

Гормональная рефрактерность при раке предстательной железы и ее развитие на фоне антиандрогенной терапии

С.А. Ракул, Р.Д. Галимов

Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Контакты: Рустам Данисович Галимов garustam@yandex.ru

Механизмы развития гормональной рефрактерности в настоящее время окончательно не изучены.

Материалы и методы. *Результаты лечения 135 больных раком предстательной железы (РПЖ), которым выполнена субкапсулярная орхиэктомия.*

Результаты. *Гормональная рефрактерность развилась у 38 (28,15%) пациентов, чувствительными к проведению антиандрогенной терапии остались 97 (71,85%) пациентов. Отмечены достоверные различия между вероятностью развития гормональной рефрактерности и возрастом пациента, стадией заболевания и степенью клеточной дифференцировки опухоли.*

Заключение. *Разработаны клинические, лабораторные и патоморфологические критерии, используя которые возможно достоверно прогнозировать вероятность развития гормональной рефрактерности у больных РПЖ на фоне антиандрогенного лечения.*

Ключевые слова: *рак предстательной железы, гормональная рефрактерность, антиандрогенная терапия*

Hormone refractory prostate cancer and its development during antiandrogen therapy

S.A. Rakul, R.D. Galimov

Citi Hospital Forty, Saint Petersburg

Mechanisms of development of hormone refractory prostate cancer currently not fully understood.

Materials and methods: *treatment results of 135 prostate cancer patients underwent subcapsular orchiectomy.*

Results: *hormone resistance registered at 38 (28.15%) patients, were sensitive to anti-androgenic therapy 97 (71.85%) patients. There are reliable differences between the probability of development of hormone refractory and the patient's age, disease stage and degree of tumor cell differentiation.*

Conclusion: *clinical developed, laboratory and pathomorphological criteria, the use of which may reliably predict the likelihood of hormone refractory patients with prostate cancer on the background of antiandrogenic treatment.*

Key words: *prostate cancer, hormone resistance, antiandrogen therapy*

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее актуальных заболеваний в онкоурологии. Средний уровень заболеваемости РПЖ в мире составляет 25,3 на 100 тыс. населения. За истекшие 10 лет наблюдается прогрессивное увеличение общего количества выявляемых злокачественных новообразований в России — с 1,2 до 1,5 млн больных ежегодно [1, 2]. Ежегодная мировая смертность составляет 8,1 на 100 тыс. населения [3].

Точное определение прогрессирования РПЖ на фоне антиандрогенной терапии остается противоречивым. Рядом исследователей опубликованы различные критерии гормонорефрактерного РПЖ (ГРРПЖ) [4–7]. В настоящее время для определения гормональной рефрактерности РПЖ используют следующие признаки: каstrationный уровень тестостерона в сыворотке крови (< 1,7 нмоль/л); 3 последовательных повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови с интервалом не меньше 1 нед и повы-

шением 2 из них на 50% выше надира при уровне ПСА более 2 нг/мл; отмена антиандрогенов в течение 4 нед; продолжающийся рост концентрации ПСА сыворотки крови на фоне гормонального лечения [8].

Механизмы развития гормональной рефрактерности остаются предметом изучения многих исследователей, поскольку точное их описание, вероятно, позволит найти новые терапевтические подходы в лечении больных, страдающих РПЖ.

Известно, что андрогенная абляция способствует развитию гормоннезависимых клеток и они постепенно замещают собой большую часть опухоли. Нарушение в воздействии сигнальных андрогенов на опухоль является центральным в патогенезе развития андрогеннезависимого РПЖ [9]. Существуют 2 механизма развития гормональной рефрактерности: зависимый и независимый от андрогенных рецепторов (АР). При независимом механизме нарушается процесс апоптоза клеток вследствие нарушения регуляции онкогенов. В случае АР-зависимого механизма происходит лиганднезависи-

мая активация рецепторов путем активации тирозинкиназного пути. В опухолях, у которых отмечается независимость АР, аутокринная стимуляция может становиться наиболее важной, что приводит к неконтролируемому росту [10–12]. Амплификация и повышенная экспрессия АР наблюдается в 30 % тканей РПЖ с гормональной рефрактерностью и может приводить к гиперчувствительности АР [13, 14].

Мутации АР обнаруживаются только в небольшой популяции опухолевых клеток, поэтому маловероятно, что данный фактор обуславливает развитие андрогеннезависимого состояния опухоли [15]. Мутации АР могут быть связаны с селективным воздействием антиандрогенных препаратов [16].

Цель нашего исследования — изучение гормональной рефрактерности у больных РПЖ на фоне антиандрогенной терапии и влияние на ее развитие различных клинических, лабораторных и патоморфологических факторов.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты лечения 135 мужчин, страдающих РПЖ, которым в период с 1998 по 2010 г. выполнена двусторонняя субкапсулярная орхиэктомия (энуклеация паренхимы яичек). Клинические, лабораторные и морфологические данные пациентов приведены в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 74,0 (53,0–87,0) года. У 68 (50,37 %) мужчин диагностирован локализованный, у 50 (37,04 %) — местно-распространенный и у 17 (12,59 %) — метастатический РПЖ. У 22 (16,3 %) больных хирургическая кастрация сочеталась с приемом антиандрогенов. Срок наблюдения составил 71,9 (0,6–139,5) мес.

У всех пациентов проводился сбор жалоб и анамнеза, оценивались общий и местный статус, результаты лабораторных, лучевых, инструментальных и радиоизотопных исследований. Лучевая диагностика включала ультразвуковое исследование предстательной железы (ПЖ), рентгеноурологические, радиоизотопные исследования, компьютерную и магнитно-резонансную томографию малого таза. РПЖ диагностировался на основании патоморфологического исследования препаратов, полученных при трансректальной мультифокальной биопсии ПЖ.

Статистический анализ результатов исследования и их иллюстрацию выполняли с помощью стандартного пакета программ Statistica (version 7.0, Statsoft Inc., 2008, США). Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) значений, а особенности закона распределения уточнялись границами интерквартильного размаха (Q25%; Q75%). Анализ развития гормональной рефрактерности осуществляли методом Каплана–Майера, поскольку динамика распределения временных происходит во времени по статистическим

Таблица 1. Характеристика пациентов, подвергнутых антиандрогенному лечению

Параметр	Значение
Возраст, лет:	n (%)
51–60	7 (5,19)
61–70	33 (24,44)
71–80	80 (59,26)
81–90	15 (11,11)
Уровень ПСА сыворотки крови до начала лечения, нг/мл:	Me (25; 75)
в группе с локализованным РПЖ	8,78 (6,29; 17,2)
в группе с местно-распространенным РПЖ	23,19 (10,6; 40,0)
в группе с метастатическим РПЖ	38,00 (30,0; 55,0)
Стадия РПЖ:	n (%)
локализованный	68 (50,37)
местно-распространенный	50 (37,04)
метастатический	17 (12,59)
Методы лечения:	n (%)
хирургическая кастрация	105 (77,78)
хирургическая кастрация + прием антиандрогенов	30 (22,22)

принципам, сопоставимым с развитием летальных исходов. Для оценки различий развития гормональной рефрактерности использован критерий Гехана–Вилкоксона. Различия между показателями считали статистически значимыми при достоверности различия не менее 95 % ($p \leq 0,05$).

Результаты

В результате проведенного длительного наблюдения выявлено, что гормональная рефрактерность развивалась только у 38 (28,15%) пациентов. К завершению исследования чувствительными к проведению антиандрогенной терапии остались 97 (71,85%) пациентов.

Функция возникновения ГРРПЖ в процессе наблюдения представлена на рис. 1.

Как видно из рис. 1, развитие рефрактерности происходило неравномерно во времени. В течение 5 лет ГРРПЖ развился у 20,00%, а через 10 лет — у 28,15% пациентов. У большей части пациентов (70,81%) этот исход развился в течение 4 лет после начала антиандрогенной терапии.

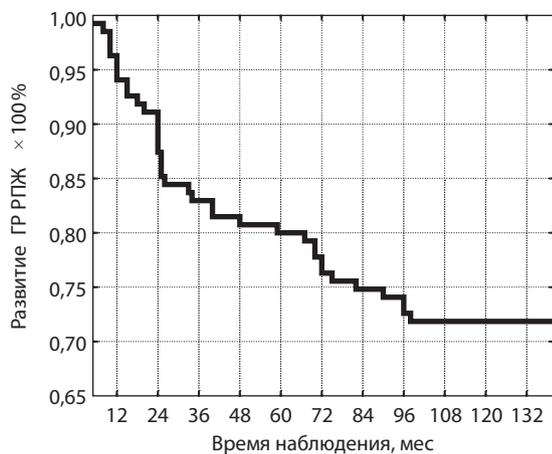


Рис. 1. Функция сохранения гормональной чувствительности во времени у больных РПЖ на фоне антиандрогенного лечения

Анализ приведенных данных говорит о том, что на фоне антиандрогенной терапии гормональная рефрактерность у больных РПЖ развивается в разные временные периоды, в том числе и в отдаленные. С целью выявления корреляционной связи между клиническими, лабораторными, патоморфологическими признаками и частотой, а также временем развития гормональной резистентности мы провели статистический анализ (табл. 2).

По результатам многофакторного анализа установлено, что наибольшее влияние на развитие гормональной рефрактерности РПЖ имеют возраст пациента, стадия заболевания и степень клеточной дифференцировки опухоли. Остальные факторы оказывают примерно равнозначное статистически незначимое влияние на развитие гормональной резистентности.

Таблица 2. Влияние различных показателей на развитие гормональной рефрактерности по результатам многофакторного анализа

Исследуемый признак	<i>p</i>
Возраст пациента	0,0003
Стадия заболевания	0,001
Уровень ПСА сыворотки крови до начала антиандрогенного лечения	0,8
Дополнительное назначение андрогенов	0,9
Перинеуральная инвазия	0,07
Сумма баллов по шкале Глисона	0,00001
Инвазия опухоли в капсулу ПЖ	0,6
Надир ПСА (уровень максимального снижения после начала лечения)	0,06
Сопутствующая патология	0,08

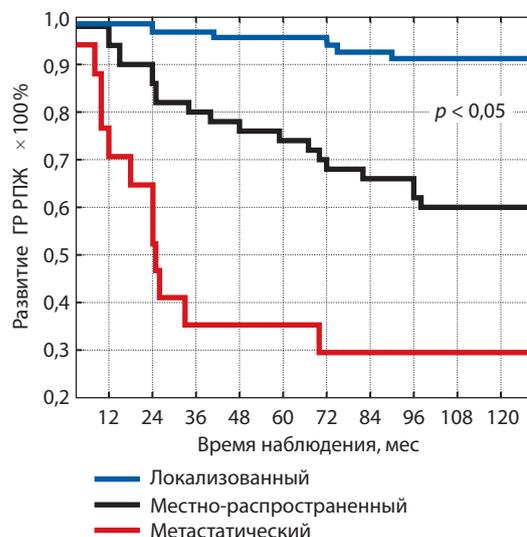


Рис. 2. Развитие гормональной рефрактерности у наблюдаемых пациентов в зависимости от стадии заболевания

Далее нами предпринята попытка оценить значение различных факторов и их комбинацию для прогноза развития гормональной рефрактерности.

Неодинаково происходило развитие гормональной рефрактерности во времени у наблюдаемой группы пациентов в зависимости от стадии заболевания. Характеристика развития ГРРПЖ в зависимости от распространенности опухолевого процесса показана на рис. 2.

Наиболее часто и весьма быстро опухоль становилась рефрактерной к проводимой терапии при наличии отдаленных и лимфогенных метастазов РПЖ. Так, в группе больных с метастатическим раком у подавляющего большинства (70,6 %) рефрактерность развилась через 21,0 (10,0; 25,5) мес. после начала терапии. У пациентов группы местно-распространенного рака процесс возникновения ГРРПЖ был более длительным и растянутым во времени — у большинства в течение 37,0 (19,5; 71,0) мес. У больных локализованным РПЖ рефрактерность развивалась редко (8,82%) и это происходило в отдаленном периоде 56,0 (24,0; 75,0) мес (p_{1-2} и $p_{2-3} < 0,05$).

При оценке влияния патоморфологических показателей, полученных в ходе гистологического исследования биопсийного материала ПЖ, на возникновение гормональной рефрактерности, наибольшее влияние оказала степень клеточной дифференцировки. Остальные патоморфологические показатели статистически значимого влияния на вероятность развития гормональной рефрактерности в нашем исследовании не оказывали. Зависимость возникновения ГРРПЖ от дифференцировки опухоли, представленной в виде суммы баллов по шкале Глисона, показана на рис. 3.

Анализ результатов исследования показывает, что наиболее часто и быстро гормональная рефрактер-

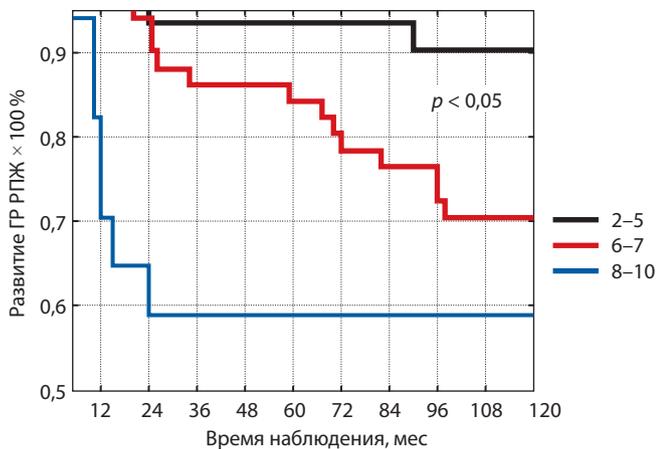


Рис. 3. Развитие гормональной рефрактерности у больных РПЖ на фоне антиандрогенного лечения в зависимости от степени клеточной дифференцировки опухоли

ность опухоли возникала при низкой степени клеточной дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона 8–10). Так, у большинства пациентов (72 %) из этой группы РПЖ становился рефрактерным в течение 12 (10; 15) мес после начала терапии. При умеренной степени клеточной дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона 6–7) развитие ГРРПЖ происходило во времени более длительно и менее часто. Временной период развития для умеренной степени дифференцировки — 37 (24; 70) мес. Практически не отмечено случаев гормональной рефрактерности (6 % случаев) при высокой степени клеточной дифференцировки новообразования. Отмечено, что статистические различия между вероятностью развития ГРРПЖ и степенью клеточной дифференцировки достоверны только при сравнении низкой степени и умеренной совместно с высокой ($p = 0,02$). Последнее свидетельствует о том, что при низкой степени клеточной дифференцировки отмечается существенное повышение вероятности развития ГРРПЖ. Вероятность возникновения гормональной рефрактерности в группах больных с высокой и умеренной степенью клеточной дифференцировки является схожей.

В зависимости от возраста пациенты были разделены на 3 группы. Связь возникновения гормональной рефрактерности и возраста представлена на рис. 4.

Вероятность развития ГРРПЖ и возраст пациента, как показали результаты исследования, тесно связаны между собой. Так, у пациентов самой младшей возрастной группы (< 60 лет) гормональная рефрактерность развивалась весьма часто (71,4 %) и быстро — у большинства за 2–3 года. Такая взаимосвязь обусловлена тем, что у больных этой возрастной группы опухоль наиболее часто обладает самым высоким потенциалом злокачественного роста, что приводит к наиболее быстрому развитию гормональной рефрактерности к проводимой антиандрогенной терапии, а последнее, в свою очередь,

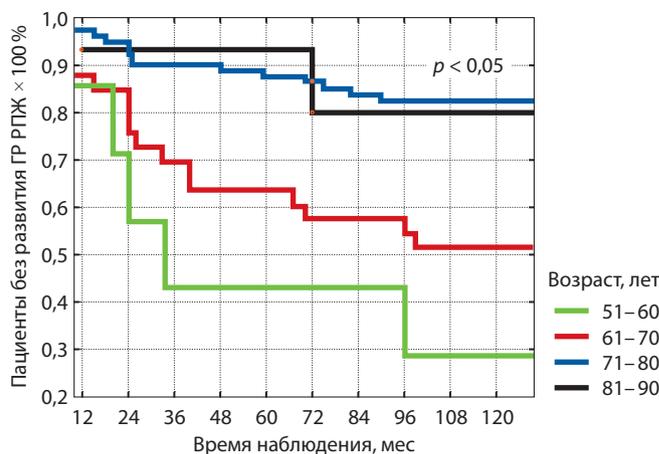


Рис. 4. Развитие гормональной рефрактерности в зависимости от возраста пациентов на фоне антиандрогенного лечения

к быстрому отдаленному метастазированию и летальному исходу, обусловленному непосредственно РПЖ. Менее часто гормональная рефрактерность развивается у мужчин при РПЖ в возрасте старше 70 лет, особенно редко такой исход наступает у больных самой старшей возрастной группы (старше 80 лет). Описанная закономерность развития ГРРПЖ объясняет низкую канцерспецифическую летальность у больных старше 70 лет и особенно у тех, возраст которых превышает 80 лет. Развитие ГРРПЖ у пациентов старшей возрастной группы происходит значительно реже и позднее по сравнению с пациентами наиболее молодой возрастной группы.

Заключение

На фоне антиандрогенной терапии при РПЖ гормональная рефрактерность в отдаленном периоде зарегистрирована не у всех пациентов (21%) наблюдаемой группы за длительный период времени (> 10 лет). Возникновение гормонорефрактерной формы имеет закономерности, которые позволяют прогнозировать развитие данного исхода терапии путем всесторонней оценки клинических, лабораторных и патоморфологических факторов. Группу неблагоприятного клинического прогноза составляют пациенты моложе 60 лет, с низкой степенью клеточной дифференцировки опухоли при наличии отдаленных и/или лимфогенных метастазов. Пациенты с наличием факторов, обуславливающих их включение в группу высокого риска (< 60 лет, отдаленное и/или лимфогенное метастазирование, низкая степень клеточной дифференцировки), требуют более частых визитов для наблюдения в связи с крайне высоким риском развития рефрактерности и летального исхода, связанного с РПЖ.

Напротив, при возрасте пациента старше 70 лет, высокой степени клеточной дифференцировки и локализованной стадии заболевания при назначении антиандрогенной терапии риск возникновения гор-

мональной рефрактерности и летального исхода, обусловленного непосредственно РПЖ, крайне низок, что позволяет проводить динамическое наблюдение с более редкими временными интервалами.

Полученные данные свидетельствуют о различных исходах антиандрогенной терапии РПЖ в зависимо-

сти от стадии, возраста, степени клеточной дифференцировки опухоли.

Всесторонняя оценка клинических, лабораторных, патоморфологических факторов позволяет выявить закономерности и прогнозировать развитие гормоно-рефрактерных форм РПЖ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: Факт, 2004. 231 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 196 с.
3. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007;175:1–8.
4. Oh W.K., Kantoff P.W. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998; 160:1220–9.
5. Buble G.J., Carducci M., Dahut W. et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3461–7.
6. Heidenreich A., von Knobloch R., Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39(2):121–30.
7. Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148–59.
8. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2011.
9. Schroder F.H. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008; 53(6):1129–37.
10. Kim I.Y., Ahn H.J., Zelner D.J. et al. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996;2(8):1255–61.
11. Mohler J.L., Gregory C.W., Ford O.H. et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(2):440–8.
12. Hu R., Dunn T.A., Wei S. et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(1):16–22.
13. Koivisto P.A., Schleutker J., Helin H. et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3578–82.
14. Linja M.J., Savinainen K.J., Saramaki O.R. et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61(9):3550–5.
15. Furuya Y., Krajewski S., Epstein J.I. et al. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996;2(2):389–98.
16. Taplin M.E., Rajeshkumar B., Halabi S. et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003;21(14):2673–8.