

Литература

1. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы. — Клиническая онкология. — 1999. — Т. 1. — №1. — С. 10—13.
2. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний. — Сб.: Материалы 5-й Всероссийской конф. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». — Обнинск, 2—3 октября 2003 г. — С. 98.
3. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002. / Сб. под ред. Давыдова М.И. и Аксель Е.М. — М., 2004.
4. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. — М., 1999. — 153 с.
5. Hanks G.E., Hanlon A.L., Schultheiss T.E. et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — Jun 1;41(3): 501—510.
6. Nakamura K., Teshima T., Takahashi Y. et al. Radical radiation therapy for prostate cancer in Japan: a patterns of care study report // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2003; 3:122—126.
7. Takashi A., Yanase M., Masumori N. et al. External beam radiation monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer // Japanese Journal of Clinical Oncology. — 2003; 33: 73—77.
8. Чуприк-Малиновская Т.П., Гаждонова В.Е., Матякин Г.Г. и соавт. Современные возможности диагностики и лечения рака предстательной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина. — 2003. — № 4. — С. 47—52.
9. Clements R. Ultrasound of prostate cancer. Ultrasound. Categorical Course ECR. — 2002: 262—268.
10. Halpern E.J., Cochlin D.J., Goldberg B.B. Imaging of the prostate. Martin Dunitz Ltd. — 2002; 27—50, 65—75, 174—176.
11. Halpern E.J., Strup S.E. Using gray-scale and Color and Power Doppler sonography to detect prostatic cancer // AJR. — 2000; 174: 623—627.
12. Пушкарь Д.Ю., Берников А.Н., Бормотин А.В. Определение стадии рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии // Урология. — М.: Медицина, 2003. — С. 13—24.
13. Gleason D.F. Histologic grading and staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M., ed. Urologic pathology: The prostate. Philadelphia; Lea and Febiger: 1977.
14. Schmid H.P., Riesen W., Priklér L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. Crit Rev Oncol Hematol. — 2004. — Apr; 50 (1):71—78.

Влияние уровня тестостерона на развитие рака предстательной железы

А.В. Печерский, В.Ф. Семиглазов, О.Б. Лоран, В.И. Мазуров, А.И. Карпищенко, А.М. Никифоров, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина, Н.И. Давыдова, М.Г. Скоробогатых

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, С.-Петербург, Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Российская военно-медицинская академия, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины, С.-Петербург

Impact of the level of testosterone on the development of cancer of the prostate

A.V. Pechersky, V.F. Semiglazov, O.B. Loran, V.I. Mazurov, A.I. Karpishchenko, A.M. Nikiforov, N.M. Kalinina, L.B. Drygina, N.I. Davydova, M.G. Skorobogatykh

Androgen blockade has been widely used in the treatment of prostatic cancer (PC) for more than 60 years. However, most patients develop high-grade androgen-resistant PC a few years after the initiation of hormonal therapy. This study was undertaken to explore the mechanisms of this process. Fourteen patients with Stages 3-4 PC were followed up. They all underwent orchiectomy. Comparison of the data obtained before and 1 month has shown that the decreased level of testosterone enhances mitotic activity, impairs the regulation of a cell cycle, and induces apoptosis, while its significantly lowered level causes antitumor immunity decompensation

Метод андрогенной блокады уже более 60 лет широко используется при лечении рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Первоначально у большинства пациентов РПЖ представляет собой андрогензависимый процесс. Поэтому главная задача консервативной терапии РПЖ — ограничение влияния андрогенов на предстательную железу. Это достигается с помощью препаратов, блокирующих стимуляцию образования тестостерона яичками на уровне гипоталамус — гипофиз, антиандрогенов, проведения орхидэктомии или посредством различных сочетаний этих методов. Данная терапия приводит к обратному развитию опухоли у 70—80% больных [2]. Однако через несколько лет после начала гормо-

нальной терапии у большинства пациентов развивается низкодифференцированный андроген-резистентный РПЖ [3].

Вероятность возникновения РПЖ значительно повышается после 40 лет [4]; в этот же период у мужчин наблюдается снижение уровня тестостерона в крови, получившее название частичного возрастного андрогенного дефицита (Partial androgen deficiency of aging men — PADAM) [5, 6]. PADAM вызывает нарушение механизмов регуляции в системе гонады — гипофиз — гипоталамус (в частности, повышает активность гипофиза [7]), а также увеличение уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола [8]. Данные факторы оказывают существенное влияние на развитие РПЖ [9].

Противоречие, возникающее при проведении андрогенной блокады, заключается в том, что мужчинам при РПЖ назначается терапия (дополнительно к возрастным нарушениям продукции тестостерона), уменьшающая действие андрогенов на ткани железы.

Таким образом, андрогенная блокада только усугубляет последствия возрастного снижения уровня тестостерона и не устраняет этиологических и патогенетических факторов развития РПЖ. Такая терапия сопровождается рядом осложнений, наиболее опасными из которых являются изменения сердечно-сосудистой системы [10–12].

Цель работы — изучение влияния уровня тестостерона на уровни некоторых промоторных факторов канцерогенеза.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 14 больных РПЖ III — IV стадии в возрасте от 60 до 79 лет. Общее состояние больных было удовлетворительным. Все пациенты составляли одну группу, в которой сравнивали результаты исследования до и через 1 мес после орхидэктомии.

Гормональные показатели в сыворотке крови изучали иммуноферментным методом. Кровь из вены брали утром, натощак, в фиксированное время (08.00–10.00) [13, 14]. Определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, общего тестостерона производили наборами фирмы «Алькор Био» (Россия), соматотропного гормона (СТГ) и инсулиноподобного фактора роста I (ИФР1) — наборами фирмы «BCM Diagnostic» (США), 17 β -эстрадиола (E₂), простатспецифического антигена (ПСА) и инсулина — наборами фирмы «DPC» (США), 5 α -дигидротестостерона — наборами фирмы «Alpha Diagnostic International» (США), эстрогена — наборами фирмы «DSLabs» (США), 25-гидроксивитамина D₃ (25-OHVitD₃) — наборами фирмы «Biomedica, Be Gesellschaft mbh» (Austria), основного фактора роста фибробластов (bFGF), эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующего фактора роста- β (β TGF) — наборами фирмы «Cytimmune sciences Inc.» (США), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β), фактора некроза опухолей α (TNF α) — набором фирмы НИИ ОЧБ «Протеиновый контур» (Россия). Минимальная концентрация E₂, которую позволял выявить метод, — 73,4 пмоль/л.

Чувствительность и коэффициенты вариации составили: для ЛГ — 0,5 МЕ/л и 8%; для ФСГ — 0,5 МЕ/л и 8%; для пролактина — 0,1 мМЕ/л и 8%; для СТГ — 1,3 пмоль/л и 8%; для тестостерона — 0,7 нмоль/л и 8%; для 5 α -дигидротестостерона — 0,07 нмоль/л и 11,7%; для 17 β -эстрадиола — 0,1 пмоль/л и 8%; для эстрогена — 1 пмоль/л и 7%; для ПСА — 0,01 нг/мл и 8%; для инсулина — 7,2 пмоль/л и 10%; для

25-OHVitD₃ — 1,5 нмоль/л и 10%; для bFGF — 0,49 нг/мл и 8%; для ИФР1 — 0,01 мкг/л и 7%; для EGF — 0,1 пг/мл и 7%; для TGF β — 0,2 пг/мл и 7,9%; для ИЛ1 β — 1 пг/мл и 5%; для TNF α — 1 пг/мл и 5%.

Активность кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы и уровня Ca⁺⁺ определяли калориметрическим методом с использованием наборов фирмы «Randox» (Великобритания). Нормальные показатели активности кислой фосфатазы — 0–5,7 Е/л, щелочной фосфатазы — 60–270 Е/л, Ca⁺⁺ — 2,10–2,70 ммоль/л. Чувствительность и коэффициенты вариации при определении активности составили 0,33 Е/л и 7,3% для кислой фосфатазы; 8,3 Е/л и 5,9% для щелочной фосфатазы, 0,25 ммоль/л и 1,8% для Ca⁺⁺.

Результаты, полученные до орхидэктомии и через 1 мес после нее, оценивали методом дисперсионного анализа повторных измерений. Определение значимости различий между показателями осуществляли на основании парного критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений (M \pm σ), указаны также средние значения изменений параметров (d), их стандартные ошибки (s_d) и значения критерия Стьюдента (t) [15].

Результаты

При первичном обследовании средние уровни ЛГ и ФСГ, как и уровень пролактина, не превышали норму. Средние показатели ИЛ1 β , кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы, TNF α , ПСА были повышены, а тестостерона и β TGF — снижены (табл. 1 — 4).

Через 1 мес после орхидэктомии большинство пациентов, несмотря на уменьшение дизурии, отмечали упадок сил, нарушение сна и аппетита, приливы. Во всех случаях при сравнении с исходными данными наблюдались значительное снижение уровня тестостерона, 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола (в среднем на 90,4; 36,9 и 23,7% соответственно), увеличение содержания ЛГ и ФСГ (в среднем на 229 и 359% соответственно). Снижение продукции тестостерона сопровождалось статистически значимым увеличением уровня пролактина (в среднем на 50,7%), СТГ (в среднем на 46,6%) и эстрогена (в среднем на 69,9%). Снижение концентрации 5 α -дигидротестостерона определило снижение EGF (в среднем на 68,3%).

Уменьшение продукции тестостерона сопровождалось статистически значимым повышением уровня инсулина (в среднем на 53,7%), ИФР1 (в среднем на 17,3%), bFGF (в среднем на 43,9%), 25-OHVitD (в среднем на 58,9%), Ca⁺⁺ (в среднем на 6,5%) и снижением уровня β TGF (в среднем на 47,6%), ИЛ1 β (в среднем на 58,7%), TNF α (в среднем на 69,3%), кислой фосфатазы (в среднем на 31,9%), щелочной фосфатазы (в среднем на 30,5%), ПСА (в среднем на 81,1%); см. табл. 1–4.

Обсуждение

Возрастное снижение продукции тестостерона до орхидэктомии свидетельствует о том, что PADAM сопутствует развитию РПЖ. Значительная часть тканей имеет тестостероновые рецепторы. Тестостерон принимает участие в процессах роста и дифференцировки клеток [9, 16]. PADAM нарушает естественный цикл развития клеток, имеющих андрогенные рецепторы. Данные изменения проявляются снижением интенсивности размножения клеток в тканях по мере старения [17—19]. Трансформация андрогеннезависимых транзитивно-пролиферирующих клеток в андрогензависимый пул переходных клеток [9], для развития которых требуется физиологический уровень тестостерона, сопровождается нарушением процесса их дифференцировки. Повышается риск их неопластической трансформации [19, 20]. Нарушение развития клеток на тестостеронзависимом этапе закономерно препятствует наступлению завершающей стадии клеточного цикла — апоптоза.

Для восполнения недостаточности митогенного действия тестостерона формируется комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, затрагивающих как эндокринный, так и паракринный, аутокринный уровни. Наблюдается тесное взаимодействие, перекрест (cross-talk) пептидзависимых и стероидзависимых механизмов регуляции [19]. Ввиду взаимозависимости нейрогуморальных регуляторных процессов [21] снижение продукции тестостерона отражается на всей эндокринной регуляции. Пониженный уровень тестостерона стимулирует секрецию не только ЛГ, но и гонадолиберина [21] и (вторично) ФСГ. При первичном обследовании у большинства пациентов уровни ЛГ и ФСГ, несмотря на низкий уровень тестостерона, не превышали норму. Через 1 мес после орхидэктомии у всех больных на фоне снижения уровня тестостерона, 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола наблюдалось значительное увеличение концентрации ЛГ и ФСГ ($p < 0,001$).

Повышенные уровни тестостерона и 17 β -эстрадиола подавляют по принципу отрицательной обратной связи секрецию ЛГ и ФСГ, а также секрецию гонадолиберина [21]. Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон связываются с одним и тем же рецептором. Афинность связывания андрогенного рецептора выше для 5 α -дигидротестостерона по сравнению с тестостероном [21]. Поэтому снижение уровня тестостерона при PADAM, сопровождаемое ответным повышением уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола за счет повышения активности 5 α -редуктазы и ароматазы [8, 22], внегонадной продукцией тестостерона [23], может не приводить к повышению выработки ЛГ и ФСГ у некоторых больных.

После орхидэктомии наблюдалось увеличение уровня СТГ ($p < 0,05$), которое зависит от стимуляции

образования соматолиберина [21]. Повышение секреции соматолиберина и подавление секреции соматостатина происходит при снижении чувствительности гипоталамических центров к торможению глюкозой. Данные изменения встречаются после 30—40 лет. Инсулинорезистентность способствует повышению уровня СТГ. После орхидэктомии уровень инсулина достоверно увеличивается ($p < 0,05$). Образование СТГ дополнительно стимулируется витамином D [16, 19, 21], уровень которого после орхидэктомии увеличился ($p < 0,05$). После орхидэктомии достоверно повышалось содержание пролактина ($p < 0,05$).

Падение уровней тестостерона и 17 β -эстрадиола сопровождалось компенсаторным повышением активности ароматазы, что подтверждено повышением уровня эстрогена ($p < 0,05$). Как и 17 β -эстрадиол, эстрон образуется под действием ароматазы [16]. Образование эстрогена из надпочечникового андрогена — андростендиона — позволяет оценить активность ароматазы даже при значительном снижении уровня тестостерона после орхидэктомии. Поскольку при снижении уровня тестостерона повышается активность как ароматазы, так и 5 α -редуктазы [8], увеличение активности ароматазы после орхидэктомии указывает на увеличение уровня и 5 α -редуктазы. Таким образом, у больных после орхидэктомии причиной уменьшения продукции 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола является значительное снижение уровня тестостерона, из которого они образуются. Ферментативная активность ароматазы и 5 α -редуктазы при этом, наоборот, повышается. Этому могут способствовать пролактин [24], ИФР1 [19, 25, 26], инсулин [27] и витамин D [28, 29], уровни которых достоверно повышались после орхидэктомии ($p < 0,05$ для всех трех показателей).

Увеличение активности ароматазы и 5 α -редуктазы определяется физиологической ролью эстрогенов и 5 α -дигидротестостерона. Эстрогены индуцируют интенсивный митогенез в тканях, содержащих специфические рецепторы [30]. Эстрогенные рецепторы находятся в клетках как стромы, так и эпителия предстательной железы с преимущественной локализацией в строме. Стимуляция роста стромальных клеток индуцирует пролиферацию эпителия [9]. 5 α -дигидротестостерон и тестостерон, связываясь с одним и тем же внутриклеточным рецептором [21], стимулируют пролиферативную активность клеток [31].

Снижение уровней и, соответственно, митотической активности тестостерона ($p < 0,005$), 5 α -дигидротестостерона ($p < 0,05$) и EFR ($p < 0,05$) [31], 17 β -эстрадиола ($p < 0,05$) после орхидэктомии компенсируется не только повышением ароматазной и 5 α -редуктазной активности, но и дополнительным усилением продукции клетками пептидных факторов роста. Данные изменения

обусловлены недостатком эндокринных активаторов деления [19, 32].

У всех пациентов после орхидэктомии наступило достоверное увеличение уровня bFGF ($p < 0,001$). bFGF оказывает наиболее выраженное стимулирующее влияние на пролиферацию эпителия. По своей митотической активности bFGF превосходит EFR и некоторые другие факторы роста [9].

После орхидэктомии наблюдалось увеличение образования ИФР1 ($p < 0,05$). Этому способствовало повышение секреции СТГ ($p < 0,05$). СТГ и ИФР1 проявляют выраженное митогенное действие [21]. Дополнительно ИФР1 и ряд других пептидов выполняют роль эстромедина — посредника эффекта эстрадиола. Их эффект реализуется благодаря фосфорилированию эстрогенных рецепторов [19, 32] и наряду с другими проявлениями действия эстрогенов включает в себя индукцию митогенеза в тканях.

Рецептор ИФР1 сходен с рецептором инсулина, поэтому ИФР1 может связываться с рецепторами инсулина и активизировать их. Повышение уровней ИФР1 ($p < 0,05$) и инсулина ($p < 0,05$) у больных после орхидэктомии является компенсаторным ответом на развитие инсулинорезистентности. Данные изменения обусловлены повышением уровня ИФР1-связывающих белков, которые препятствуют связыванию ИФР1 и инсулина с рецепторами. Подавление действия ИФР1 и инсулина на клетки-мишени опосредованно стимулирует их образование [21].

Нарушение реализации гормонального действия инсулина (инсулинорезистентность) сопровождается снижением активности остеобластов, что способствует развитию остеопороза и гиперкальциемии [21]. После орхидэктомии уровень Ca^{++} повышался ($p < 0,05$). Увеличение содержания 25-ОНVitD₃ ($p < 0,05$), ИФР1 ($p < 0,05$) и снижение — β -TGF ($p < 0,05$), участвующих в регуляции метаболизма Ca^{++} [21], также способствуют гиперкальциемии.

Инсулин наряду с ИФР1 повышает митотическую активность клеток. С этих позиций инсулинорезистентность можно рассматривать как механизм для увеличения уровня инсулина, СТГ, ИФР1 и, соответственно, их митотической активности. Увеличение этих показателей характерно для стадии промции опухолевого роста [19, 34].

Возрастание ароматазной активности и уровня большинства ростовых факторов после орхидэктомии указывает на то, что развивающиеся компенсаторно-приспособительные реакции при снижении уровня тестостерона, прежде всего, направлены на повышение митотической активности клеток, а их выраженность пропорциональна степени снижения уровня тестостерона.

Данные изменения сочетаются с угнетением образования β -TGF ($p < 0,05$) — фактора, отвечающего за последовательное прохождение клеткой этапов дифференцировки и наступление апоптоза [9, 19].

Провоспалительные цитокины ИЛ1 β и TNF α продуцируются активированными моноцитами, макрофагами и Th1 [35, 36]. Первоначально повышение уровней этих цитокинов можно объяснить включением в противоопухолевый ответ механизмов как специфической, так и неспецифической защиты. ИЛ1 β — стимулятор синтеза рецепторов к ИЛ2, а также продукции самого ИЛ2. Последний обеспечивает пролиферативную фазу иммунного ответа — увеличение пула специфических цитотоксических эффекторов и клеток, осуществляющих неспецифическую цитотоксичность по отношению к клеткам-мишеням.

TNF α , гидролазы (кислая фосфатаза, щелочная фосфатаза, сериновые протеиназы и эстеразы), компоненты комплемента, высокоактивные формы кислорода и азота в значительной степени определяют цитолитическое (в том числе противоопухолевое) действие моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, цитотоксических Т-клеток и НК-клеток. После орхидэктомии первоначально высокие уровни кислой и щелочной фосфатазы и TNF α достоверно снижались ($p < 0,05$ для каждого из трех показателей).

TNF α , кроме регуляторной функции и выраженной цитотоксичности, проявляющейся в уничтожении опухолевых клеток, по строению рецепторов сходен с Fas, что свидетельствует о его потенциальном участии в запуске программы апоптоза [35, 36].

Кислая фосфатаза, обладая цитолитической активностью, содержится в макрофагах, в первичных (ауорофильных) гранулах нейтрофилов и некоторых других клетках иммунной системы [35, 36]. Щелочная фосфатаза также обладает цитолитической активностью. Она содержится во вторичных (специфических) гранулах нейтрофилов и наравне с другими высокоактивными субстанциями и ферментами способна вызывать гибель опухолевых клеток [35].

Образование свободных радикалов, перекисей и других высокоактивных продуктов сопровождается высоким потреблением глюкозы. Ее окисление по пентозофосфатному пути сопровождается накоплением NADPH; взаимодействие последнего с молекулой кислорода приводит к образованию супероксид-аниона (O_2^-). При последующих реакциях образуются перекись водорода (H_2O_2), гидроксил-радикал (OH^-) и др. [35, 36]. Повышенный уровень глюкозы, необходимый для этого процесса, поддерживается за счет инсулинорезистентности. После орхидэктомии средний уровень инсулина достоверно увеличивался ($p < 0,05$), что указывает на усиление данного компенсаторного механизма.

Цитолиз клеток-мишеней злокачественной опухоли приводит к ее частичному некрозу [35]. Данный процесс имеет аутоиммунную природу. Цитолитическое действие НК-клеток на только образованные опухолевые клетки экранируется рецепторами, ограничивающими киллинг (KIR) [35], поэтому некроз развивается в более ранних участках опухоли.

У всех пациентов до орхидэктомии определялся повышенный уровень ПСА, являющегося сериновой протеиназой — ферментом, относящимся к классу гидролаз. α_1 -Антихемотрипсин и α_2 -макроглобулин связывают ПСА, превращая его в неактивную форму [19, 37]. Кроме эпителия предстательной железы, сериновые протеиназы образуются целым рядом клеток. Гранулы макрофагов, нейтрофилов, цитотоксических Т-клеток и НК-клеток также содержат сериновые протеиназы и эстеразы хемотрипсинового типа. Регуляция активности протеиназ осуществляется их ингибиторами, выделяемыми макрофагами: α -антихемотрипсином и α_2 -макроглобулином. Кроме проявления цитотоксичности, сериновые протеиназы могут запускать в клетках-мишенях программу апоптоза, воздействуя на пути внутриклеточной сигнализации. Сериновые протеиназы участвуют в антителонезависимом альтернативном пути активации комплемента [35, 36].

Увеличение содержания ИЛ1 β , TNF α , кислой и щелочной фосфатазы, ПСА до орхидэктомии, повышение уровня Ca⁺⁺ через 1 мес после операции свидетельствуют о развитии компенсаторной реакции противоопухолевого клеточного иммунитета в ответ на возрастание пролиферативной активности у больных с PADAM. Данная реакция направлена на утилизацию образующихся атипичных клеток и регуляцию апоптоза. Снижение активности как регуляторных, так и большинства цитотоксических факторов клеточного иммунитета указывает на декомпенсацию механизмов противоопухолевого иммунитета у пациентов после орхидэктомии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня тестостерона вызывает повышение митотической активности, нарушение регуляции клеточного цикла и наступления апоптоза, а также (при значительном снижении его уровня) декомпенсацию противоопухолевого иммунитета. Повышение пролиферативной активности наряду с инсулинорезистентностью и остеопорозом — частное проявление метаболического синдрома, развитие которого у мужчин в значительной степени обусловлено снижением уровня тестостерона.

Данные изменения, возникающие после орхидэктомии, создают условия для развития новой опухоли из низкодифференцированных андрогеннезависимых

Таблица 1. Уровни ЛГ, ФСГ, пролактина, СТГ до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

| Показатель | ЛГ, МЕ/л | ФСГ, МЕ/л | Пролактин, МЕ/л | СТГ, пмоль/л |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| M \pm σ до операции | 7,2 \pm 8,8 | 8,3 \pm 11,8 | 219,7 \pm 100,1 | 132,0 \pm 189,2 |
| M \pm σ после операции | 23,7 \pm 14,1 | 38,1 \pm 17,8 | 331,3 \pm 220,4 | 193,6 \pm 268,4 |
| d | 16,5 | 29,8 | 111,6 | 61,6 |
| S _d | 3,4 | 3,9 | 49,5 | 26,4 |
| t | 4,907 | 7,678 | 2,253 | 2,450 |
| p | <0,001 | <0,001 | <0,05 | <0,05 |

Таким образом, повышение уровня ПСА до орхидэктомии у пациентов с РПЖ является не только следствием поступления в кровотоки секрета прорастающих окружающие ткани злокачественных клеток эпителия ацинусов, но и отражением общей компенсаторной активации системы комплемента и клеточного иммунитета.

Ca⁺⁺ участвует в активации комплемента, в перфоринзависимом механизме взаимодействия с мишенью цитотоксических Т-клеток и НК-клеток, а также в процессах дегрануляции и идентификации лектиновым рецептором НК-клеток антигенов клеток-мишеней [35, 36]. Через 1 мес после орхидэктомии средний уровень Ca⁺⁺ повышался (p<0,05).

эпителиальных клеток, несмотря на происходящие дистрофические изменения в андрогензависимых раковых клетках первичной опухоли.

Принимая во внимание многостадийность онкогенеза [19, 38] и хороший ближайший эффект андрогенной блокады, можно считать данную терапию перспективной при условии, что она будет проводиться относительно короткими курсами и после ее окончания будет восстанавливаться гормональный баланс. Восстановление гормонального баланса невозможно без продукции тестостерона собственными клетками Лейдига [8], поэтому эффективной может считаться только фармакологическая андрогенная блокада ввиду ее обратимости.

Таблица 2. Уровни тестостерона, ДНТ, E₂, эстрогена и ПСА до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

| Показатель | Тестостерон, нмоль/л | ДНТ, нмоль/л | E ₂ , пмоль/л | Эстроген, пмоль/л | ПСА, нг/мл |
|----------------------|----------------------|---------------|--------------------------|-------------------|-------------|
| M ± σ до операции | 11,4 ± 8,9 | 2,333 ± 1,707 | 99,6 ± 36,8 | 2921,0 ± 3505,7 | 69,3 ± 59,3 |
| M ± σ после операции | 1,1 ± 0,7 | 1,472 ± 0,918 | 76,0 ± 8,0 | 4966,0 ± 6249,2 | 13,1 ± 22,5 |
| d | -10,3 | -0,861 | -23,6 | 2044,6 | -56,2 |
| S _d | 2,5 | 0,364 | 10,3 | 887,9 | 15,3 |
| t | 4,150 | 2,367 | 2,287 | 2,303 | 3,671 |
| p | <0,005 | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,005 |

Таблица 3. Уровни инсулина, bFGF, EGF, ИФР1 и β-TGF до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

| Показатель | Инсулин, пмоль/л | bFGF, нг/мл | EGF, пг/мл | ИФР1, мкг/л | β-TGF, пг/мл |
|----------------------|------------------|-------------|---------------|--------------|-----------------|
| M ± σ до операции | 58,8 ± 22,2 | 26,9 ± 10,0 | 339,2 ± 199,9 | 184,0 ± 76,9 | 1748,5 ± 1271,4 |
| M ± σ после операции | 90,4 ± 53,8 | 38,7 ± 14,4 | 107,6 ± 154,2 | 215,9 ± 66,3 | 916,9 ± 664,3 |
| d | 31,6 | 11,8 | -231,6 | 31,9 | -831,6 |
| S _d | 12,2 | 3,5 | 104,7 | 12,8 | 366,8 |
| t | 2,531 | 3,356 | 2,213 | 2,489 | 2,267 |
| p | <0,05 | <0,001 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |

Таблица 4. Уровни 25-OHD₃, ИЛ1β, TNFα, КФ, ЩФ и Ca⁺⁺ до и через 1 мес после орхидэктомии (n=14)

| Показатель | 25-OH VitD ₃ , нмоль/л | ИЛ 1β, пг/мл | TNFα, пг/мл | КФ, Е/л | ЩФ, Е/л | Ca ⁺⁺ , ммоль/л |
|----------------------|-----------------------------------|---------------|-------------|-----------|---------------|----------------------------|
| M ± σ после операции | 43,2 ± 34,7 | 227,9 ± 216,3 | 75,5 ± 81,3 | 7,2 ± 3,7 | 548,8 ± 592,9 | 2,3 ± 0,1 |
| M ± σ до операции | 68,7 ± 95,5 | 94,1 ± 134,4 | 23,2 ± 12,0 | 4,9 ± 2,2 | 381,3 ± 439,2 | 2,5 ± 0,3 |
| d | 25,5 | -133,8 | -52,3 | -2,3 | -167,5 | 0,1 |
| S _d | 11,7 | 57,2 | 20,6 | 0,7 | 57,0 | 0,07 |
| t | 2,168 | 2,340 | 2,537 | 3,183 | 2,939 | 2,273 |

Примечание. КФ — кислая фосфатаза, ЩФ — щелочная фосфатаза. p<0,05 для всех случаев.

Литература

1. Petrylak D.P. Chemoterapy for the Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer //European Urology Supplements. — 2002. — Vol.2. — P.15—23.

2. Степанов В.Н., Шимановский Н.Л. Андрокур — препарат первой линии в паллиативном лечении неоперабельного рака предстательной железы //Московский медицинский журнал. — 2000. — № 8. — С. 26—31.

3. Pummer K. The Role of Urologist in the Menegment of Hormone-Refractory Prostate Cancer // European Urology Supplements. — 2002. — Vol.2. — P.24—28.

4. Пушкарь Д.Ю. Радикальная простатэктомия. — М.: Медпресс-информ, 2002. — С.7.

5. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men // Clin. Endocrin. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P.1278—1281.

6. Gray A., Feldman H.A., McKinlay J.B. et al. Age, disease, and changing sex-hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts male aging study // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 73 (2). — P.1016—1025.

7. Vermeulen A., Kaufman J.M. Androgens and cardiovascular disease in men and women //The Aging Male. — 1998. — Vol.1. — P. 35—50.

8. Pechersky A.V., Semiglazov V.F., Mazurov V.I. et al. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume //International Journal of Andrology. — 2002. — Vol.25. — P.119—125.

9. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. — М.: Медицина, 1998. — Т.3. — С. 374, 377—380, 385, 394—395, 504.
10. Neri R.O., Kassem N. Biological and clinical properties of antiandrogens. In Progress and Cancer Research and Therapy (Brescani F. et al., Eds.). — Raven Press, New York. — 1984. — Vol.31. — P.507—518.
11. Lund F., Rasmussen F. Flutamide Versus Stibestrol in management of advanced prostatic Cancer: A controled prospective study // Brit. J. Urology. — 1988. — Vol. 65. — P.140—142.
12. Micksche M. Флутамид новый антиандроген для лечения прогрессирующего рака простаты//Материалы Сов.-амер. симпозиума, посвященного клиническому значению препарата флуцином «Флутамид». — М., 1990. — С. 3—10.
13. Morales A., Bain J., Ruijs A. et al. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy //International J. of Impotence Research. — 1996. — Vol. 8. — P. 95—97.
14. Лоран О.Б., Сегал А.С., Супряга О.М. Андриол в лечении секреторного бесплодия и климактерического синдрома у мужчин // Урология и нефрология. — 1999. — № 3. — С. 41 — 44.
15. Glantz S.A. Primer of biostatistics. — Moscow: Practica, 1999. — P.285—289.
16. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы.— СПб.: Невский диалект, 2001. — С. 175, 232—233.
17. Farber E. Cell proliferation as a major risk factor for cancer: a concept of doubtful validity //Cancer Res. — 1995. — Vol. 55. — P. 3759—3762.
18. Sporn M. B. The war on cancer // Lancet. — 1996. — Vol.347. — P. 1377—1381.
19. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. — СПб.: Наука, 2000. — С. 10, 17, 31, 50, 51, 65, 69, 129.
20. Russo J., Russo I. H. Differentiation and breast cancer //Medicina (B. Aires). — 1997. — Vol.57. — Suppl. 2. — P. 81—91.
21. Lavin N. Endocrinology. — Moscow: Practica, 1999. — P. 42, 43, 91, 93, 95, 102, 104, 346, 370—371, 373, 464, 465, 691, 877—898, 866, 966.
22. Печерский А.В., Мазуров В.И., Семиглазов В.Ф. и др. Влияние уровня тестостерона на образование 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола в тестостерончувствительной клеточной линии фибробластов крайней плоти человека.// Цитология. — 2005. — Т.47, № 2.— С. 172—174.
23. Печерский А.В., Семиглазов В.Ф., Комяков Б.К. и др. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) // Цитология. — 2005. — Т.47. — № 4. — С. 311—317.
24. Панков А.Ю. Пролактин // Большая медицинская энциклопедия. — 1983. — Т. 21. — С.134.
25. Mendelson C.R., Simpson E.R. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells in vitro //Molec. and Cell. Endocrinol. — 1987. — Vol. 52. — P. 169—176.
26. Ryde C.M., Nicholls J.E., Dowsett M. Steroid and growth factor modulation of aromatase activity in MCF7 and T 47D breast carcinoma cell lines // Cancer Res. — 1992. — Vol.52. — P. 1411—1415.
27. Lueprasitsakul P., Longcope C. Aromatase activity of human adipose tissue stromal cells: effects of thyroid hormones and progestogens //Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. — 1990. — Vol. 194. — P. 337—341.
28. Jakob F., Homann D., Seufert J. et al. Expression and regulation of aromatase cytochrome P450 in THP1 human myeloid leukemia cells // Molec. and Cell. Endocrinol. — 1995. — Vol. 110. — P. 27—33.
29. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). — СПб.: Наука, 1998. — С. 77, 86.
30. Burrows H., Horning E. Oestrogens and neoplasia. Springfield, Illinois.: Charles C. Thomas Publ. — 1952. — P. 189.
31. Зазеров В.Г., Северин Е.С. Молекулярные механизмы онкогенеза предстательной железы // Вестник РАМН. — 1998. — № 5. — С.29—35.
32. Васильев Ю.М. Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток // Сорос, образовательный журнал. — 1997. — № 4. — С. 17—22.
33. Lippman M.E., Dickson R.B. Mechanisms of normal and malignant breast epithelial growth regulation // J. Steroid Biochem. — 1989. — Vol. 34. — P. 107—121.
34. Yam D., Fink A., Mashiah A., BenHur E. Hyperinsulinemia in colon, stomach and breast cancer patients //Cancer Lett. — 1996. — Vol.104. — P. 129—132.
35. Ярилин А.А. Основы иммунологии. — М.: Медицина. — 1999. — С.51—71, 111—144.
36. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. — Moscow: Mir, 2000. — P.63—64, 168—193.
37. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. — М.: Медпресс, 1999. — С.13—14.
38. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. — 2000. — № 65(1). — С. 5—33.

**Комментарий редакции
к статье А.В. Печерского
и соавт.**

В интересном клинико-лабораторном исследовании А.В.Печерского и соавт. получены результаты, подтверждающие значение динамики уровня тестостерона в развитии рака предстательной железы (РПЖ). Данные авторов являются свидетельством

того, что одним из возможных патогенетических механизмов перехода заболевания в гормонально-резистентную фазу является повышение пролиферативной активности андрогеннезависимых клеток на фоне уменьшения концентрации тестостерона. Полученные результаты обосновывают необходимость использования интермиттирующей андрогенной блокады у отобранных больных, а также, на наш взгляд, могут быть теоретическим основанием для раннего назначе-

ния химиотерапии в группах высокого риска. Однако заключение относительно несостоятельности перманентной андрогенной абляции кажется нам излишне категоричным. С одной стороны, большая часть клеток первично-выявленного РПЖ является андрогензависимыми, и их клиническое значение в условиях постоянной андрогенной блокады путем кастрации сохраняется в течение 18–24 мес [1]. С другой стороны, интермиттирующая терапия дает преимущества (улучшение качества жизни без ущерба для продолжительности жизни до прогрессирования) по сравнению с постоянным лечением только у больных со стадией M_0 , суммой баллов по шкале Глисона < 7, у которых достигнут нормальный

уровень ПСА после первого цикла лечения. Проведение прерывистого курса андрогенной депривации при наличии отдаленных метастазов приводит к снижению выживаемости [2]. Надеемся, что после завершения крупных рандомизированных исследований NCIC PR-7, SWOG-EORTC и SEUG9901 будет определено место интермиттирующей терапии в лечении РПЖ.

Литература

1. Dennis L.K., Resnick M.I. Analysis of recent trends in prostate cancer incidence and mortality // *Prostate*. — 2000. — Vol. 1, N. 42 (4). — P. 247–252.
2. Theyer G, Hamilton G. Current status of intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer // *Urology*. — 1998. — Vol. 52(3). — P. 353–359.

Современные возможности химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы

Б.П. Матвеев, В.А. Горбунова, Б.В. Бухаркин, С.А. Калинин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Current potentialities of chemotherapy for hormone-resistant cancer of the prostate

B.P. Matveyev, V.A. Gorbunova, B.V. Bukharkin, S.A. Kalinin

The purpose of the study was to reveal the most optimal treatment of hormone-resistant prostatic cancer (HRPC), by comparatively analyzing the efficiency and toxicity of 4 chemotherapy regimens: 1) mitoxantrone, 12 mg/m², i.v. once 21 days; prednisolone, 10 mg/day (MP); 2) mitoxantrone, 12 mg/m², i.v. on day 2; cisplatin, 60 mg/m², i.v. on day 1; prednisolone, 10 mg/day (MCP); 3) docetaxel, 75 mg/m²; estramustine, 300 mg/m² daily; prednisolone, 10 mg/day (DEP); 4) doxorubicin, 20 mg/m², on day 1 of weeks 1, 3, and 5; ketoconazole, 1200 mg/day on days 1–7 of weeks 1, 3, and 5; docetaxel, 20 mg/m² on day 1 of weeks 2, 4, and 6; estramustine, 420 mg/day, on days 1–7 of weeks 2, 4, and 6; prednisolone, 10 mg/day (DKDEP). The study covering 39 patients indicated the low efficiency of MR (8,6%) as first-line chemotherapy for HRPC and the high efficiency of the docetaxel-induced regimens used mainly as second-line chemotherapy: DEP (40%) and DKDEP (30%). Treatment of HRPC was most effective when the docetaxel-containing combinations were administered. The latter may be used as first-line chemotherapy and second-line one after application of mitoxantrone-containing regimens.

Одной из актуальных проблем современной онкоурологии является повышение эффективности лечения гормонорезистентного рака предстательной железы (ГРРПЖ). Резистентность опухоли формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли.

Основным методом лечения распространенного РПЖ является гормональная терапия, направленная на снижение воздействия андрогенов на ткань опухоли. К сожалению, эффект гормонотерапии временный — неизбежно развивается резистентность к гормональным препаратам. Средняя продолжительность жизни больных ГРРПЖ без лечения составляет 6–12 мес.

Тактика лечения ГРРПЖ вызывает существенные разногласия среди исследователей всего мира. Возможности хирургического лечения и лучевой терапии при большой распространенности опухоли ограничены.

На сегодняшний день ведущим методом лечения ГРРПЖ является химиотерапия. Долгое время эффективность химиотерапии при ГРРПЖ оставалась низ-

кой. В 1993 г. Yagoda A. и Petrylak D. [22] проанализировали результаты 26 исследований, посвященных монотерапии различными химиопрепаратами, традиционно использовавшимися в онкологии. Средняя эффективность лечения достигала всего 8,7%.

Чтобы замедлить процесс прогрессирования болезни, в последние годы разработаны новые направления воздействия химиопрепаратов на молекулярные механизмы, основанные на более глубоком понимании биологии гормонорезистентного рака [1–4]. В качестве наиболее перспективных направлений лечения (мишеней) рассматриваются: белки протоонкогены и антионкогены, положительно либо отрицательно модулирующие апоптоз (bcl-2, p53), цитоплазматические микротрубочки, ядерный матрикс, белковые факторы роста, топоизомеразы, ингибиторы ангиогенеза [5–7].

Многочисленные исследования показали, что применение комбинаций препаратов с различными механизмами действия, как правило, усиливает лечебный эффект. Однако до настоящего времени не существует стандартной схемы химиотерапии