

О.У. Вахабов

Республиканский
онкологический научный центр
МЗ РУз, Ташкент, Республика
Узбекистан

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, сегментарная резекция, трансуретральная резекция, лучевая терапия, иммунофенотипирование, рецидивы.

Резюме. Определено относительное содержание в крови CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ и HLA-DR+ лимфоцитов до и после лечения больных раком мочевого пузыря: сегментарной резекции (СР); СР с последующей телегамматерапией (СР+ЛТ); предоперационного облучения крупными фракциями с последующей СР и послеоперационной лучевой терапией (КФ-ЛТ+СР+ЛТ); трансуретральной резекции с последующей химиолучевой терапией (ТУР+ХТ/ЛТ). Для обследованных больных до лечения было характерным повышение относительного содержания CD8+ лимфоцитов, снижение соотношения CD4/CD8 и снижение экспрессии HLA-DR-антигенов, являющихся маркерами активации иммунокомпетентных клеток. При сравнительном анализе до и после курса лечения отмечены тенденции к изменению иммунологических параметров во всех группах. Наиболее неблагоприятное сочетание тенденций в изменении отдельных показателей отмечено после проведения СР или ТУР+ХТ/ЛТ. Снижение соотношения CD4/CD8 и экспрессии HLA-DR-антигенов после лечения сочеталось с сокращением безрецидивного периода и повышением частоты рецидивов.

Одной из актуальных проблем клинической онкологии является выбор тактики лечения больных раком мочевого пузыря (РМП). Основным методом радикального лечения является хирургический, однако частота рецидивов (Р) в течение 1-го года после операции составляет 30–76% с низким показателем 5-летней выживаемости [1–3, 9]. Для снижения рецидивирования получило широкое распространение применение химио- (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ) и их сочетаний [1, 5, 6]. Поскольку иммунная система отражает общее состояние больного и реагирует на протекающие в организме процессы изменением экспрессии лимфоцитами поверхностных или внутриклеточных функциональных молекул [4, 7], представляет несомненный интерес оценка связи изменения показателей иммунного статуса больных РМП с рецидивированием заболевания после использования различных схем лечения этих больных.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу включены клинические наблюдения за 386 больными РМП в возрасте от 51 до 75 лет. Из них в стадии заболевания T2N0M0 было 253 (65,5%), T3N0M0 — 133 (34,4%) больных. В зависимости от вида проводимого лечения больные были распределены на следующие группы: 1-я — 73 (18,9%) больных, которым произведена только сегментарная резекция (СР); 2-я — 199 (51,5%) больных, которым

произведена СР с последующей ЛТ (СР+ЛТ); 3-я — 73 (18,9%) больных, получивших предоперационную ЛТ крупными фракциями с последующей СР и послеоперационной ЛТ (КФЛТ+СР+ЛТ); 4-я — 41 (10,6%) больной, которым произведена трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей химиолучевой терапией (ТУР+ХТ/ЛТ).

Иммунологические исследования включали определение субпопуляций лимфоцитов периферической крови CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, а также HLA-DR+ с использованием соответствующих МКАТ (производства ООО «СОРБЕНТ», РФ) до и после курса лечения. Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики (программа Excel 7.0) с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки (m), с определением критерия Стьюдента (t). Достоверными считались различия с более чем 95% вероятностью ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты иммунологического обследования больных РМП перед операцией с учетом стадии заболевания. Полученные результаты показали, что для больных РМП характерным стало выраженное повышение в сравнении с нормой процента CD8+-клеток (до $34,0 \pm 1,2\%$ при стадии T2 и до $36,7 \pm 0,3\%$ при T3), что сопровождалось снижением соотношения CD4+/CD8+ в 1,4–2,0 раза

Таблица 1

Иммунологические показатели больных РМП в зависимости от стадии заболевания

Стадия	Относительное содержание, %						
	CD3+	CD4+	CD8+	ИРИ*	CD16+	CD19+	HLA-DR+
T2	$64,0 \pm 1,5$	$41,5 \pm 2,2$	$34,0 \pm 1,2$	$1,2 \pm 0,1$	$14,2 \pm 1,1$	$14,9 \pm 0,7$	$14,7 \pm 1,0$
T3	$60,3 \pm 1,0$	$37,3 \pm 0,3$	$36,7 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,0$	$12,4 \pm 0,1$	$13,5 \pm 0,3$	$13,9 \pm 1,4$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Норма	60–75	35–45	25–30	1,7–2,1	10–20	12–24	20–26

*ИРИ = CD4+/CD8+, ед.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(до $1,2 \pm 0,1$ при стадии Т2 и $1,0 \pm 0,0$ при Т3). Определение экспрессии HLA-DR лимфоцитами показало, что у больных РМП их процентное содержание было значительно ($p < 0,05$) снижено по сравнению с нормой (до 14,7 и 13,9% против 20–26%), что, согласно литературным данным, свидетельствует о снижении активности иммунокомпетентных клеток [4, 7]. В противоопухолевом иммунитете важную роль играют натуральные киллеры (CD16+), так как они могут проявлять быструю, но ограниченную экспрессией антигенов главного комплекса гистосовместимости, цитотоксичность и интенсивно секретировать цитокины [8]. У обследованных больных РМП была выявлена тенденция к снижению CD16+-лимфоцитов. Поскольку такое снижение сочеталось с повышением содержания CD8+ Т-лимфоцитов, можно предположить, что последнее происходит за счет клона клеток с цитотоксической активностью и может носить компенсаторный характер.

Имунологические изменения у больных РМП стадии Т3 характеризуются большей выраженностью по сравнению с Т2, но при этом только различие в изменении соотношения CD4+/CD8+-клеток является статистически достоверным (до $1,0 \pm 0,0$ при Т3 против $1,2 \pm 0,1$ при Т2; $p < 0,05$).

У больных РМП как Т2, так и Т3 стадии после СР (1-я группа) наблюдали тенденцию к снижению относительного содержания CD3+-, CD4+- и CD16+-, CD19+- и HLA-DR+-лимфоцитов (рисунок а).

Такие негативные изменения в иммунном статусе могут быть одной из причин раннего рецидивирования — через $13,6 \pm 0,6$ мес у 57,6% (табл. 2).

Таблица 2
Частота и сроки наступления Р у больных РМП

Группа больных	Стадия	Число больных	Частота Р		Сроки развития Р, мес	Изменения после лечения*	
			абс.	%		ИРИ, ед.	HLA-DR, %
1-я	Всего	73	42	57,6	$13,6 \pm 0,6$		
	T2	46	26	56,5	$13,5 \pm 0,8$	↓ (-0,4)	↓ (-0,5)
	T3	27	16	59,2	$13,7 \pm 1,2$	0	↓ (-0,9)
2-я	Всего	199	105	52,7	$14,2 \pm 0,3$		
	T2	118	60	50,8	$15,2 \pm 0,5$	↑ (+0,23)	↑ (+1,7)
	T3	81	45	55,5	$12,3 \pm 0,6$	↑ (+0,29)	↑ (+2,1)
3-я	Всего	73	39	53,4	$15,2 \pm 0,7$		
	T2	48	24	50	$16,5 \pm 0,8$	↑ (+0,1)	↑ (+2,7)
	T3	25	15	60	$13,1 \pm 1,3$	↑ (+0,16)	↑ (+1,3)
4-я	T2	41	20	48,7	$13,6 \pm 0,9$	0	↓ (-1,7)

*Изменение показателей: ↑ — увеличение, ↓ — снижение, 0 — отсутствие изменений.

Проведение СР с последующей ЛТ (рисунок б), способствовали незначительному повышению в периферической крови больных РМП стадии Т2

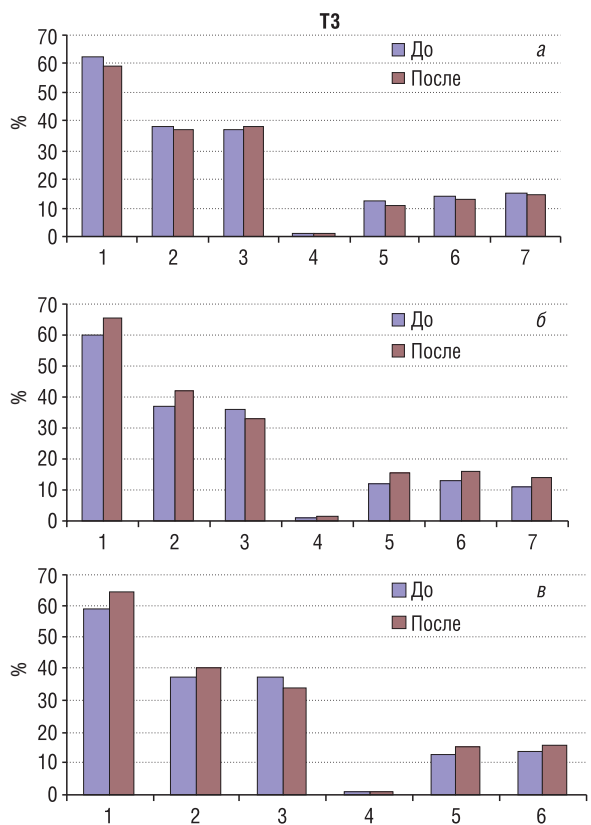
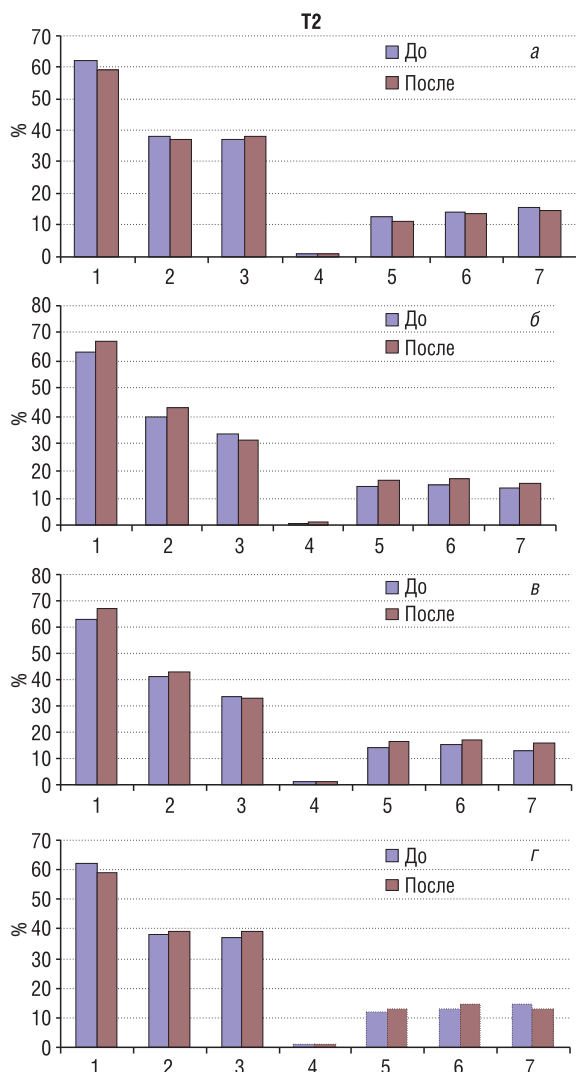


Рисунок. Влияние лечения больных РМП в стадии Т2 и Т3 на показатели иммунного статуса: а — 1-я группа (СР); б — 2-я группа (СР + ЛТ); в — 3-я группа (КФЛТ + СР + ЛТ); г — 4-я группа (ТУР + ХТ/ЛТ). По оси абсцисс: 1 — CD3+; 2 — CD4+; 3 — CD8+; 4 — ИРИ; 5 — CD16+; 6 — CD19+; 7 — HLA-DR+-лимфоциты (относительное содержание)

ЛИТЕРАТУРА

1. Валькова ТВ, Шкапова ЕА, Зуков РА. Сравнительная оценка показателей клеточного звена иммунной системы у больных раком почки и мочевого пузыря до и после хирургического лечения. Сиб онкол журн 2008; 1: 14–7.
2. Златник ЕЮ, Кузнецов ДВ, Лобанова ИВ. Применение иммунотерапии в комплексном лечении больных раком мочевого пузыря. Мед иммунол 2004; 6 (3–5): 361–2.
3. Колосов АЕ. Рецидивы злокачественных опухолей. Киров, 1995: 176–85.
4. Пичугина ЛВ. Изменение фенотипа лимфоцитов при некоторых патологиях. Москва, 2006. 36 с.
5. Серегин ИВ, Фигурин КМ, Самойленко ВМ и др. Современные подходы к лечению рака мочевого пузыря. Клиническая онкология 2004; 3: 50–4.
6. Харченко ВП, Каприн АД, Иванов СА и др. Иммунотерапия в лечении инвазивного рака мочевого пузыря. Вопросы онкологии 2006; 52 (6): 659–62.
7. Ярилин АА. Основы иммунологии. Москва: Медицина, 1999. 608 с.
8. Keefe J, Doherty D, Kenna T. Diverse populations of T cells with NK cell receptors accumulate in the human intestine in health and colorectal cancer. Eur J Immunol 2004; 34 (2): 8023–7.
9. Studer UE, Stenzl A, Mansson W. Bladder replacement and urinary diversion. Eur Urol 2000; 38: 6.

IMMUNOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH BLADDER CARCINOMA

O. U. Vakhabov

Summary. *The blood counts of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, and HLA-DR+ lymphocytes were determined before and after treatment of bladder carcinoma (BC) patients by way of: segmental resection (SR); SR with subsequent gamma teletherapy (SR + GT); large-fraction pre-operative radiotherapy with subsequent SR and post-operative radiotherapy (LF-GT + SR + GT); transurethral resection with subsequent chemotherapy and radiotherapy (TUR + CT-GT). At the baseline, the study patients featured an increased relative count of CD8+ lymphocytes, decreased CD4/CD8 ratio, and decreased expression of HLA-DR antigens, i.e. markers of the activation of immunocompetent cells. Post-treatment analysis showed a tendency towards changes in all groups of immunological indicators compared to the baseline. The most adverse combination of tendencies in the changes of particular indicators was observed after SR or TUR + CT-GT. Decreased CD4/CD8 ratio and HLA-DR antigen expression after treatment was associated with a decreased relapse-free period and increased frequency of relapses.*

Key Words: bladder carcinoma, segmental resection, transurethral resection, radiotherapy, immunophenotyping, relapses.

Адрес для переписки:

Вахабов О.У.

Республика Узбекистан,

100174, Ташкент, ул. Фаробий, 383

Республиканский онкологический научный центр МЗ Республики Узбекистан

E-mail: iscandar@mail.ru

2-й группы относительного содержания CD3+ и CD4+-лимфоцитов со снижением содержания CD8+-клеток, что приводило к достоверному повышению соотношения CD4+/CD8+ (до $1,4 \pm 0,02$ против $1,2 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Наблюдали также тенденцию к повышению содержания CD16+, CD19+ и снижению экспрессии HLA-DR ($p > 0,05$). Аналогичные изменения, но при несколько более низком уровне показателей наблюдали у пациентов этой группы при РМП в стадии Т3. В результате сочетания СР и ЛТ наблюдали тенденцию (по сравнению с 1-й группой) к увеличению среднего срока безрецидивного периода (до $14,2 \pm 0,3$ мес) со снижением общей частоты Р до 52,7% случаев (см. табл. 2).

У больных 3-й группы (КФЛТ + СР + ЛТ) (рисунок в), по сравнению со 2-й группой, наблюдали менее выраженное увеличение числа CD4+ и CD16+-клеток и более выраженное возрастание клеток, экспрессирующих HLA-DR; последнее, по-видимому, создает благоприятные условия для индукции иммунного ответа. Аналогичные изменения, но на более низком уровне наблюдали при РМП в стадии Т3. В данной группе больных РМП средний срок появления Р после лечения — $15,2 \pm 0,7$ мес, частота Р — 53,4% (см. табл. 2).

У больных 4-й группы (стадия Т2, рисунок з) наблюдали снижение, по сравнению с исходным, процента CD3+ и экспрессии HLA-DR лимфоцитами с небольшим повышением CD4+, CD16+ и CD19+-клеток. Несмотря на то что частота Р, по сравнению с предыдущими группами, была ниже (48,7%), безрецидивный период у больных данной группы был короче — $13,6 \pm 0,9$ мес.

Проведенные исследования показали, что состояние иммунитета у больных РМП отражает стадию опухолевого процесса, проводимое лечение и в определенной мере сроки появления Р заболевания. Так, снижение содержания лимфоцитов изученных субпопуляций в 4-й группе, по сравнению со 2-й и 3-й группами, по-видимому, способствовало более раннему наступлению Р (через $13,6 \pm 0,9$ мес против $15,2 \pm 0,5$ и $16,5 \pm 0,8$ мес соответственно).

Со стадией опухолевого процесса связаны частота и сроки рецидивирования. Независимо от проведенного лечения при стадии Т2 частота рецидивирования была ниже, чем при стадии Т3.

Таким образом, исследование иммунного статуса у больных РМП в динамике терапии может быть использовано в общей оценке и прогнозировании течения заболевания в комплексе с клиническими показателями. Выявленные изменения иммунологического статуса пациентов в целом могут указывать на целесообразность иммунокоррекции при лечении больных РМП, однако для решения этого вопроса необходимо расширение круга исследуемых иммунологических показателей.