

© И.А.Корнеев, 2005
УДК 616.62-006.6-036.8

И.А.Корнеев

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ЭФФЕКТОРОВ СТРОМЫ ПЕРЕХОДНОКЛЕТОЧНЫХ КАРЦИНОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A.Korneev

PROGNOSTIC VALUE OF AN ANALYSIS OF THE EFFECTS OF STROMA OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMAS OF THE URINARY BLADDER

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить количество и состав клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря, сопоставить их с глубиной инвазии, степенью дифференцировки, рецидивированием рака и выживаемостью больных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального хирургического лечения 60 больных переходноклеточным раком мочевого пузыря (Ta – T4, NX, M0). Соотношение мужчин и женщин составило 3,3:1, средний ($\pm$ SD) возраст – 63 ± 1 года. В дополнение к стандартному морфологическому исследованию при увеличении $600\times$ в 7 полях зрения выполняли подсчет эффекторов стромы. 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 63%, рецидивирование выявлено в 62% случаев. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Количество эффекторов возрастало с увеличением глубины инвазии рака ($p=0,057$); в опухолях pTa обнаружено меньшее число лимфоцитов ($p=0,020$) и макрофагов ($p=0,024$). В карциномах G1 содержалось меньше плазматических клеток ($p<0,001$) и макрофагов ($p=0,009$), а в опухолях G3 – больше эозинофильных лейкоцитов ($p=0,026$). Чаше рецидивировали опухоли с большим числом лимфоцитов стромы ($p=0,057$), а карциномы pTa-pT1 – также и с меньшим количеством сегментоядерных лимфоцитов ($p=0,042$). Пятилетней выживаемости больных соответствовали меньшее число эффекторов ($p=0,007$) и, в частности, лимфоцитов ($p=0,024$) и сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,037$). По результатам множественного регрессионного анализа ведущими признаками, связанными с выживаемостью, оказались глубина инвазии ($p=0,0002$), SD тучных клеток ($p=0,041$) и число лимфоцитов ($p=0,070$) стромы. Степень дифференцировки не достигла порога достоверности. В подгруппе pTa-pT1 определение вероятности пятилетней выживаемости путем подсчета числа сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,009$) и лимфоцитов ($p=0,025$) стромы оказалось точнее ($R^2=0,32$; $p=0,008$) по сравнению с использованием традиционных характеристик – pT и G ($R^2=0,29$; $p=0,022$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Анализ эффекторов стромы переходноклеточных карцином позволил получить дополнительную прогностическую информацию, что может служить предпосылкой для рекомендации соответствующих режимов лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Ключевые слова: клетки-эффекторы, рак мочевого пузыря, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the number and composition of cells-effectors of the urinary bladder carcinoma stroma, to compare them with the depth of invasion, differentiation degree, of cancer and survival of the patients. **PATIENTS AND METHODS.** The data of a primary examination and a five-year dispensary follow-up after radical surgery of 60 patients with transitional cell carcinomas of the urinary bladder (Ta-T4, NX, M0) were investigated retrospectively. The ratio of men and women was 3.3:1, mean ($\pm$ SD) age was 63 ± 1 years. In addition to the standard morphological investigation with magnification $600\times$ in 7 fields of vision the stroma effectors were counted. Five-year survival without progression was 63%, recurrences was noted in 62% of cases. **RESULTS.** The number of effectors increased with the increase of cancer invasion ($p=0.057$); in tumors pTa there was less number of lymphocytes ($p=0.020$) and macrophages ($p=0.024$). In G1 carcinomas there were fewer plasmatic cells ($p<0.001$) and macrophages ($p=0.009$), while in tumors G3 there were more eosinophilic leukocytes ($p=0.026$). There were more recurrences of tumors with a great number of stroma lymphocytes ($p=0.057$), and carcinomas pTa-pT1 also with a less number of segmentonuclear lymphocytes ($p=0.042$). Five-year survival of the patients was characterized by a less number of effectors ($p=0.007$) and, in particular, of lymphocytes ($p=0.024$) and segmentonuclear leukocytes ($p=0.037$). The multiple regression analysis has shown that the leading signs associated with the survival proved to be the invasion depth ($p=0.0002$), SD of the mast cells ($p=0.041$) and number of the lymphocytes ($p=0.070$) of the stroma. The differentiation degree did not reach the reliability threshold. In the subgroup pTa-pT1 the determination of the probability of five-year survival by the calculation of the number of the segmentonuclear leukocytes ($p=0.009$) and lymphocytes ($p=0.025$) of the stroma was more exact ($R^2=0.32$; $p=0.008$) as compared with using traditional characteristics - pT and G ($R^2=0.29$; $p=0.022$). **CONCLUSION.** An analysis of the stroma effectors of transitional cell carcinomas allowed additional prognostic information to be obtained that can be a prerequisite for recommendation of the corresponding regimens of measures of treatment and postoperative follow-up.

Key words: cells-effectors, cancer of the urinary bladder, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета обеспечивают распознавание и элиминацию

мутантных клеток, обладающих неопластическим потенциалом. Появляющиеся в процесс канцерогенеза антигенные свойства новообразований вызывают иммунный ответ, морфологическим

проявлением которого является инфильтрация стромы опухоли и прилежащей к ней соединительной ткани свободными клетками [1]. Анализ количества и состава стромальных эффекторов может служить дополнительным фактором, указывающим на принадлежность больных раком различной локализации к группам высокого и низкого риска опухолевой прогрессии [2].

В последние годы для переходноклеточного рака мочевого пузыря, на долю которого в России приходится более 4% злокачественных новообразований, были характерны высокие темпы ежегодного прироста. Существенные различия показателей выживаемости и рецидивирования внутри классификационных подгрупп, соответствующих глубине инвазии рака, указывают на необходимость выделения признаков, которые позволили бы предсказать агрессивное течение болезни и выбрать соответствующую тактику лечения [3, 4]. Несмотря на большой объем исследований, выполненных в этой области, универсальный прогностический критерий, который можно было бы рекомендовать для широкого клинического применения, до настоящего времени выявлен не был. В связи с тем, что течение заболевания находится в зависимости от реакций противоопухолевого иммунитета, представляет интерес изучение прогностической ценности стромальной инфильтрации карцином мочевого пузыря. Выводы авторов немногочисленных исследований, выполненных в этом направлении, оказались противоречивыми [5–7].

Настоящая работа произведена с целью изучения количества и состава клеток-эффекторов, инфильтрирующих строму карцином мочевого пузыря, сопоставления показателей их распределения с классическими морфологическими характеристиками новообразований – глубиной инвазии и степенью дифференцировки, а также с рецидивированием рака и выживаемостью больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на ретроспективном изучении материалов клинического обследования 60 больных первично диагностированным переходноклеточным раком мочевого пузыря (Ta – T4, NX, M0), получившим радикальное хирургическое лечение. Соотношение мужчин и женщин составило 3,3:1, возраст варьировал от 32 до 79 лет и в среднем ($\pm$ SD) составил 63 ± 1 год. Размеры опухолей колебались от 0,5 до 10 см и в среднем ($\pm$ SD) составили $3,7 \pm 2,3$ см. Новообразования поражали треугольник Льюто (48%), стенки (42%) и верхушку (10%) мочевого пузыря, при этом у 16 (27%) пациентов они были множественными. Больным с поверхностными карциномами выполняли трансуретральную резекцию

стенки мочевого пузыря с опухолью, при инвазивном раке производили радикальную цистэктомию или резекцию мочевого пузыря.

При морфологическом исследовании удаленной опухолевой ткани глубина инвазии pTa, pT1, pT2, pT3 и pT4 была определена у 9 (15%), 22 (37%), 14 (24%), 8 (13%) и 7 (11%) больных, соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – в 39 (65%), 6 (10%) и 15 (25%) случаях, соответственно.

В послеоперационном периоде все больные находились под регулярным диспансерным наблюдением, после органосохраняющих вмешательств производили контрольные цистоскопии. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 63% (38 больных), рецидивы в мочевом пузыре обнаружены у 37 (62%) пациентов. Сроки рецидивирования колебались от 3 до 90 мес. и в среднем ($\pm$ SD) составили 25 ± 24 мес.

Приготовление препаратов. Операционный биопсийный материал был фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина и залит в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM [8], а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями F. Mostofi и соавт. (1973) [9].

Изучение эффекторного звена было произведено с применением бинокулярного микроскопа при 600-кратном увеличении (объектив – 40 $\times$, бинокулярная насадка – 1,5 $\times$, окуляры – 10 $\times$). В препаратах были определены участки соединительной ткани, непосредственно прилежащие к опухоли, и в 7 полях зрения выполнен подсчет свободных клеток-эффекторов стромы: лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, тучных клеток, эозинофильных лейкоцитов и нейтрофильных лейкоцитов. Условиями подсчета были отсутствие в поле зрения фолликулоподобных скоплений лимфоцитов и очаговых скоплений других эффекторов, а также большого количества капилляров.

Статистическая обработка. Для каждого препарата рассчитывали средние значения ($\bar{X}$) и показатели, характеризующие степень неоднородности распределения эффекторов стромы: коэффициент вариации (CV) и стандартное отклонение (SD). О прогностическом значении признаков судили по степени достоверности их связи с рецидивированием рака и пятилетней выживаемостью без прогрессии после оперативного лечения. Соотношения между параметрами распределения этих показателей, глубиной инвазии и степенью дифференцировки опухоли, а также выживаемостью боль-

ных и рецидивированием рака были проанализированы при помощи t-теста Стьюдента, факторного дисперсионного анализа (ANOVA), лог-рэнк-анализа и множественного регрессионного анализа. Принадлежность больных к прогностически благоприятной группе уточняли при помощи дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты подсчета стромальных эффекторов карцином мочевого пузыря приведены в табл. 1, из которой следует, что в основном они были представлены лимфоцитами. Количественные показатели распределения инфильтрирующих строму клеток и их состав оказались связанными с морфологическими признаками новообразований и клиническим течением заболевания.

В целом суммарное число эффекторов стромы возрастало ($F=2,50$; $p=0,057$) с увеличением глубины инвазии (рис. 1) рака. Несмотря на частичное совпадение значений, которое преимущественно наблюдалось в подгруппах pT1 и pT3, внутри подгрупп поверхностных (pTa – pT1) и врастающих в мышцу детрузора (pT2 – pT3) новообразований большей инвазии рака также соответствовало большее число инфильтрирующих строму клеток ($t=2,54$; $p=0,019$ и $t=1,49$; $p=0,16$, соответственно). При этом несколько меньшие количества эффекторов были выявлены в опухолях, получивших значительное местное распространение (pT4). По сравнению с неинвазивными карциномами (pTa) в строме опухолей, врастающих в стенку мочевого пузыря (pT1 и pT2-3), обнаружено большее число лимфоцитов и макрофагов ($t=2,50$; $p=0,020$, $t=2,45$; $p=0,023$ и $t=2,61$; $p=0,024$, $t=2,02$; $p=0,068$, соответственно).

Число эффекторов стромы в высоко- и низкодифференцированных новообразованиях оказалось несколько меньшим, чем в опухолях степени G2 (рис. 2). Кроме того, по сравнению с другими карциномами в строме высокодифференцированных опухолей были выявлены меньшие количества плазматических клеток и макрофагов ($t=3,98$; $p<0,001$ и $t=2,72$; $p=0,009$, соответственно), а в опухолях G3 – большие количества эозинофильных лейкоцитов ($t=2,29$; $p=0,026$).

Общее число эффекторов, а также количество эозинофильных и сегментоядерных лейкоцитов в строме карцином, расположенных на верхушке мочевого пузыря, было большим по сравнению с новообразованиями других локализаций ($t=2,13$; $p=0,037$, $t=2,48$; $p=0,016$ и $t=2,48$; $p=0,016$, соответственно). По сравнению с одиночными опухолями в строме множественных карцином обнаружено большее число лимфоцитов ($t=2,21$; $p=0,031$).

Таблица 1

Средние количества клеток-эффекторов стромы в поле зрения у больных раком мочевого пузыря

Клетки-эффекторы стромы карцином мочевого пузыря	Среднее число клеток в поле зрения $\bar{X} \pm SD$ (%)
Лимфоциты	61,9 $\pm$ 35,6 (75%)
Макрофаги	10,0 $\pm$ 11,7 (12%)
Плазматические клетки	5,3 $\pm$ 3,9 (7%)
Тучные клетки	3,9 $\pm$ 4,9 (5%)
Эозинофильные лейкоциты	0,9 $\pm$ 1,8 (0,9%)
Сегментоядерные лейкоциты	0,1 $\pm$ 0,4 (0,1%)
Всего	82,1 $\pm$ 45,2 (100%)

Большая макрофагальная инфильтрация стромы была характерна для больших новообразований ($r=0,28$; $p=0,062$) и чаще встречалась у больных старшего возраста ($r=0,23$; $p=0,080$).

Рецидивирующее течение рака мочевого пузыря соответствовало большему числу лимфоцитов в строме первичного новообразования ($t=1,94$; $p=0,057$), а в подгруппе больных поверхностным раком более частое рецидивирование наблюдали при менее выраженной инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами ($t=2,20$; $p=0,042$).

В новообразованиях больных, проживших после операции пять лет без прогрессирования рака, общее число эффекторов стромы, а также количество лимфоцитов, макрофагов, эозинофильных и

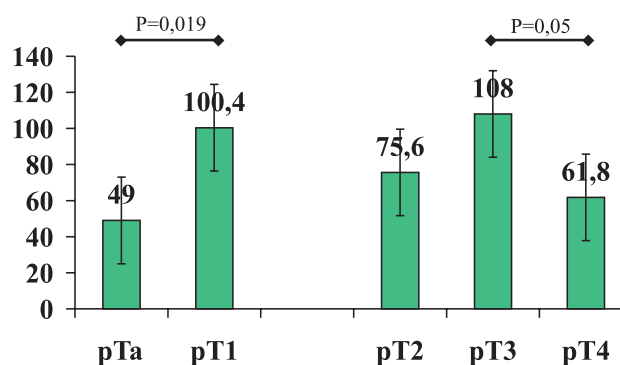


Рис. 1. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря с различной глубиной инвазии ($\bar{X} \pm m$).

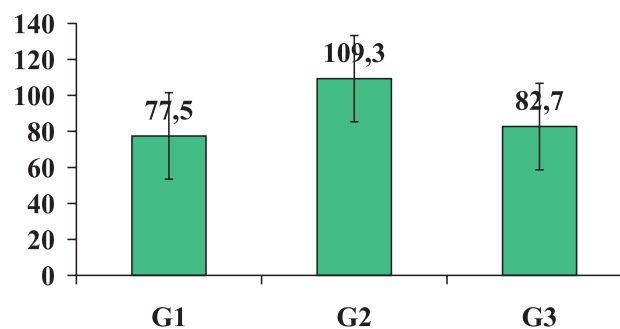


Рис. 2. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря с различной степенью дифференцировки ($\bar{X} \pm m$).

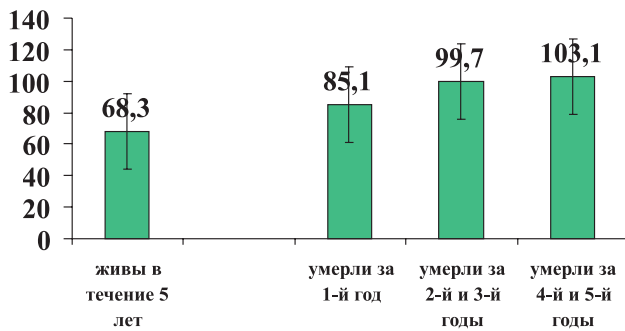


Рис. 3. Среднее количество клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря в зависимости от продолжительности жизни больных в течение 5-летнего периода послеоперационного наблюдения ($\bar{X} \pm m$).

сегментоядерных лейкоцитов оказалось меньшим при сравнении с опухолями умерших за это время пациентов ($r_s=0,36$; $p=0,007$, а также $t=2,32$; $p=0,024$, $t=1,72$; $p=0,091$, $t=1,89$; $p=0,064$ и $t=2,13$; $p=0,037$, соответственно). В то же время у умерших в течение пяти лет после операции больных более выраженная инфильтрация стромы опухоли клетками-эффекторами соответствовала большей продолжительности жизни (рис. 3). В подгруппе пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря пятилетней выживаемости без прогрессии соответствовало меньшее количество сегментоядерных лейкоцитов стромы ($t=2,20$; $p=0,042$), а для больных инвазивным раком – большое число стромальных макрофагов ($t=1,85$; $p=0,079$). Кроме того, новообразования, имеющие большую стромальную инфильтрацию лимфоцитами и сегментоядерными лейкоцитами, чаще рецидивировали ($t=1,94$; $p=0,057$ и $t=2,32$; $p=0,030$, соответственно).

Показатели пятилетней выживаемости больных и рецидивирования рака в послеоперационном периоде также оказались достоверно связаны и с традиционными морфологическими и клиническими признаками. Меньше прожили пациенты с большей глубиной инвазии ($t=3,72$; $p=0,001$) рака и меньшей степенью его дифференцировки ($t=2,55$; $p=0,013$), а также больные старшего возраста ($t=2,17$; $p=0,033$) с множественными новообразованиями ($t=2,67$; $p=0,009$), расположенными в области верхушки мочевого пузыря ($t=2,56$; $p=0,012$), рецидивирующими ($t=4,56$; $p<0,001$) в короткие сро-

ки ($t=2,81$; $p=0,007$). Рецидивирование было характерным для более инвазивных опухолей ($t=2,59$; $p=0,011$), больших размеров ($t=2,70$; $p=0,008$), расположенных в области верхушки мочевого пузыря ($t=1,95$; $p=0,053$).

Связи между пятилетней выживаемостью больных без прогрессии, классическими морфологическими прогностическими признаками – глубиной инвазии опухоли и степенью дифференцировки ее клеток, а также показателями распределения эффекторов в опухолевой строме были исследованы при помощи множественного регрессионного анализа. Глубина инвазии рака ($R^2=0,34$; $F=8,45$; $p=0,0002$) оказалась наиболее ценным прогностическим фактором ($p=0,0003$), за которым в порядке убывания значимости следовали степень неоднородности распределения (SD) тучных клеток ($p=0,041$) и число лимфоцитов ($p=0,070$) стромы карцином. При этом связь между степенью дифференцировки рака и выживаемостью больных оказалась ниже порога достоверности ($p>0,1$).

Аналогичным образом была исследована прогностическая ценность стромальной инфильтрации эффекторами в подгруппе больных поверхностным (pTa – pT1) раком мочевого пузыря. При этом оказалось, что совокупное определение числа сегментоядерных лейкоцитов ($p=0,009$) и лимфоцитов ($p=0,025$) стромы позволяет верифицировать принадлежность больных к группе низкого риска смерти от прогрессии рака с большей достоверностью и точностью ($R^2=0,32$; $F=6,28$; $p=0,008$), чем определение его глубины инвазии и степени дифференцировки ($R^2=0,29$; $F=4,81$; $p=0,022$). С этой целью при помощи дискриминантного анализа было получено следующее выражение:

$$ПВ = 1,68 \times СЛ + 0,02 \times Л \quad (1),$$

где

ПВ – показатель, позволяющий оценить вероятность пятилетней выживаемости больных без прогрессии рака,

СЛ – среднее число сегментоядерных лейкоцитов в строме карцином мочевого пузыря при исследовании 7 полей зрения с увеличением 600 $\times$,

Л – среднее число лимфоцитов в строме кар-

Таблица 2

Средние значения признаков, входящих в выражение (1), в соответствии с принадлежностью больных поверхностным раком мочевого пузыря к группам высокого и низкого рисков смерти от опухолевой прогрессии в течение пяти лет после операции

Больные в течение 5 лет после операции	Средние значения числа клеток-эффекторов стромы		Значение показателя вероятности 5-летней выживаемости больных без прогрессии (ПВ)
	сегментоядерные лейкоциты	лимфоциты	
Прожили без прогрессии рака	0,03	52,08	1,15
Умерли от прогрессии рака	0,26	72,94	1,97

цином мочевого пузыря при исследовании 7 полей зрения с увеличением 600х.

Значения признаков, входящих в выражение (1), соответствующие как благоприятному, так и неблагоприятному течению заболевания в послеоперационном периоде отражены в табл. 2, из которой следует, что пятилетней выживаемости больных соответствуют меньшие количества сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов в строме карцином мочевого пузыря.

ОБСУЖДЕНИЕ

Закономерности распределения эффекторов стромы новообразований и, в частности, переходноклеточных карцином мочевого пузыря в настоящее время изучены недостаточно полно. В соответствии с современными представлениями клеточные эффекторы реализуют механизмы врожденного и приобретенного противоопухолевого иммунитета в ответ на появление клеток, экспрессирующих специфические опухолевые антигены [1]. В нашей работе было установлено, что число инфильтрирующих строму клеток в целом увеличивалось с нарастанием глубины инвазии и снижением степени дифференцировки рака, а при достижении значительного местного распространения новообразования имело тенденцию к уменьшению. Очевидно, что вызывающее эффекторный ответ изменение специфической антигенной структуры опухоли является более характерным для менее дифференцированных на светоптическом уровне и имеющих высокий потенциал к инвазивному росту новообразований. Меньшая выраженность инфильтрации стромы карцином стадии T4 и степени G3 может быть объяснена их большими размерами и, как следствие, – меньшей плотностью распределения эффекторов или истощением иммунокомпетентных ресурсов. Наблюдаемое соответствие характера распределения числа эффекторов внутри подгрупп pTa-pT1 и pT2-pT4 пролиферативной активности новообразований, определенной путем подсчета аргентофильных ядрышковых организаторов [10], позволяет предположить возможную зависимость этих проявлений опухолевого роста. Нелинейный характер связи между числом инфильтрирующих опухолевую строму клеток и традиционными, составляющими основу современной классификации параметрами – глубиной инвазии и степенью дифференцировки, дает возможность рассматривать этот признак, как самостоятельный фактор риска опухолевой прогрессии.

В соответствии с полученными данными пятилетняя выживаемость без признаков прогрессии оказалась характерной для больных, первичные

карциномы которых содержали меньшее число эффекторов. При этом среди пациентов, умерших за этот срок от рака, дольше прожили те, у кого в первичной опухоли число инфильтрирующих строму клеток было большим. Складывается впечатление, что существует некоторое небольшое пороговое значение количества стромальных эффекторов, отражающее компетентность иммунологического ответа и, возможно, соответствующее новообразованиям с менее выраженной экспрессией опухолевых антигенных детерминант. В то же время не исключено, что у больных, умерших от опухолевой прогрессии, имеется функциональная недостаточность эффекторов, которую в течение некоторого времени частично удастся компенсировать их количеством. В этих случаях, несмотря на неблагоприятный, обусловленный агрессивными свойствами новообразования прогноз в целом, большая степень стромальной инфильтрации свидетельствует о большей активности противоопухолевой защиты, позволяющей дольше противостоять прогрессированию рака. Возможно также, что эти две тенденции соответствуют характеристикам основных систем защиты организма против опухолей: естественного врожденного иммунитета, реализующегося некоторым стабильным числом эффекторов и специфического противоопухолевого иммунитета, развивающегося по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа [11].

Связь между выживаемостью больных раком мочевого пузыря после операции и эффекторами может быть не только прямой, но опосредствованной. Так, в нашей работе были выявлены не до конца понятные закономерности распределения инфильтрирующих строму клеток в прогностически неблагоприятных множественных новообразованиях, опухолях больших размеров, расположенных на верхушке мочевого пузыря, часто рецидивирующих и поражающих больных более старшего возраста [12].

Известно, что эффекторы участвуют в защитных реакциях не изолированно, а в тесной кооперации друг с другом. Иммунорегуляторные взаимодействия между ними являются предметом интенсивных исследований. Согласно результатам нашей работы прогностически неблагоприятными признаками, указывающими на высокий риск прогрессии заболевания, являются высокая степень неоднородности распределения тучных клеток и большое число лимфоцитов стромы, а в подгруппах поверхностных и инвазивных карцином – большое количество стромальных сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов. В соответствии с современными представлениями эти эффекторы взаимодействуют при распознавании раковых клеток и

являются непосредственными участниками направленного против них цитотоксического действия [1].

Традиционные морфологические признаки – глубина инвазии и степень дифференцировки рака мочевого пузыря, свидетельствующие о принадлежности пациентов к группе высокого риска опухолевой прогрессии, оказались прогностически ценными и в нашей работе. Однако по результатам множественного регрессионного анализа зависимость выживаемости от дифференцировки новообразований не достигла порогового значения. Причина этого, вероятно, кроется в тесной связи категорий pT и G ($p < 0,001$) и отчасти может быть обусловлена субъективизмом специалиста, выбирающего принадлежность карциномы к классификационной подгруппе. При этом очевидными становятся преимущества количественного анализа эффекторов стромы опухолей, который в подгруппе больных поверхностным раком позволил получить более полную и точную прогностическую информацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании количество и состав клеток-эффекторов стромы карцином мочевого пузыря оказались связанными как с глубиной инвазии и степенью дифференцировки рака, так и с клиническими признаками, имеющими прогностическое значение. Кроме того, анализ инфильтрирующих опухолевую строму клеток позволил получить дополнительную прогностическую информацию, указывающую на риск рецидивирования рака и вероятность пятилетней выживаемости больных без прогрессии, что может служить предпосылкой для рекомендации соответствующих

режимов лечебных мероприятий и послеоперационного наблюдения.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность проф. С.Х. Аль-Шукри, проф. М.Г. Рыбаковой, к.м.н. А.Г. Тюрину и к.м.н. В.В. Козлову за консультации, а также содействие в организации и применении методик, использованных в работе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дейчман ГИ. Опухолевые антигены и противоопухолевый иммунитет (врожденный и приобретенный). В: Заридзе ДГ, ред. *Канцерогенез*. Медицина, М., 2004; 448 – 473
2. Halapi E. Oligoclonal T cells in human cancer. *Med Oncol* 1998; 15(4): 203-211
3. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 100-220
4. Матвеев БП. *Клиническая онкоурология*. Вердана, М., 2003; 197 - 270
5. Аничков НМ, Толыбеков АС. *Уротелий: норма, воспаление, опухоль*. Казахстан, Алма-Ата., 1987; 111-212
6. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992; 40(2): 180-185
7. Sanchez de la Muela P, Rosell D, Aguera L et al. Superficial bladder cancer: survival and prognostic factors. *Eur Urol* 1991; 20(3): 184-191
8. Sobin LH, Wittekind C. *Urinary bladder. TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. Willey-Liss, New York, 1997; 187–190
9. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. *Histological typing of urinary bladder tumours*. 10th ed. World Health Organisation, Geneva., 1973; 3-118
10. Корнеев И.А. Изучение ядрышкообразующих районов хромосом в карциномах мочевого пузыря. *Вопросы онкологии* 2004; 4: 449 – 453
11. Shreiber H. Tumor immunology. In Paul WE, ed. *Fundamental immunology*, 3rd ed. Raven Press, New York, 1993; 1143-1178
12. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте*. Издательство СПбГМУ, СПб., 1999; 115 – 163

Поступила в редакцию 12.12.2004 г.