the surveillance of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer and negative cytology: a decision-curve analysis. *Cancer* 2011;117(13):2892–7. DOI: 10.1002/cncr.25903.
14. Shariat S.F., Zippe C., Lüdecke G. et al. Nomograms including nuclear matrix protein 22 for prediction of disease recurrence and progression in patients with Ta, T1 or CIS transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2005;173(5):1518–25. DOI: 10.1097/01.ju.0000154696.48217.75.
15. Babjuk M., Soukup V., Pesl M. et al. Urinary cytology and quantitative BTA and UBC tests in surveillance of patients

- with pT_{ap}T1 bladder urothelial carcinoma. *Urology* 2008;71(4):718–22. DOI: 10.1016/j.urology.2007.12.021.
16. Raitanen M.P. FinnBladder group. The role of BTA stat test in follow-up of patients with bladder cancer: results from FinnBladder studies. *World J Urol* 2008;26(1):45–50. DOI: 10.1007/s00345-007-0230-3.
 17. Sarosdy M.F., deVere White R.W., Soloway M.S. et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):379–83. DOI: 10.1097/0005392-199508000-00013.
 18. Cha E.K., Tirsar L.A., Schwentner C. et al. Immunocytology is a strong predictor of bladder cancer presence in patients with painless hematuria: a multicentre study. *Eur Urol* 2012;61(1):185–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.073.
 19. Mian C., Maier K., Comploj E. et al. uCyt+/ImmunoCyt™ in the detection of recurrent urothelial carcinoma: an update on 1991 analyses. *Cancer* 2006;108(1):60–5. DOI: 10.1002/cncr.21712.
 20. Lotan Y., Bensalah K., Ruddell T. et al. Prospective evaluation of the clinical usefulness of reflex fluorescence *in situ* hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2008;179:2164–9.
 21. Schlomer B.J., Ho R., Sagalowsky A. et al. Prospective validation of the clinical usefulness of reflex fluorescence *in situ* hybridization assay in patients with atypical cytology for the detection of urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2010;183(1):62–7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.08.157.
 22. Messer J., Shariat S.F., Brien J.C. et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 2011;108(5):701–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09899.x.
 23. Karakiewicz P.I., Benayoun S., Zippe C. et al. Institutional variability in the accuracy of urinary cytology for predicting recurrence of transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2006;97(5):997–1001. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06036.x.
 24. Tilki D., Burger M., Dalbagni G. et al. Urine markers for detection and surveillance of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2011;60(3):484–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.05.053.

Вклад авторов

А.А. Ширияев, Д.Ю. Пушкар: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический), обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.В. Говоров: написание текста рукописи;
 А.О. Васильев: разработка дизайна исследования;
 А.В. Окишев: обзор публикаций по теме статьи;
 Ю.А. Ким, М.С. Федина: анализ полученных данных (включая статистический);
 П.И. Быков: обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

A.A. Shiryayev, D.Yu. Pushkar: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical), reviewing of publications of the article's theme, article writing;
 A.V. Govorov: article writing;
 A.O. Vasieliev: developing the research design;
 A.V. Okishev: reviewing of publications of the article's theme;
 Yu.A. Kim, M.S. Fedina: analysis of the obtained data (including statistical);
 P.I. Bykov: reviewing of publications of the article's theme, developing the research design.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.А. Ширияев/A.A. Shiryayev: <https://orcid.org/0000-0003-0680-9460>
 А.В. Говоров/A.V. Govorov: <https://orcid.org/0000-0003-3299-0574>
 А.О. Васильев/A.O. Vasieliev: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (соглашение № 19-15-00379).

Financing. The study was performed with financial support from the Russian Science Foundation (agreement No. 19-15-00379).

Статья поступила: 07.04.2019. **Принята к публикации:** 16.07.2019.

Article received: 07.04.2019. **Accepted for publication:** 16.07.2019.