

# РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В СВЕТЕ ТЕОРИИ ИММУННОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

*А.В. Люлько, Р.Н. Молчанов*

*Днепропетровская государственная медицинская академия  
Кафедра урологии, оперативной хирургии  
и топографической анатомии*

Рак мочевого пузыря занимает по частоте второе место среди злокачественных опухолей мочевыделительной системы [1]. В 75% случаев рак мочевого пузыря диагностируют в ранней стадии, для которой стандартными методами лечения являются трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей адьювантной внутривезикулярной химио- или иммунной терапией [2]. Частые рецидивы и, связанная с ними прогрессия, которые наблюдаются при поверхностном раке мочевого пузыря в 60-70% и 15% соответственно требуют пожизненного наблюдения и лечения [3].

Для рецидивирующего поверхностного и мышечноинвазивного рака мочевого пузыря стандартным лечением является радикальная цистэктомия, которая обладает большей эффективностью, по сравнению с резекцией, как самостоятельным методом лечения, так и дополненным адьювантными опциями [4]. В то же время G.Lughezzani et al. (2010) на основании анализа 11260 случаев показали, что в последующие 5 лет у пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, развивается метастатическая болезнь, вследствие которой погибают 18.4% пациентов, прооперированных в стадии  $pT_1N_0$ , 50.5% пациентов – в стадии  $pT_3N_0$ , 49.1% – в стадии  $pT_4N_0$  и 67.5% – в стадии  $pT_1-4N_1-3$  [5]. Эти данные подтверждаются F.A.Yafi et al. (2010) – на основании результатов анализа данных 2287 пациентов, перенесших цистэктомию: безрецидивная и канцер-специфическая выживаемость составила 48% и 67% соответственно [6]. Кроме того, пациенты могут погибать от других причин, связанных с сопутствующими заболеваниями и осложнениями на фоне проведенного оперативного вмешательства [7,8].

Системная химиотерапия умеренно эффективна в отношении рака мочевого пузыря. По данным метаанализа результатов 11 клинических

исследований, в которые включено 3005 пациентов, неоадьювантная системная химиотерапия повышает общую выживаемость после радикальной цистэктомии на 9% [9]. Аргументы в пользу эффективности адьювантной терапии на сегодняшний день спорные и требуют проведения более обширных клинических исследований [10,11]. Нет убедительных данных об эффективности использования неоадьювантной и адьювантной лучевой терапии при радикальной цистэктомии [12,13]. В настоящее время роль лучевой терапии ограничена отдельными случаями комбинации внешнего облучения, резекции мочевого пузыря и интерстициальной брахитерапии [14]. Адьювантная химио-лучевая терапия обладает умеренно выраженным эффектом при трансуретральной резекции опухоли мочевого пузыря  $T_2$  и  $T_{3a}N_0M_0$  [15].

Таким образом, существующие на сегодня методы лечения рака мочевого пузыря нуждаются в дальнейшем совершенствовании. Перспективы разработки новых, более эффективных методов лечения связаны с результатами, полученными в сфере изучения противоопухолевого иммунитета.

Механизмы иммунной системы и ее взаимодействия с опухолями активно изучаются в течение последних 20–30 лет. Проведено множество исследований локального иммунитета с целью определения характера его изменений при развитии рака мочевого пузыря.

Идею о том, что иммунная система может контролировать опухолевый рост выдвинул более 100 лет назад выдающийся микробиолог P.Erlich. 50 лет спустя F.Burnet and L.Thomas предложили концепцию опухолевого иммунного надзора, в основе которой лежит гипотеза о том, что иммунная система постоянно контролирует клетки тканей организма на предмет появления трансформаций.

В пользу концепции свидетельствует факт о почти 200-кратном увеличении частоты возникновения опухолей у людей с иммунодефицитом [16-19]. Кроме того, исследования *in vitro* показали угнетение роста культур опухолевых клеток при введении цитолитических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), инфильтрирующих опухоль [20].

В то же время, теория иммунного надзора рассматривает только один аспект взаимоотношений иммунной системы и рака. Новые данные свидетельствуют о том, что иммунный надзор является компонентом более общего процесса иммунного редактирования (*immunoediting*), в процессе которого происходит защита от роста опухоли и создания иммуногенного фенотипа опухолей. Он состоит из трех основных фаз – элиминации, равновесия и ускользания. Фаза элиминации состоит, в свою очередь, из 4 периодов:

Период 1 – клетки врожденного иммунитета реагируют на присутствие опухоли, которая вызывает местное повреждение тканей за счет стромальной перестройки. Индукция воспалительных сигналов привлекает в очаг естественные киллеры (ЕК), естественные Т-киллеры (ЕТК), макрофаги и дендритные клетки. В этой фазе происходит стимуляция выработки гамма-интерферона (ИФН-гамма) ЕК и ЕТК, уничтожающих опухолевые клетки путем прямого цитолиза. ЕК составляют от 10 до 15% циркулирующих лимфоцитов, часть из них (активированные ЕК) способны мигрировать и инфильтрировать опухолевые ткани. ЕТК составляют 5% от лимфоцитов крови и имеют маркеры как ЕК, так и Т-клеток [21-23].

Период 2 – ИФН-гамма индуцирует гибель клеток. Обломки опухолевых клеток поглощаются дендритными клетками, которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы. Продолжается привлечение иммунных клеток за счет цитокинов, вырабатываемых при воспалительном процессе [23].

Период 3 – происходит взаимная активация ЕК и макрофагов за счет реципрокной продукции IFN-gamma и IL-12. Это приводит к их дальнейшему воздействию на опухолевые клетки путем индукции апоптоза и продукции кислородных радикалов и производных азота. В лимфатических узлах опухолевые специфические дендритные клетки активируют дифференцировку Th1 клеток, которые стимулируют развитие CD8+ Т лимфоцитов [23]. W. Schmitt et al. (2001) установили, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты после инкубации с дендритными клетками также приоб-

ретают способность к лизированию опухолевых клеток [24].

Период 4 – CD4+ и CD8+ Т клетки мигрируют в опухолевую ткань и цитолитические Т-лимфоциты разрушают опухолевые клетки, имеющие антигенные свойства [23].

Согласно данным J. Cresswell et al. (2001), в нормальном уротелии и собственной пластинке выявляются единичные CD3(+) Т-лимфоциты, более половины из которых представлены CD8(+). Т-лимфоциты, находящиеся в нормальном уротелии, очевидно, выполняют функцию надзора [25].

Исследование лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО), показало, что они представлены в основном Т-лимфоцитами, в то время как В-лимфоциты редко обнаруживались в строме [26]. Отмечен лучший клинический исход и более редкое проявление опухолевых метастазов при большем количестве ЛИО [27]. Установлена корреляция длительности безрецидивного периода с увеличением Т-зоны гистиоцитов в переходноклеточной карциноме (ПКК) [28,29]. Установлено, что у пациентов с инвазивными опухолями (pT<sub>2</sub>, pT<sub>3</sub>, и pT<sub>4</sub>) при большем количестве CD8+ЛИО наблюдается более длительный безрецидивный период [30].

Отмечена зависимость эффекта инфильтрации лимфоцитами опухоли от стадии заболевания и типа роста опухоли. Интенсивная инфильтрация опухоли лимфоцитами была прогностическим фактором прогрессии при T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>, неблагоприятным признаком у всех пациентов с папиллярными опухолями, в то время как с нодулярными она была признаком хорошего прогноза [31]. По данным других исследователей, более интенсивная инфильтрация опухоли лимфоцитами связана с более поздними стадиями (pT<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>) ПКК. В то же время, при инвазивной опухоли более интенсивная инфильтрация была связана с менее агрессивным течением и более благоприятным прогнозом [31,32].

В фазе равновесия в уцелевших опухолевых клетках происходят мутации и они приобретают устойчивость к элиминации. В процессе трансформации клеток при развитии опухоли происходит ряд структурных и функциональных изменений, благодаря которым опухоль проявляет свой злокачественный потенциал.

Так, например, может отмечаться снижение экспрессии молекул клеточной адгезии на клеточной поверхности CD44, ICAM-1, кадгеринов и катенинов, обеспечивающих в нормальном уротеле-

лии адгезию и активацию Т-лимфоцитов [33,34]. Кадгерин и катенины являются главными медиаторами клеточного взаимодействия в эпителиальной ткани. Потеря мембранной экспрессии Е-кадгерина коррелирует с высокой градацией, развитой стадией и плохим прогнозом рака мочевого пузыря и других опухолей [35,36]. В большинстве типов злокачественных опухолей человека дисфункция Е-кадгерин-катенинового комплекса связана со снижением клеточной и тканевой дифференцировки, большей инвазивностью и метастатическим потенциалом. Установлено, что ненормальная экспрессия Е-кадгерина и/или альфа катенина встречается более чем в 85% случаев рака мочевого пузыря и статистически достоверно коррелирует с выраженной стадией опухоли [37].

Cresswell J. et al. (2001) исследовали серийные срезы нормального уротелия и опухоли на предмет содержания Т-лимфоцитов интраэпителиального CD103(+) фенотипа. Этот антиген определяет alpha(E)beta(7)-integrin, рецептором для которого является Е-кадгерин. В нормальном уротелии и собственной пластинке выявлены единичные CD3(+) Т-лимфоциты, более половины из которых представлены CD8(+), из них 56–68% – CD103(+). В опухолевой ткани значительно большее количество CD103(+) Т-лимфоцитов локализовалось в окружающей строме, не инфильтрируя опухоль. Из Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, 71% были CD8(+) – из них 58% экспрессировали маркер CD103(+), в окружающей строме – 52%, из них CD103(+) – 82%. Инфильтрация опухоли CD103(+) не зависела от уровня экспрессии Е-кадгерина. Преимущественное их расположение в строме опухоли, возможно, предполагает недостаточность иммунной функции [25].

Приобретая за счет мутаций устойчивость к элиминации, опухолевые клетки переходят в фазу ускользания. В этой фазе опухоль отличается неконтролируемым ростом [38]. Таким образом, инфильтрация опухоли лимфоцитами является отражением тумор-зависимого иммунного ответа [39]. Тем не менее, подобный эффект далеко не всегда является достаточным для подавления роста опухоли, что связывают с эффектом ускользания.

Предложено несколько механизмов ускользания опухоли от иммунитета.

- Селективный рост антиген-негативных опухолевых клеток. Shankaran et al. (2001) продемонстрировали, что иммунная система может способствовать приобретению первичными

опухолями сниженной иммуногенности, что позволяет им ускользать от распознавания и разрушения [40].

- Гибель CD8+ инфильтрирующих лимфоцитов в результате развития эффекта отсутствия иммунного ответа, индуцированного активацией (activation-induced non-responsiveness) [41-43].
- Потеря или снижение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, потеря ко-стимуляторных молекул, устранение или блокирование опухолевых антигенов [44, 45].
- Наличие дефектов цитолитического или тормозного механизмов. Так, снижение продукции перфорина блокирует процесс цитолиза [46]. Возможно повышение экспрессии тормозных рецепторов ЕК (CD94/NKG2A) на поверхности инфильтрирующей опухоль лимфоцитов [47].
- Экспрессия Fas-лиганда (FasL) опухолевыми клетками, которые при взаимодействии с инфильтрирующими лимфоцитами, экспрессирующими Fas-рецептор, вызывают их гибель. При этом FasL не вырабатывается нормальным уротелием и его синтез коррелирует со стадией опухоли, ее градацией и прогрессией [48].
- Внешняя иммуносупрессия, возникающая за счет воздействия химических канцерогенов, ионизирующей радиации и других онкогенных факторов, способствующих подавлению иммунитета [49].
- Внутренняя иммуносупрессия – опухоль может выделять подавляющие иммунитет соединения, такие как TGF- $\beta$ , который снижает цитотоксическую активность ЕК, что, возможно, влияет на частоту возникновения опухоли мочевого пузыря [50].

В некоторых случаях иммунный ответ, вызванный опухолью, может подавлять противоопухолевый иммунитет. Например, распознавание опухолевых клеток может привести к вовлечению CTLA-4 – Т-клеточных тормозных рецепторов или активации регуляторных клеток, подавляющих иммунный ответ [51].

Иммуносупрессия может наблюдаться за счет фермента индоламин-2-3-диоксигеназы (ИДО), участвующего в расщеплении триптофана, который модулирует функции Т-клеток и вызывает толерантность. Индуцированный синтез ИДО дендритными клетками может подавлять Т-клеточный ответ путем прямого воздействия на Т-клетки

(снижение уровня триптофана или его метаболитами) или воздействием ИДО на дендритные клетки [52]. Установлено наличие продукции ИДО опухолевыми клетками, нейтрализующей атаки иммунной системы [53].

Кроме того, имеются данные о том, что иммунная система может способствовать росту опухолей. Возможно, что активированные лимфоциты и макрофаги вырабатывают фактор роста для опухолевых клеток [54]. Могут также синтезироваться ферменты, улучшающие инвазию опухоли, такие как матриксные металлопротеиназы [55,56].

К факторам, влияющим на состояние иммунитета, относят пространственное расположение клеток, которое может влиять на активацию Т-лимфоцитов. В исследовании на культурах клеток установлено наличие снижения выработки цитокинов Т-лимфоцитов при контакте с объемными структурами опухолевых клеток, по сравнению с плоскостными [57].

Изучены некоторые аспекты изменения ЛИО при использовании наиболее распространенного метода иммунотерапии рака мочевого пузыря – внутривезикулярной БЦЖ терапии.

Изучение воздействия интерлейкина-2 или БЦЖ на рак мочевого пузыря в эксперименте на мышцах выявило повышение уровня инфильтрирующих Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров на 2-ой день после воздействия, по сравнению с контрольной группой, где проводили инстилляцию физиологического раствора. Последующие 22 дня их количество снизилось ниже уровня детекции в обеих группах. Соотношение CD8+T/CD4+T-лимфоцитов оставалось неизменным, несмотря на лечение [58].

После инстилляций БЦЖ возрастает инфильтрация опухоли CD4+ Т клетками и макрофагами, экспрессирующими FasL- and TRAIL-, CD8+ Т-клетки и естественные киллеры, экспрессирующие FasL-. Кроме того возрастала экспрессия Fas опухолевыми клетками. Эти явления могут быть важной частью механизма действия БЦЖ [59].

Проведена оценка пограничной с опухолью мочевого пузыря ткани. По сравнению с контролем, установлено снижение количества макрофа-

гов. БЦЖ терапия привела к восстановлению количества макрофагов и усилению инфильтрации Т-хелперами, В-лимфоцитами, естественными киллерами, активированными лимфоцитами, дендритными клетками. Это улучшение имело переходящий характер и через 3 месяца после курса БЦЖ терапии показатели вернулись к исходным. В связи с этим предположено, что БЦЖ, возможно, временно восстанавливает поврежденный механизм отторжения опухоли в слизистой мочевого пузыря, что предполагает необходимость поддерживающих курсов терапии [60].

После БЦЖ терапии значительно повышается количество инфильтрирующих ткани мочевого пузыря CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+. У части пациентов после БЦЖ терапии выявлены  $\gamma/\delta$  Т-лимфоциты [61]. Установлена положительная коррелятивная связь между инфильтрацией CD8, CD20 и CD68 – позитивными клетками и эффективностью БЦЖ-терапии [62]. При инстиляции БЦЖ интенсивность инфильтрации В-клетками определяет снижение частоты рецидивирования опухоли [63]. Стимуляция БЦЖ мононуклеарных клеток человека ведет к активации цитотоксических клеток с фенотипом естественных киллеров [64]. Макрофаги, инфильтрирующие опухоль, являются прогностическим фактором эффективности БЦЖ-терапии у пациентов с раком мочевого пузыря *in situ* – более выраженная инфильтрация СВ68 коррелировала с меньшим периодом безрецидивного течения [65,66].

## Выводы

В процессе взаимодействия с системой противоопухолевого иммунитета клетки рака мочевого пузыря приобретают свойства, позволяющие им уклоняться от воздействия иммунной системы. Накопление мутаций позволяет опухолевым клеткам наращивать злокачественный потенциал и делает их неуязвимыми для защитных сил организма. Исследование механизмов развития подобных свойств позволяет найти новые точки приложения противоопухолевой терапии, одним из наиболее перспективных направлений которой является локальная иммунотерапия.

## Список литературы

- 1 Cancer statistics, 2009/ A.Jemal, R.Siegel, E.Ward [et al.] //CA Cancer J. Clin.- Vol.59-P.225-249.
- 2 Treatment of superficial bladder tumors: achievements and needs. The EORTC Genitourinary Group/ K.H.Kurth, C.Bouffloux, R.Sylvester [et al.]// Eur. Urol. -2000.-Vol.37, Suppl 3-P.1-9.
- 3 Bevers R.F. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer/ R.F.Bevers,

- K.H.Kurth, D.H.Schamhart // Br. J. Cancer. 2004. –Vol. 91-P.607-612.
- 4 The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer/ A. Stenzl, N.C.Cowan , M.De Santis [et al.]// Eur. Urol.-2009.-Vol. 55-P.815-825.
  - 5 A population-based competing-risks analysis of the survival of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer / G.Lughezzani, M.Sun, S.F.Shariat [et al.]// Cancer. –Vol.117-P.103-109.
  - 6 Contemporary outcomes of 2287 patients with bladder cancer who were treated with radical cystectomy: a Canadian multicentre experience/ F.A.Yafi, A.G.Aprikian, J.L.Chin [et al.] // BJU Int.-2010.-Epub ahead of print: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166753>
  - 7 A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer/ H. Isbarn, C. Jeldres, L. Zini //J. Urol.- 2009 .-Vol. 182-P.70-77.
  - 8 Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients/ J.P.Stein, G.Lieskovsky, R.Cote [et al.] //J. Clin. Oncol.- 2001.-Vol.19-P.666-675.
  - 9 Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration/ Advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration // Eur. Urol.- 2005 .-Vol. 48-P.202-205.
  - 10 Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration/ Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration //Eur Urol. 2005 .-Vol. 48-P.189-199.
  - 11 Karam J.A. Optimal timing of chemotherapy and cystectomy/ J.A.Karam, A.M.Kamat //F1000 Med. Rep. -2010. –Vol. 23,N2- P.4-8.
  - 12 Zaghoul M.S. Adjuvant and neoadjuvant radiotherapy for bladder cancer: revisited / M.S.Zaghoul// Future Oncol.-2010.-Vol. 6-P.1177-1191.
  - 13 Pattern of failure in bladder cancer patients treated with radical cystectomy: rationale for adjuvant radiotherapy/ Y.B. Kim, S.J. Hong, S.C. Yang [et al.]//J Korean Med Sci. -2010 .-Vol. 25-P.835-840.
  - 14 Perioperative strategies in patients with muscle invasive bladder cancer/ D. Pouessel, J. Thariat, J.L. Lagrange [et al.] // Bull. Cancer.-2010.-Vol. 97 Suppl -P.5-9.
  - 15 Combined modality treatment with bladder preservation for muscle invasive bladder cancer/ M.A. Sabaa, O.M. El-Gamal, M. Abo-Elenen [et al.]// Urol. Oncol.-2008.-Vol. 28-P.14-20.
  - 16 Smyth M.J. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy/ M.J. Smyth, D.I. Godfrey, J.A.Trapani // Nat. Immunol. -2001 .-Vol. 2-P.293-299.
  - 17 Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape/ G.P.Dunn, A.T.Bruce, H.Ikeda [et al.] //Nat. Immunol. -2002 .-Vol. 3-P.991-998.
  - 18 Kumar V., Robbins SL. Robbins basic pathology/ V.Kumar, S.L. Robbins.- 8th edn, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2007.-P.214-215.
  - 19 Niederkorn J.Y. Immune escape mechanisms of intraocular tumors / J.Y.Niederkorn //Prog. Retin. Eye. Res. -2009 .-Vol. 28-P.329-347.
  - 20 Cytotoxicity in vitro of blood lymphocytes from bladder cancer patients and controls to allogeneic or autologous tumor cells derived from established cell lines or short-term cultures/ M.Troye, M.Vilien, G.R.Pape [et al.]// Int. J. Cancer.- 1980.-Vol. 25-P.33-43.
  - 21 Berczi I. Natural immunity and neuroimmune host defense/ I.Berczi, L.Bertok, D.A.Chow // Ann. N. Y. Acad. Sci. -2000.-Vol. 917-P.248-257.
  - 22 Soloski M.J. Recognition of tumor cells by the innate immune system / M.J.Soloski //Curr. Opin. Immunol. -2001.-Vol. 13-P.154-162.
  - 23 Strategies for tumor elimination by cytotoxic T lymphocytes/ L.A.Sherman, M.Theobald, D.Morgan [et al.]// Crit. Rev. Immunol.- 1998.-Vol.18-P.47-54.
  - 24 In vitro induction of a bladder cancer-specific T-cell response by mRNA-transfected dendritic cells/ W.E. Schmitt, M.J. Stassar, W. Schmitt [et al.] // J. Cancer. Res. Clin. Oncol.- 2001.-Vol.127-P.203-206.
  - 25 Distribution of lymphocytes of the alpha(E)beta(7) phenotype and E-cadherin in normal human urothelium and bladder carcinomas/ J.Cresswell, H.Robertson, D.E.Neal [et al.] // Clin Exp. Immunol.- 2001.-Vol.126-P.397-402.
  - 26 Immunohistochemical detection of tissue-infiltrating lymphocytes in bladder tumors/ H.Tsujihashi,

- S.Uejima, T.Akiyama [et al.]// Urol. Int.- 1989.-Vol. 44-P.5-9.
- 27 Mostofi F.K. Plenary lecture: lymphocytic infiltration in relationship to urologic tumors/ F.K.Mostofi, I.Sesterhenn // Natl. Cancer. Inst. Monogr.- 1978 .-P.133-141.
- 28 T-zone histiocytes and recurrence of papillary urothelial bladder carcinoma/ A.Lopez-Beltran, C.Morales, C.Reymundo [et al.] // Urol. Int. -1989.-Vol. 44-P.205-209.
- 29 Immunocompetence of tissue infiltrating lymphocytes in bladder tumors/ H. Tsujihashi, H.Matsuda, S.Uejima [et al.]// J. Urol.- 1988 .-Vol. 140-P.890-894.
- 30 CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma/ P. Sharma, Y.Shen, S.Wen, [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA -2007.-Vol. 104-P.3967-3972.
- 31 Tumour infiltrating lymphocytes as an independent prognostic factor in transitional cell bladder cancer/ Lipponen P.K., Eskelinen M.J., Jauhiainen K. [et al.] // Eur. J. Cancer.-1992.-Vol. 29A-P.69-75.
- 32 Morita T. Analysis of natural killer activity and natural killer cell subsets in patients with bladder cancer/ T. Morita, A. Tokue, N.Minato // Cancer. Immunol. Immunother.- 1990.-Vol. 32-P.191-194.
- 33 Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features/ K.B.Hodges, A.Lopez-Beltran, D.D.Davidson [et al.] // Hum. Pathol.-2009 .-Vol. 41-P.155-162.
- 34 Fibrinogen mediates bladder cancer cell migration in an ICAM-1-dependent pathway/ Y. Roche, D. Pasquier, J.J. Rambeaud [et al.]//Thromb. Haemost. -2003 .-Vol. 89-P.1089-1097.
- 35 Cadherin switching dictates the biology of transitional cell carcinoma of the bladder: ex vivo and in vitro studies/ R.T.Bryan, P.A.Atherfold, Y.Yeo [et al.] //J. Pathol. -2008 .-Vol. 215-P.184-194.
- 36 The prognostic value of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenin in urothelial cancer of the upper urinary tract/ K.Kashibuchi, K.Tomita, J.A.Schalken [et al.]// Eur. Urol.- 2006 .-Vol. 49-P.839-845.
- 37 Reduced E-cadherin and alpha-catenin expressions have no prognostic role in bladder carcinoma/ I.T.Koksal, M.Ates, A.Danisman [et al.] // Pathol. Oncol. Res. -2006.-Vol. 12-P.13-19.
- 38 Dunn G.P. The three Es of cancer immunoediting/ G.P. Dunn, L.J. Old, R.D.Schreiber // Annu. Rev. Immunol. -2004.-Vol. 22-P.329-360.
- 39 Odunsi K. Tumor infiltrating lymphocytes: indicators of tumor-related immune responses/ K. Odunsi, L.J.Old // Cancer Immun.- 2007.-Vol. 7-P.3.
- 40 IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity/ V.Shankaran, H.Ikeda, A.T.Bruce [et al.] //Nature -2001. -Vol. 410-P.1107-1111.
- 41 Deeths M.J. CD8<sup>+</sup> T cells become nonresponsive (anergic) following activation in the presence of costimulation/ M.J.Deeths, R.M.Kedl, M.F.Mescher // J. Immunol. -1999.-Vol. 163-P.102-110.
- 42 Restifo N.P. Not so Fas: Re-evaluating the mechanisms of immune privilege and tumor escape/ N.P.Restifo //Nat. Med. -2000 .-Vol. 6-P.493-495.
- 43 Radoja S. CD8<sup>+</sup> tumor-infiltrating lymphocytes are primed for Fas-mediated activation-induced cell death but are not apoptotic in situ/ S.Radoja, M.Saio, A.B.Frey //J. Immunol. -2001. -Vol. 166-P.6074-6083.
- 44 HLA class I expression in bladder carcinomas/ T.Cabrera, G.Pedrajas, J.M.Cozar [et al.] // Tissue Antigens.- 2003 .-Vol. 62-P.324-327.
- 45 Human leukocyte antigen class I down-regulation in muscle-invasive bladder cancer: its association with clinical characteristics and survival after cystectomy/ I.Homma, H.Kitamura, T.Torigoe [et al.]// Cancer Sci. -2009 .-Vol. 100-P.2331-2334.
- 46 CD8(+) tumor-infiltrating T cells are deficient in perforin-mediated cytolytic activity due to defective microtubule-organizing center mobilization and lytic granule exocytosis/ S.Radoja, M.Saio, D.Schaer [et al.] // J. Immunol. -2001. -Vol. 167-P.5042-5051.
- 47 Predominant Th2/Tc2 polarity of tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical cancer/ Sheu BC, Lin RH, Lien HC[et al.]// J. Immunol. -2001.-Vol. 167-P.2972-2978.
- 48 Human urinary bladder transitional cell carcinomas acquire the functional Fas ligand during tumor progression/ D.Chopin, R.Barei-Moniri, P.Maille[et al.]// Am. J. Pathol.- 2003 .-Vol. 162-P.1139-1149.
- 49 Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident/ A.Romanenko, A.Kakehashi, K.Morimura[et al.] // Carcinogenesis - 2009 .-Vol. 30-P.1821-1831.
- 50 Lin C.T. Dysfunction of natural killer cells in patients with transitional cell carcinoma/ C.T.Lin,

M.T.Yu, C.Li [et al.] // *Cancer. Lett.*-2009. -Vol. 291-P.39-45.

51 Salama A.K.. Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4/ A.K.Salama, F.S.Hodi // *Clin. Cancer. Res.*-2011. -Epub ahead of print: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21467163>

52 Friberg M. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection/ M.Friberg, R.Jennings, M. Alsarraj [et al.]//*Int. J. Cancer.*- 2002. -Vol. 101-P.151-155.

53 Current concepts of tumor-infiltrating lymphocytes in human malignancies/ S.H.Chiou, B.C.Sheu, W.C.Chang [et al.]// *J. Reprod. Immunol.* -2005. -Vol. 67-P.35-50.

54 Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human bladder cancer/ C.I.Liakou, S.Narayanan, D.Ng Tang [et al.]// *Cancer. Immun.*- 2007.-Vol. 7-P.10.

55 The effect of TGF-beta2 on MMP-2 production and activity in highly metastatic human bladder carcinoma cell line 5637/ E.Dehnavi, Z.S.Soheili, S.Samiei [et al.] // *Cancer Invest.*- 2009. -Vol. 27-P.568-574.

56 MT1-MMP regulates urothelial cell invasion via transcriptional regulation of Dickkopf-3/ K.Saeb-Parsy, A.Veerakumarasivam, M.J.Wallard [et al.]//*Br. J. Cancer.*- 2008.-Vol. 99-P.663-669.

57 Impact of human bladder cancer cell architecture on autologous T-lymphocyte activation/ V.Dangles, P.Validire, M.Wertheimer [et al.]// *Int. J. Cancer.*- 2002. -Vol. 98-P.51-56.

58 Sequential immunocytological evaluation of murine transitional cell carcinoma during intravesical bacillus Calmette-Guerin and interleukin-2 immunotherapy/ J.T.Sosnowski, J.I.De Haven, F.M.Abraham [et al.] // *J. Urol.*- 1992. -Vol. 147-P.1439-1443.

59 Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand induction on infiltrating lymphocytes in bladder carcinoma by bacillus Calmette-Guerin treatment/ M.Mehmut, K.Takeda, M.Abe [et al.] // *Urol. Int.*-2005.-Vol. 75-P.80-87.

60 Evaluation of cellular tumour rejection mechanisms in the peritumoral bladder wall after bacillus Calmette-Guerin treatment/ F.Saint, J.J.Patard, G.B.Muscatelli [et al.]// *BJU Int.* 2001. -Vol. 88-P.602-610.

61 Immunohistochemical study of tumor-infiltrating lymphocytes before and after intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for superficial bladder cancer/ S.Honda, Y.Sakamoto, M.Fujime [et al.]// *Int. J. Urol.* -1997.-Vol. 4-P.68-73.

62 Effect of human leukocyte antigen class I expression of tumor cells on outcome of intravesical instillation of bacillus calmette-guerin immunotherapy for bladder cancer/ H.Kitamura, T.Torigoe, I.Honma [et al.] // *Clin. Cancer Res.* -2006.-Vol. 12-P.4641-4644.

63 Changes in mucosal immune cells of bladder tumor patient after BCG intravesical immunotherapy/ S.G.Chang, S.J.Lee, J.S.Huh [et al.] // *Oncol. Rep.* -2001.-Vol. 8-P.257-261.

64 Brandau S. Activation of natural killer cells by Bacillus Calmette-Guerin/ S.Brandau, A.Bohle // *Eur. Urol.*- 2001.-Vol. 39-P.518-524.

65 Increased infiltration of tumor associated macrophages is associated with poor prognosis of bladder carcinoma in situ after intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation/ H.Takayama, K.Nishimura, A.Tsujimura [et al.] // *J. Urol.*-2009. -Vol. 181-P.1894-1900.

66 Bladder tumor infiltrating mature dendritic cells and macrophages as predictors of response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy/ C.Ayari, H.LaRue, H.Hovington [et al.]// *Eur. Urol.* -2009. -Vol. 55-P.1386-1395.

## Реферат

РАК СЕЧОВОГО МІХУРА В СВІТЛІ ТЕОРІЇ ІМУННОГО РЕДАГУВАННЯ (літературний огляд)

О.В. Люлько, Р.М. Молчанов

Рак сечового міхура займає за частотою друге місце серед злоякісних пухлин сечової системи. Методи лікування раку сечового міхура, що існують на сьогодні, потребують подальшого вдосконалення. Перспективи розробки нових, ефектив-

## Summary

BLADDER CANCER IN THE LIGHT OF IMMUNOEDITING THEORY (review)

A.V. Lyulko, R.N. Molchanov

Bladder cancer is the second common among the malignant tumors of the urinary system. The existing methods of its treatment need further perfection. Prospects of development new, more effective methods of treatment related to the results that was received in

ніших методів лікування пов'язані з результатами, отриманими у сфері вивчення протипухлинного імунітету. Результати досліджень свідчать про наявність трьох фаз взаємодії пухлинних клітин з системою протипухлинного імунітету: елімінації, рівноваги і ухилення. В процесі трансформації клітин при розвитку пухлини відбувається ряд структурних і функціональних змін, завдяки яким пухлина проявляє свій злоякісний потенціал. Набуваючи за рахунок мутацій стійкості до елімінації, пухлинні клітки переходять у фазу ухилення, в якій пухлина відрізняється неконтрольованим зростанням. Дослідження механізмів розвитку подібних змін дозволяє знайти нові точки дії протипухлинної терапії, одним з найбільш перспективних напрямів якої є локальна імунотерапія.

**Ключові слова:** рак сечового міхура, локальний імунітет, імунотерапія.

the field of antitumor immunity study. The results of researches testify to the presence of three phases of co-operation of tumour cells with the immune system: elimination, equilibrium and escape. In the process of cell transformation at tumour development there is a row of structural and functional changes due to which a tumour possesses the malignant potential. Acquiring due to mutations protection against elimination, tumour cells pass to the phase escape, in which a tumour differs out-of-control growth. Research of mechanisms of similar changes development allows to find the new points antitumor therapy application, one of the most perspective directions of which is local immunotherapy.

**Key words:** bladder cancer, local immunity, immunotherapy.