

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК В ВОЗНИКНОВЕНИИ ГОРМОНОРЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРОСТАТЫ

Проф. Ю. А. Винник, доц. А. Ю. Воропай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Рак предстательной железы в структуре онкологической заболеваемости мужского населения Украины занимает третье место, однако по темпам роста выходит на второе место. К сожалению, заболевание зачастую распознается на поздних стадиях, что является причиной высокой летальности. В последние годы интенсивно идут поиски новых маркеров ранней диагностики рака предстательной железы на уровне исследований как сыворотки крови, так и ткани предстательной железы. В структуре иммуногистохимических тестов перспективным является изучение нейроэндокринных клеток.

Ключевые слова: рак простаты, простатспецифический антиген, нейроэндокринные клетки, опухолевые маркеры, иммуногистохимическое исследование.

МОЖЛИВА РОЛЬ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ КЛІТИН У ВИНИКНЕННІ ГОРМОНОРЕФРАКТЕРНОГО РАКУ ПРОСТАТИ

Проф. Ю. О. Вінник, доц. А. Ю. Воропай

Раку передміхурової залози в структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення належить третє місце, але за темпами зростання виходить на друге місце. Проте найчастіше захворювання розпізнається на пізніх стадіях, що є причиною високої летальності. Останнім часом інтенсивно йде пошук нових маркерів ранньої діагностики раку передміхурової залози на рівні як досліджень сироватки крові, так і тканини простати. У структурі імуногістохімічних тестів перспективним є вивчення нейроендокринних клітин.

Ключові слова: рак простати, простат-специфічний антиген, нейроендокринні клітини, пухлинні маркери, імуногістохімічне дослідження.

POSSIBLE ROLE OF NEUROENDOCRINAL CELLS IN HORMONE RESISTANT PROSTATE CANCER GENESIS

Yu. A. Vinnik, A. Yu. Voropay

Prostate cancer occupies the third place in the structure of oncology morbidity of male population in Ukraine, but by the growth rate it reaches the second place. Alas, the disease is often identified on the late stages, that leads to the high levels of mortality. During last years the intensive research of new markers of the early diagnostics takes place, in the forms both of serum investigation and prostate tissue research. The most perspective task in the structure of immunohistochemical analysis is the investigation of neuroendocrinological cells.

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen, neuroendocrinological cells, tumor markers, immunohistochemical research.

За последние два десятилетия рак предстательной железы (РПЖ) стал серьезной медицинской и социальной проблемой. В странах Западной Европы и США карциномы простаты составляют третью часть от всех злокачественных новообразований у мужчин [3]. Быстрыми темпами растет заболеваемость и в Украине. Так, заболеваемость раком простаты в некоторых областях Украины достигает 33,6 случая на 100 000 населения.

Одной из задач, стоящих перед патоморфологами и урологами, является поиск признаков и свойств рака простаты, на основании которых можно было прогнозировать течение заболевания и определять адекватную терапию [2, 4, 6]. Среди факторов, используемых для оценки биологической агрессивности РПЖ, большой интерес представляют маркеры нейроэндокринной (НЭ) дифференцировки [1, 3, 5].

Функция НЭ клеток в простате до конца неизвестна, но существует гипотеза, что они могут быть вовлечены в регуляцию роста и дифференцировки развивающегося РПЖ и в регуляцию секреторных процессов в зрелой простате [8, 9, 10]. Эта гипотеза базируется на трех факторах: 1 — морфологии НЭ клеток; 2 — функции, присущей НЭ секреторным продуктам; 3 — на аналогии с известной физиологией НЭ клеток в периферической нервной системе. НЭ клетки простаты продуцируют хромогранин (ХРГ) А и ХРГ В, серотонин, нейронспецифическую энolahзу (NSE), секретогранин (ХРГ С) и тиреоидстимулирующий гормоноподобный пептид [2, 6]. Другие гранулы присутствуют в меньших субпопуляциях НЭ клеток: кальцитонин, катальцин и кальцитонинсвязанный с геном пептид, паратиреоид-гормонсвязывающий белок (РТНгР), и ХРГ-подобный пептид. Наконец, отдельные пептиды вариabельно присутствуют в некоторых НЭ клетках: бомбезин, желудочноосвобождающий пептид, или соматостатин. Некоторые из этих продуктов имеют активность ростовых факторов: серотонин, кальцитонин-генсвязанный пептид, бомбезин; другие обладают нейросекреторными ингибирующими свойствами (соматостатин); третьи могут быть вовлечены в регулирование секреторных процессов (серотонин, ХРГ, бомбезин, РТНгР) [3, 11, 13].

Преобладающий секреторный продукт простатических НЭ клеток — ХРГ А, представитель семейства кислых секреторных белков, обнаруженных в секреторных гранулах разнообразных эндокринных клеток и нейронов. Поэтому антитела к ХРГ А являются оптимальным маркером для выявления НЭ клеток иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Функция ХРГ А окончательно не установлена. Считается, что ХРГ А может иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах [7, 12, 14]. Кроме того, ХРГ А может смодулировать процессинг гормональных пептидов, потому что в нем имеется несколько двухосновных участков, которые, возможно, служат конкурентоспособными основаниями для протеолитических ферментов [15, 16]. Нейронспецифическая энolahза экспрессируется большинством НЭ клетками простаты и служит маркером нейроэндокринной дифференцировки. Нейронспецифическая

энolahза также широко представлена в нейронах и их отростках [8, 11].

Недавние исследования показали, что непрерывная андрогенсупрессивная терапия вызывает гиперактивацию НЭ клеток в простате [8, 17]. Возможно, это и является одним из механизмов прогрессирования рака простаты в течение гормональной терапии в стадию андрогеннезависимых опухолей [8]. По мнению ряда авторов, обнаружение фокальной НЭ дифференцировки может помочь идентифицировать пациентов, которые являются более склонными к развитию гормоннечувствительности [7]. Кроме того, сывороточные уровни НЭ маркеров, особенно ХРГ А, могут отражать НЭ активность карциномы простаты и использоваться для оценки ее прогрессирования. Согласно современным данным, приблизительно у половины пациентов с метастатическим раком простаты увеличение сывороточного уровня ХРГ А предшествует увеличению уровня ПСА, на основании чего предлагается использовать ХРГ А в качестве раннего маркера прогрессии опухоли в случаях плохо дифференцированного рака простаты [14]. Скорее всего, НЭ клетки облегчают экспансию других субпопуляций раковых клеток в пределах первичной опухоли за счет формирования разрешающей окружающей среды под воздействием паракринных факторов роста. Это представление поддержано исследованиями, у которых обнаружено увеличение количества НЭ клеток в опухолях пациентов, подвергшихся долгосрочной антиандрогенной терапии, а также увеличению у них секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и появлению очагов неоваскуляризации вокруг НЭ клеток [14].

К сожалению, НЭ клетки в опухоли, как показали недавние исследования, малочувствительны к гормонотерапии, а также к лучевой терапии. Увеличение плотности НЭ клеток в опухоли простаты является крайне неблагоприятным фактором и обычно указывает на высокий злокачественный потенциал карциномы и склонность к гормональной рефрактерности. Динамическое исследование уровней ХРГ А, нейронспецифической энolahзы, серотонина в сыворотке крови может служить предиктором прогрессии опухоли и выживаемости после гормональной терапии [2, 16].

ВЫВОДЫ

Исследования последних лет убедительно свидетельствуют о роли НЭ клеток в развитии РПЖ. Очевидно, что новые знания

о морфогенезе РПЖ перспективны для развития принципиально новых методов ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей простаты.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аничков Н. М. О морфологии и классификации опухолеподобных поражений и рака предстательной железы / Н. М. Аничков, Н. А. Плотникова // Архив патологии. — 2001. — № 5. — С. 44–50.
2. Глыбочко П. В. Морфологические маркеры биологического возраста предстательной железы / П. В. Глыбочко, Ю. Д. Алексеев, В. М. Попков // Саратов: Изд-во СГМУ, 2007. — С. 27–48.
3. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология / Под ред. проф. Б. П. Матвеева. — М.: АБВ-пресс, 2003. — 368 с.
4. Определение эффективности лечения рака предстательной железы в ближайшие сроки / И. Г. Русаков, Б. В. Бухаркин, А. М. Атаев, Г. В. Верещагин // Онкоурология. — 2008. — № 2. — С. 62–67.
5. Пушкарь Д. Ю. Скрининг рака предстательной железы / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Говоров, А. В. Бормотин // Урология. — 2003. — № 1. — С. 10–15.
6. Топузов М. Е. Роль плотности простат-специфического антигена транзитной зоны в ранней диагностике рака предстательной железы / М. Е. Топузов // Вопросы онкологии. — 2007. — № 53 (3). — С. 295–297.
7. Филиппов С. В. Экспрессия мелатонина и серотонина в опухолях предстательной железы у человека / С. В. Филиппов // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2008. — Т. 145, № 2. — С. 256–258.
8. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor / Z. Culig, A. Hobisch, M. V. Cronauer [et al.] // Cancer Res. — 1994. — Vol. 54, № 20. — P. 5474–5478.
9. Arciszewski M. B. Distribution of calcitonin gene-related peptide (CG RP), substance P (SP) and galanin (GAL) immunoreactive nerve fibers in the seminal vesicle and prostate of the male sheep / M. B. Arciszewski // Ann. Anat. — 2004. — Vol. 186, № 1. — P. 83–87.
10. Asadi F. Parathyroid hormone-related protein in prostate cancer / F. Asadi, S. Kukreja // Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. — 2005. — Vol. 15, № 1. — P. 15–28.
11. Calcitonin and calcitonin gene-related peptide in the human prostate gland / P. A. Abrahamsson, N. Dizeyi, P. Alm [et al.] // Prostate. — 2000. — Vol. 44, № 3. — P. 181–186.
12. Calcitonin promotes in vivo metastasis of prostate cancer cells by altering cell signaling, adhesion, and inflammatory pathways / G. V. Shah, S. Thomas, A. Muralidharan [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. — 2008. — № 4. — P. 953–964.
13. Cell differentiation lineage in the prostate / Y. Wang, S. Hayward, M. Cao [et al.] // Differentiation. — 2001. — Vol. 68. — № 4–5. — P. 270–279.
14. Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer / M. H. Ather, F. Abbas, N. Faruqi [et al.] // BMC Urol. — 2008. — № 8. — P. 21.
15. Distribution of high chromogranin A serum levels in patients with nonmetastatic and metastatic prostate adenocarcinoma / A. Sciarra, F. Di Silverio, A. M. Autran [et al.] // Urol. Int. — 2009. — Vol. 82, № 2. — P. 147–151.
16. Effects of two truncated forms of human calcitonin gene related peptide: implications for receptor classification / J. Longmore, J. E. Hogg, P. H. Hutson, R. G. Hill // Eur. J. Pharmacol. — 1994. — Vol. 265, № 1–2. — P. 53–59.
17. Hansson J. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate / J. Hansson, P. A. Abrahamsson // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. 145–152.