

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПАТОМОРФОЗ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Е.А. Усынин, М.Ф. Ялова, С.П. Селиванов, С.А. Тузиков,
С.Н. Исаева, Н.А. Хурсевич

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

По данным ВОЗ, злокачественные опухоли мочевого пузыря составляют 3–4% в общей структуре онкологической заболеваемости населения. В России на долю злокачественных новообразований этой локализации приходится 2,4%. Поверхностные формы опухоли встречаются у 75–80% пациентов – это больные с Ta, Tis, T₁N₀M₀ стадией заболевания. Несмотря на видимые успехи в диагностике опухолей мочевого пузыря и внедрение высокоэффективных программ лечения новообразований мочевого пузыря, заболеваемость не имеет тенденции к снижению [2, 5, 6].

Основными методами лечения поверхностного рака мочевого пузыря принято считать метод эндоскопической трансуретральной резекции (ТУР) и метод внутривезикулярного введения противоопухолевых лекарственных веществ. Однако при проведении ТУР опухолей мочевого пузыря частота возникновения рецидивов крайне высока. По данным разных авторов, рецидивы возникают в 80% случаев, причем более половины из них в течение первого года наблюдения [6].

Практически все исследователи при анализе сроков безрецидивного течения заболевания проводили поиск потенциальных факторов прогноза. Показано, что к неблагоприятным факторам прогноза относятся: стадия заболевания, время возникновения рецидива, величина, локализация, мультифокальный опухолевый рост. В качестве дополнительных факторов прогноза рассматривают: плоидность ДНК, изменение экспрессии гена P53 [8, 9, 11] и количество больших и гранулоцитарных лимфоцитов (12 мкм и более) в мазке периферической крови [4].

В 80-х годах появилась серия работ по выявлению прогностических показателей у больных раком мочевого пузыря, основанных на изучении митотической активности опухолевых клеток. Наибольший вклад в развитие этого направления внес Я.М. Аничков (1987). Им было исследовано 2484 фрагмента опухолей уротелия. На основании

анализа величины митотического индекса он выделил медленно- и быстропрогрессирующие формы поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря [1]. Наиболее подробно данный признак изучали Р.К. Lippinen et al. [10], которые доказали его прогностическую значимость, превосходящую, по результатам многофакторного анализа, значение показателя степени дифференцировки опухолевых клеток. На основании их исследований была предложена классификация опухолей мочевого пузыря в зависимости от величины митотического индекса и разработаны лечебные рекомендации для всех категорий больных. Таким образом, изучение пролиферативной активности опухоли и изменения ее в процессе лечения, по нашему мнению, является актуальным.

Материалы и методы

В исследование включены 188 больных с опухолями мочевого пузыря, находившихся на обследовании и лечении в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН в 1990–1999 гг. Всем пациентам выполнено комплексное обследование, дополненное цистоскопическим исследованием с первичным забором биопсийного материала.

Первым этапом лечения было проведение неоадьювантного курса внутривезикулярной химиотерапии цитостатиками различных классов. В зависимости от вида цитостатика сформированы следующие группы исследования: I группа – 54 больных, получавшие адриамицин по 20 мг ежедневно в течение 10 дней до достижения суммарной дозы 200 мг; II группа – 56 больных, леченных платидином в дозе 20 мг ежедневно в течение 10 дней до достижения суммарной дозы 200 мг; III группа – 43 больных, получавших тиофосфамид по 60 мг один раз в три дня до достижения суммарной дозы 240 мг; IV группа – 35 больных, для лечения которых использовали блеомицин по 30 мг один раз в три дня до достиже-

ния суммарной дозы 120 мг. Через 1,5 мес по окончании химиотерапии всем пациентам осуществлялся этап оперативного лечения с обязательным забором интраоперационного биопсийного материала методом ТУР цисторезектоскопом фирмы «Olympus» (Япония). В качестве контроля использован биопсийный материал тех же пациентов (188 чел.) до начала лечения – V группа (морфологический контроль).

Исследуемые группы равнозначны и сопоставимы по основным прогностическим критериям: распространенности, локализации и гистотипу опухоли. Частота заболеваемости у мужчин составила 69,74%. Большинство заболевших принадлежали к следующим возрастным категориям: 50–59 лет – мужчины и 60–69 лет – женщины.

Визуализированные зоны опухолевого роста измеряли по разработанной нами методике – компьютерной цисттуморометрии. В один комплекс последовательно соединены цистоскоп и видеокамера (цифровой фотоаппарат «Erpson 500»), передающая изображение на персональный компьютер. Последний, анализируя данные математическим путем, выдает истинный объем опухолевых масс в условных единицах.

Образцы опухолевой ткани для гистологического исследования получали трансуретральным путем с помощью щипцов универсального цистоскопа и операционной петлей цисторезектоскопа при проведении оперативного лечения методом ТУР. Препараты готовили по традиционной методике и окрашивали гематоксилином и эозином. Использовались качественные и количественные методы морфологического исследования опухоли. Качественные методы включали в себя регистрацию изменений тканей и клеток слизистой оболочки мочевого пузыря. Для количественного определения пролиферативной активности опухолевых клеток использована методика И.А. Ка-

занцевой [3]. Исследование биопсийного материала проводилось дважды: на этапе первичного осмотра (до лечения) и после проведенного курса внутривульварной монохимиотерапии – операционный биопсийный материал (после лечения) с целью изучения изменения пролиферативной активности опухоли.

Результаты и их обсуждение

Для оценки размеров опухоли использовалась разработанная нами методика – компьютерная цисттуморометрия. При определении первичных размеров опухоли данным методом было показано, что в большинстве случаев опухоль имела размеры 0,2–1,5 см в диаметре ($0,853 \pm 0,42$). При этом средние размеры доброкачественных новообразований составили $0,3 \pm 0,15$ см, а злокачественных – $1,25 \pm 0,4$ см. При использовании данного метода в качестве оценочного были получены результаты, представленные в табл. 1.

Как видно из таблицы, во всех исследуемых группах полная регрессия составила 19,15%, частичная – 25%, стабилизация – 44,68% и прогрессирование – 11,17%. Отмечено, что максимальное число полных регрессий (25%) достигнуто в группах больных, леченных адриамицином и платидиамом. Частичные регрессии во всех группах зарегистрированы приблизительно в одинаковом количестве случаев и составили в среднем 23,7%, кроме группы больных, получивших тио-тэф, – 30,23%.

Высокий процент стабилизаций опухолевого процесса и наблюдался в группах больных, леченных блеомицином (48) и тио-тэфом (51). Прогрессирование заболевания во всех изученных группах было приблизительно сопоставимо – в среднем 8%, кроме группы больных опухолями мочевого пузыря, леченных блеомицином.

Т а б л и ц а 1

Непосредственные результаты внутривульварной монохимиотерапии

Цитостатик	Адриамицин	Платидиам	Тио-тэф	Блеомицин	Всего
Полная регрессия	14 (25,92%)	14 (25%)	5 (11,63%)	3 (8,57%)	36 (19,15%)
Частичная регрессия	12 (22,22%)	15 (26,79%)	13 (30,23%)	7 (20%)	47 (25%)
Стабилизация	23 (42,59%)	22 (39,28%)	22 (51,16%)	17 (48,57%)	84 (44,68%)
Прогрессирование	5 (9,27%)	5 (8,93%)	3 (6,98%)	8 (22,86%)	21 (11,17%)
Всего	54	56	43	35	188

Т а б л и ц а 2

Динамика пролиферативной активности опухолевых клеток мочевого пузыря в зависимости от вида цитостатика

Группа больных	Число больных	Митотический индекс, ‰	Патологические митозы, %	«Летальные» митозы, %	ИЖОК, абс. знач.
I	21	14,0±2,3*	45,4±4,1	34,1±4,2*	3,2±0,17*
II	17	10,0±1,9*	42,7±4,3	35,5±4,2*	4,9±0,62*
III	22	14,7±2,5*	43,9±3,9	35,0±3,7*	3,9±0,64*
IV	23	18,1±2,9	40,6±3,7	30,2±3,5*	2,9±0,43*
V	52	19,6±2,6	33,4±3,1	15,7±3,2	0,89±0,25

* Уровень достоверности изучаемого показателя по сравнению с контрольной группой (V).

При анализе качественных изменений слизистой оболочки мочевого пузыря не установлено существенных различий в зависимости от вида вводимых цитостатиков. Специфического поражения опухоли, характерного для конкретного химиопрепарата, не зарегистрировано. Поэтому была проведена количественная оценка повреждения опухоли (табл. 2). Практически во всех группах, кроме группы больных, леченных блеомицином, после внутрипузырной химиотерапии пролиферативная активность снижалась по сравнению с контрольной группой. Минимальное количество делящихся клеток зарегистрировано в группе больных, получавших внутрипузырную химиотерапию платинидином – 10,0±1,9%.

Более объективно отразил характер повреждения опухолевых клеток показатель ИЖОК во всех анализируемых группах. Согласно исследованиям М.Ф. Яловой [7], более полно характер биологических процессов, проходящих в опухолях, отражает индекс жизнеспособности опухолевых клеток (ИЖОК). Этот критерий обратный, т.е. чем выше значения ИЖОК, тем больше число «летальных» фигур митоза. В интактных опухолях величина ИЖОК составила 0,89±0,25. Наи-

большее число погибших клеток регистрировалось в группе больных, получавших платинидин, а наименьшее – блеомицин.

Динамический контроль осуществлялся за всей группой больных (188 чел.) каждые три месяца на протяжении двух лет. Следует подчеркнуть, что в данное наблюдение включены пациенты, которым на первом этапе лечения ТУР не выполнялась. В этой группе констатирована полная регрессия опухолей после внутрипузырной монохимиотерапии. Установлено, что за период наблюдения у 118 человек (62,77%) зарегистрированы рецидивы основного заболевания. Из них после монохимиотерапии (полная регрессия) рецидивы основного заболевания были отмечены у 21 больного (11,17%). В группе больных после комбинированного лечения 97 человек (51,6%) имели рецидивы опухоли.

При анализе пролиферативной активности опухолевых клеток в группе больных с безрецидивным течением заболевания (благоприятный прогноз, табл. 3) было отмечено, что значение всех изученных показателей достоверно выше, чем в группе контроля. Митотический индекс, наоборот, во всех группах был ниже, чем в контроле. Минимальной была пролиферативная ак-

Т а б л и ц а 3

Пролиферативная активность опухолевых клеток в зависимости от вида цитостатика в группе больных с безрецидивным течением заболевания (благоприятный прогноз)

Группа больных	Число больных	Митотический индекс, ‰	Патологические митозы, %	«Летальные» митозы, %	ИЖОК, абс. знач.
I	10	10,6±2,6*	48,7±2,71*	38,8±2,02*	2,93±0,57*
II	9	6,5±2,9*	47,6±2,97*	38,6±2,92*	3,01±0,72*
III	11	11,8±3,1*	45,7±1,81*	32,3±1,63*	2,51±0,91*
IV	10	14,9±2,7*	43,2±2,92*	32,1±1,87*	2,14±0,84*
V	52	19,9±2,6	33,4±3,1	15,7±3,2	0,89±0,25

* Уровень достоверности изучаемого показателя по сравнению с контрольной группой (V).

Т а б л и ц а 4

Пролиферативная активность опухолевых клеток в зависимости от вида цитостатика в группе больных с рецидивами основного заболевания (неблагоприятный прогноз)

Группа больных	Число больных	Митотический индекс, %	Патологические митозы, %	«Летальные» митозы, %	ИЖОК, абс. знач.
I	11	18,3±2,8	43,6±2,42*	30,2±2,2*	1,2±0,68*
II	8	13,7±2,3*	38,2±2,93*	32,6±2,7*	1,36±0,61*
III	11	16,4±2,7	42,17±1,5*	31,6±2,01*	0,93±0,73
IV	13	23,9±2,5*	38,69±2,4*	29,4±1,73*	0,97±0,68
V	52	19,9±2,6	33,4±3,1	15,7±3,2	0,89±0,25

* Уровень достоверности изучаемого показателя по сравнению с контрольной группой (V).

тивность опухолевых клеток после проведенного лечения в группах больных, получавших адриамицин и платидиам. Так, при лечении адриамицином зарегистрировано максимальное число патологических митозов (48,7±2,71%). Минимальное значение митотического индекса (6,5±2,9‰) констатировано в группе больных, леченных платидиадом. Наиболее выраженное угнетение пролиферативной активности регистрировалось у пациентов, получавших внутривузырную химиотерапию адриамицином и платидиадом.

Изучение аналогичных показателей в группе больных с рецидивами заболевания (неблагоприятный прогноз) показало, что практически во всех сравниваемых группах значения митотического индекса достоверно отличались от контрольных показателей (табл. 4). При этом количество «летальных» митозов во всех группах больных приблизительно одинаковое и почти в два раза превышает таковое от исходного состояния. Однако при сравнении числа «летальных» митозов в группах больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом выявлено, что эти значения в группе больных с безрецидивным течением были достоверно выше в I и II исследуемых группах.

Таким образом, при анализе как непосредственных, так и отдаленных результатов терапевтического воздействия показано, что терапевтический патоморфоз тканей является дополнительным критерием оценки эффективности проводи-

мого химиотерапевтического лечения. Он позволяет в процессе этапа диагностики и специфического воздействия на опухоль получить объективную картину изменений, происходящих в последней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Я.М., Толыбеков А.С. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. Алма-Ата, 1987. С. 50–90.
2. Возианов А., Возианов С. Фотодинамическая диагностика ФДД РМП и ее роль в определении радикальности ТУР // Онкология 2000. № 1111: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Украина, Киев, 23–26 мая 2000 г.
3. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека. Новосибирск: Наука, 1981. 124 с.
4. Левик Н., Волошин М., Полякова О. Цитоморфологическая оценка лимфоцитов периферической крови у больных РМП // Онкология 2000. № 1126: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Украина, Киев, 23–26 мая 2000 г.
5. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Токтомушев А.Т. и др. Использование комбинации неоадьювантов с ТУР м.п. при органосохраняющих операциях инвазивного РМП // Онкология 2000. № 1131: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Украина, Киев, 23–26 мая 2000 г.
6. Русаков И.Г. Внутривузырная иммунотерапия поверхностного рака мочевого пузыря // Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний: Симпозиум: Тезисы докл. М., 1998. С. 8–11.
7. Ялова М.Ф. Постлучевые морфологические изменения в опухолевой ткани и их значение в оценке эффективности и прогноза лечения опухолей быстрыми нейтронами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1992. 18 с.
8. Fossa S. D., Berner A. A., Jacobsen A. B. et al. // Brit. J. Cancer. 1993. Vol. 68 (3). P. 572–578.
9. Furihata M., Inoue K., Ohtsuki Y. et al. // Cancer Res. 1993. Vol. 53 (20). P. 4823–4827.
10. Lippinen P. K. // Eur. J. Cancer. 1993. Vol. 29A (9). P. 1261–1265.
11. Wright C., Mellon K., Johnston P. et al. // Brit. J. Cancer. 1991. Vol. 63 (6). P. 967–970.