

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова»  
Росмедтехнологий<sup>1</sup>,  
ГОУ ДПО СПбМАПО  
Росздрава<sup>2</sup>,  
Санкт-Петербург

## ГОРМОНОРЕЗИСТЕНТНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.К. Носов<sup>1</sup>, Н.А. Воробьев<sup>2</sup>

*...Гормонорезистентный  
рак предстательной железы  
– чрезвычайно разнородная  
опухоль как по гистотипу,  
так и по механизмам  
формирования.  
Перспективы  
совершенствования терапии  
ГРРПЖ связаны с  
современными  
молекулярными  
исследованиями в области  
этиологии и патогенеза  
рака простаты, с изучением  
молекулярных фенотипов  
опухоли и созданием  
таргетных препаратов,  
влияющих на отдельные  
звенья канцерогенеза*

К 2005 году рак предстательной железы (РПЖ) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России занял 4-е место (7,7%), уступив раку легкого, желудка и немеланомным опухолям кожи. Сохраняется значительный рост стандартизованных показателей заболеваемости за период 2000-2005 гг. - 53,7%, что вывело РПЖ на первое ранговое место по величине прироста среди других злокачественных новообразований [1]. Это является следствием растущего внимания специалистов к раку предстательной железы и активного использования современных диагностических методов – исследования простатспецифического антигена крови (ПСА), повсеместного внедрения трансректальной мультифокальной биопсии. Однако говорить о существовании скрининга РПЖ в России до настоящего времени не приходится, что подтверждается отсутствием позитивной динамики в структуре заболеваемости по стадиям, а также сохраняющимся ростом смертности от этой патологии. В 2005 году рак I-II стадии был выявлен в 36,6%, III – в 38,6%, IV – в 21,7%; в 3,1% случаев стадия вообще не была установлена. В том же году РПЖ занял 4 место среди причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин (5,3%) и первое место по уровню прироста стандартизованных показателей смертности населения России (2000-2005 гг.), составив 29,5% [1]. Следует отметить, что даже у больных I-II стадии после применения локальных методов лечения в 25 - 50% случаев развивается рецидив РПЖ, причем формирование рецидива наблюдается преимущественно в первые 36 месяцев [16]. Таким образом, в России на сегодняшний день около 80% впервые выявленных больных РПЖ рано или поздно испытывают необходимость в системной гормональной терапии со 100% вероятностью развития резистентности к ней.

История ГРРПЖ началась в 1941 году, когда С. Huggins и С. Hodges описали андрогенозависимый характер данного заболевания [27]. Их работы заложили основы гормональной терапии РПЖ, которая до сих пор остается одним из самых эффективных методов паллиативного лечения при солидных опухолях. Объективный ответ на первичную гормональную терапию наблюдается у 80-85% больных метастатическим РПЖ, а биохимический ответ (снижение уровня ПСА) как показатель эффективности проводимого лечения достигает 95% [48]. К сожалению, практически у всех пациентов с течением времени развивается резистентность к проводимой гормональной терапии, несмотря на ее высокую эффективность в начале лечения. Ни один из многочисленных антиандрогенных препаратов, появившихся с 1941 года, не превзошел результаты хирургической кастрации; показатели безрецидивной и общей выживаемости больных РПЖ остаются неизменными в течение нескольких десятилетий (12-24 и 24-36 месяцев соответственно) [22].

### Этиология и патогенез

Единственным известным этиологическим фактором гормонорезистентности является гормональная терапия.

Для понимания механизмов развития гормонорезистентности важным является определение первичного или вторичного ее характера. Четких критериев разделения первично- и вторичнорезистентных форм опухоли на сегодняшний день нет, а существующие различия базируются только на сугубо клинических признаках. К первичным формам относят новообразования, которые либо изначально не реагируют на гормональное лечение либо, если прогрессирование развивается в

течение нескольких месяцев после первичного ответа. Вторичная гормонорезистентность развивается как следствие длительной (успешной на начальных этапах) гормонотерапии. Отсутствие достоверных признаков первичной и вторичной форм затрудняет выбор адекватной терапии для каждого пациента.

Доказано, что первичный или вторичный характер гормонорезистентности опухоли напрямую зависит от типа образующих ее клеток. Клеточный состав нормальной ткани предстательной железы весьма разнообразен и содержит следующие элементы:

1. Секреторные клетки – доминантный клеточный тип, их дифференцировка и функционирование андроген-зависимы, секретируют все простатические протеины. При молекулярных исследованиях экспрессируют андроген рецепторы (АР), ПСА, мембранный ПСА, NKX3,1, цитокератины 8 и 18, CD 57. Из секреторных клеток развивается типичная ацинарная аденокарцинома ПЖ. [14].

2. Базальные клетки – второй по объему клон клеток. Они экспрессируют высокомолекулярный цитокератин 34BE12, а также цитокератины 5 и 4, CD 44, возможна слабо выраженная экспрессия АР, не секретируют простатические протеины (ПСА и кислую фосфатазу). Являются источником базально-клеточной карциномы, характеризующейся плохим прогнозом. Гормональная терапия неэффективна. Рекомендуемые методы лечения отсутствуют в виду малого количества наблюдений [6].

3. Нейроэндокринные клетки – незначительно представлены в нормальной ткани, способны осуществлять паракринную регуляцию секреторных клеток. Экспрессируют хромогранин А, нейронспецифическую энолазу, серотонин и другие нейропептиды. Малигнизируясь, эти клетки могут формировать три типа злокачественной нейроэндокринной дифференцировки (НЭД) [5].

4. Тубулярные клетки – составляют периферическую часть выводных или периуретральных протоков. Дают начало тубулярной аденокарциноме, которая впервые описана Melicow M.M. и Pachter M.R. в 1967 году. Встречается в 0,2-0,8%. Опухоль в 100% экспрессирует ПСА, кислую фосфатазу и АР, а экспрессия эстроген-рецепторов и типичных для базальных клеток цитокератинов отсутствует. Новообразования из тубулярных клеток развиваются у мужчин старше 65 лет, характеризуются преобладанием симптомов обструктивного мочеиспускания и макрогематурией. Сывороточный уровень ПСА может быть нормальным или повышенным. При уретроцистоскопии визуализируются грубые папиллярные разрастания в простатическом отделе уретры выше семенного бугорка. Мнения о прогнозе противоречивы. Опухоль отвечает на типичную терапию для ацинарной аденокарциномы [15].

5. Клетки уротелия – выстилают проксимальную уретру и концевые участки выводных протоков ПЖ. Являются источником уротелиального рака простаты, встречающегося в 0,7-2,8%. Опухоль развивается в проксимальном отделе уретры, обуславливая симптомы обструктивного мочеиспускания и макрогематурию. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки негатив-

ны для ПСА, кислой фосфатазы, АР и эстроген-рецепторов, позитивны для маркеров уротелиального эпителия. Прогноз при наличии стромальной инвазии плохой, 5-летняя общая выживаемость не превышает 45%. Эта опухоль не чувствительна к гормональной терапии. Если отсутствует местное и системное распространение, хороший эффект может быть достигнут в результате радикальной цистпростатэктомии [31].

6. Стромальные клетки – фибробласты, гладкомышечные клетки.

Основную массу первично-гормонорезистентных опухолей формируют «редкие карциномы» ПЖ, которые суммарно составляют 4-5% от всех ее новообразований. Это как раз то количество опухолей, которое не реагирует на первичную гормональную терапию. Их формируют клетки, входящие в состав ПЖ, но имеющие иное эмбриогенетическое происхождение. Поэтому андроген-зависимые сигнальные пути не оказывают влияния на их пролиферацию и дифференцировку. В силу не известных на сегодняшний день причин эти опухоли почти всегда диагностируются в поздних стадиях и имеют низкодифференцированный характер. Поэтому их дифференциальная диагностика с низкодифференцированными формами рака из секреторных клеток предстательной железы крайне затруднена; при обычном гистологическом исследовании опухоли могут имитировать друг друга. Развитие и активное использование современных методов иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований опухолевой ткани вселяют надежду на более точное определение гистотипа новообразования и его индивидуального молекулярного фенотипа, что в будущем может стать основополагающим в выборе эффективной таргетной терапии.

Из секреторных и тубулярных клеток развивается гормоночувствительная аденокарцинома ПЖ, демонстрирующая в абсолютном большинстве случаев позднее развитие вторичной гормонорезистентности. Это объясняется тем, что более 90% таких опухолей экспрессируют АР, который является основной мишенью гормональной терапии. Изменение функциональной активности андроген-рецептора является главной патогенетической причиной развития вторичной гормонорезистентности.

АР относится к семейству ядерных транскрипционных факторов, которое также включает в себя рецепторы ретиноидных и тиреоидных гормонов, рецептор для витамина D<sub>3</sub> и так называемые, рецепторы-«сироты», т.е. рецепторы с неизвестными лигандами [4]. Все члены семейства имеют уникальную общую структуру, которая позволяет за счет специфического связывания лиганда (для АР это дигидротестостерон — ДГТ) начать трансформацию рецептора в транскрипционный фактор (для АР это формирование комплекса из двух лигандсвязанных фосфорилированных молекул АР с одновременным отщеплением белка теплового шока). Полученный транскрипционный фактор транслоцируется в ядро, где связывается со специфичным участком ДНК, что активирует гены, активность которых регулируется данным рецептором (для АР

наиболее ярким представителем является ген ПСА [4]. Этот механизм запускает синтез белка и в конечном итоге определяет судьбу клетки. Ген AP локализуется на длинном плече X-хромосомы в области Xq11-12. Кодированный им белок состоит из N-концевого трансактивационного домена, ДНК-связывающего домена с двумя цинковыми «пальцами», шарнирной области и лиганд-связывающего домена на карбоксильном конце. В его структуре идентифицированы два региона с функцией активации трансформации AP в транскрипционный фактор AF-1 и AF-2. Последний располагается в лиганд-связывающем домене и активируется ДГТ. AF-1 локализован в N-концевом домене. Он позволяет стимулировать трансактивацию даже в отсутствие андрогенов, обеспечивая лиганд-независимый путь активации [8]. В гормонорезистентных клетках этот процесс может протекать даже в присутствии антиандрогенов. Андрогенная блокада или антиандрогенная терапия блокируют транскрипционную активность AP путем снижения уровня тестостерона крови или инактивацией лиганд-связывающего домена, однако при развитии ГРПЖ пролиферация опухолевых клеток возобновляется, несмотря на сохранение этих условий. Поэтому первоначально считалось, что развитие гормонорезистентности связано с потерей клетками самих AP или их функции с заменой андрогензависимой транскрипционной активности на альтернативные механизмы. Но современные молекулярные исследования продемонстрировали, что экспрессия AP сохраняется на всех стадиях развития первоначальной опухоли ПЖ, имеет место более чем в 80% ее гормонорезистентных форм [32], а также в метастазах [24]. Z. Culig и соавт. (1999) продемонстрировали, что в клетках первичной линии LNCaP экспрессия AP была в 4 раза, а их базальная транскрипционная активность в 30 раз ниже, чем в выращенных из них гормонорезистентных клетках линии LNCaP-abl. Таким образом, пролиферация опухолевых клеток в ГРПЖ в основном зависит от реактивации AP. Этот процесс может быть реализован различными путями:

#### *Гиперэкспрессия AP.*

Несмотря на кастрацию, сохранение андрогенов крови за счет их синтеза надпочечниками (около 5% от исходного) позволяет поддерживать уровень ДГТ в ткани предстательной железы в пределах более 40% от исходного [36]. Это связано с тем, что андрогены надпочечников в 10 раз активнее трансформируются в ДГТ, чем тестостерон. Наличие естественного активирующего лиганда позволяет сохранять пролиферацию клеток РПЖ за счет повышения концентрации AP. Гиперэкспрессия AP в большинстве исследований коррелирует с амплификацией его гена. Последняя крайне редко определяется в первичных случаях РПЖ до лечения, тогда как после начала гормональной терапии она фиксируется у 30% больных [17].

#### *Мутации AP.*

Мутации AP в первичных нелеченных случаях РПЖ или леченных только хирургической кастрацией встречаются

крайне редко (0-4%). Тогда как при развитии гормонорезистентности мутации выявляются в 50% случаев [12]. Определено около 70 мутаций AP в образцах ткани РПЖ. Большинство из них представлено точечными заменами отдельных аминокислотных остатков, которые чаще всего локализуются в лиганд-зависимом домене [11]. Подобные замены нарушают специфичность взаимодействия с андрогенами, давая возможность беспорядочной активации различными стероидами и антиандрогенами (эстрадиол, прогестерон, глюкокортикоиды, андрогены надпочечника, стероидные и нестероидные антиандрогены). Так, для активации глюкокортикоидами характерно сочетание мутаций T877A и L701H. Мутация H874Y позволяет активировать AP комбинацией флутамида и дигидроэпиандротестостерона [55]. Мутации AP обуславливают инверсию блокирующего эффекта антиандрогенов в стимулирующий. Интересен факт, что комбинированная гормональная терапия (максимальная андрогенная блокада) чаще вызывает мутации AP в сравнении с кастрацией. Так, в работе М.Е. Taplin и соавт. (1999) мутации выявлены в 6% при монотерапии и в 31% при максимальной блокаде с флутамидом [56]. Похожие данные были получены и в исследовании К. Наарала и соавторов (2001), мутации при комбинированной терапии с бикалутамидом выявлены в 36% [20].

#### *Независимая от лигандов активация AP.*

В отсутствие андрогенов ростовые факторы (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста), Her-2/неу, IL-6 и витамин D могут активировать основные патогенетические пути, регулирующие процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Выделяют два молекулярных патогенетических каскада: митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и фосфоиназитол 3-киназы ((PI3K)-Akt), которые способны активировать AP. Результатом химических превращений в рамках указанных каскадов являются активные молекулы, которые в отсутствие андрогенов вызывают фосфорилирование AP и, тем самым, запускают его трансформацию в транскрипционный фактор.

#### *Регуляция активности AP Ко-активаторами и Ко-репрессорами.*

Ко-факторы это большая группа разнообразных молекул, способных соединяться со специфичными для них участками AP, не меняя при этом его структуры. Они выступают в роли катализатора или ингибитора процесса транскрипции. Дисбаланс экспрессии ко-факторов на фоне андрогенной абляции может содействовать прогрессированию опухоли.

Рост уровня ПСА при ГРПЖ может являться показателем сохранения активности андроген-зависимого сигнального пути, так как ПСА вырабатывается только в ответ на связывание андрогенов с рецепторами. Поэтому ПСА может быть суррогатным маркером оценки возможной эффективности новых методов лечения, направленных на блокирование альтернативных путей активации AP [60].

Один из самостоятельных патогенетических механизмов развития гормонорезистентности, который не связан с изменениями активации транскрипционной функции AP, может быть объяснен исходя из *теории опухолевых стволовых клеток*.

В 50-60 годах XX века появилась гипотеза о существовании немногочисленной популяции раковых стволовых клеток, запускающих онкологический процесс. Фундаментом для этих идей послужило открытие Nowell P.C. и Hungerford D.A. в 1960 году генетической альтерации, названной «Philadelphia chromosome», которая выявляется у большинства больных хроническим миелолейкозом [39] и представляет собой транслокацию между длинными плечами 9 и 22 хромосом [t(9;22)(q34;q11)]. Дальнейшие исследования в этом направлении позволили доказать клональный характер миелолейкоза и сформулировать основные положения теории опухолевых стволовых клеток.

Возможность наличия подобных клеток в предстательной железе была продемонстрирована в работах John Isaacs с соавторами (1985), которые наблюдали в условиях андрогенной абляции атрофию предстательной железы вследствие развития апоптоза высокодифференцированных клеток ее эпителия; при возобновлении действия андрогенов железистая структура и функция секреции восстанавливались. Сменяющие друг друга инволюция и регенерация были подтверждены во многих повторяющихся циклах. Эти исследования доказали, что популяция стволовых клеток с выраженной устойчивостью к внешним воздействиям, а также с высоким потенциалом к самовосстановлению и дифференцировке является важной частью ткани предстательной железы [30]. Исключительная выживаемость базальных клеток в условиях андрогенной абляции, отмеченная в указанных работах, позволила считать базальные клетки основным кандидатом на роль стволовых. В дальнейшем правильность такого предположения была подтверждена молекулярными и культуральными исследованиями. Базальные клетки ПЖ экспрессируют большинство маркеров, характерных для уже идентифицированных стволовых клеток: CD133<sup>+</sup>α<sub>2</sub>β<sub>1</sub><sup>hi</sup>, Sca-1<sup>+</sup>, BCL-2<sup>+</sup>, CD49f<sup>+</sup> (integrin α<sub>6</sub>), CD44<sup>+</sup> [30]. Клетки, экспрессирующие эти маркеры, имеют высокую регенеративную активность и способны *in vivo* развиваться в дуктальные структуры с тремя видами типичных клеток простатических желез. Комбинируя различные маркеры, ученые создают высокоспецифичные «панели», которые в будущем смогут точно определять фенотип стволовых клеток опухоли, что, возможно, позволит выбирать «суперселективную таргетную терапию».

Остается спорной гипотеза участия стволовых клеток в формировании гормонорезистентности. Большинство авторов придерживается идеи отсутствия экспрессии AP в базальных клетках предстательной железы. Поэтому, выживая в условиях андрогенной абляции и имея иные механизмы активации пролиферации и дифференцировки, базальные клетки способны формировать новые, **не чувствительные к гормональной терапии**, клоны. Однако это противоречит всему сказанному выше об AP при гор-

монрезистентности; наличие более чем в 80% ГРПЖ экспрессии AP и их гиперэкспрессии в 35% демонстрирует необходимость присутствия AP в стволовых опухолевых клетках. Это находит подтверждение в современных работах, где экспрессия AP оценивается не во всех базальных клетках, а только в тех клонах, которые экспрессируют специфичные маркеры стволовых клеток. Так, при исследовании клеточной линии человеческого рака предстательной железы LNCaP с фенотипом CD44<sup>+</sup>/24- была продемонстрирована экспрессия белка AP [46]. Возможно, далеко не все базальные клетки могут быть стволовыми.

#### *Нейроэндокринная дифференцировка опухоли.*

Нейроэндокринная дифференцировка (НЭД) РПЖ позволяет объяснить еще один из возможных механизмов развития гормонорезистентности. Нейроэндокринные клетки (НЭК) за счет своей секреторной активности могут осуществлять паракринную стимуляцию опухолевого процесса. Они целенаправленно выделяют многие регуляторные пептиды: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α), Bcl-2, бомбезин, серотонин, интерлейкин-6 и другие нейропептиды. Экспрессия рецепторов этих молекул найдена в ацинарных клетках опухоли [5]. Данные факторы обеспечивают, как минимум, три патогенетических пути гормонорезистентности РПЖ:

1. За счет секреторных пептидов НЭК осуществляется стимуляция транскрипционной активности AP перечисленными выше андроген-независимыми путями [28].

2. Блокирование апоптоза как следствие секреции Bcl-2, уровень которого коррелирует с выраженностью нейроэндокринной дифференцировки [44]. Антиапоптотической активностью также обладают бомбезин и кальцитонин [43].

3. НЭК способны активировать процессы ангиогенеза, так как являются основными продуцентами VEGF [13]. Количество НЭК продемонстрировало прогностическую значимость для оценки плотности неоваскуляризации [19]. Также была продемонстрирована корреляция между экспрессией VEGF и микрососудистой плотностью, степенью дифференцировки, стадией заболевания и развитием гормонорезистентности [9].

НЭК, экспрессирующие специфические маркеры (хромогранин А, нейрон-специфическую энолазу, серотонин и другие нейропептиды), встречаются как в нормальной ткани ПЖ, так и на всех стадиях рака [37]. Гипотетически они присутствуют в ткани РПЖ всегда, однако практически их идентификация затруднена и может быть осуществлена либо при иммуногистохимическом исследовании (хромогранин А, серотонин и другие нейропептиды), либо при электронной микроскопии. Частота выявления НЭК зависит от количества полученного для исследования материала, качества его обработки, полноты диагностической иммуногистохимической панели [5].

На сегодняшний день выделяют три гистологических типа нейроэндокринной дифференцировки РПЖ:

1. *Фокальная нейроэндокринная дифференцировка аденокарциномы простаты.*

НЭД в первичной ацинарной аденокарциноме представлена редкими одиночными НЭК, располагающимися в слое базальных клеток железистых структур, но в 5-10% случаев она может быть представлена мультифокальными колониями. Прогностическое значение подобного фокального усиления НЭД гормоночувствительного РПЖ остается противоречивым. Одни авторы демонстрируют достоверную негативную значимость нейроэндокринной дифференцировки [62], другие не подтверждают этих данных [10]. Однако все единодушны в том, что усиление фокальной НЭД приобретает независимую негативную прогностическую значимость при прогрессировании РПЖ и особенно при развитии гормонорезистентности [5]. Это подтверждается и при оценке уровня нейропептидов крови (хромогранина А и нейрон-специфической энтолазы) [7], а также при оценке уровня экспрессии их генов в НЭК [50]. Таким образом, при гормонотерапии определение уровня хромогранина А, бомбезина и нейрон-специфической энтолазы может быть полезным в диагностике гормонорезистентности, особенно при низких уровнях ПСА [7].

### 2. Карциноидная опухоль.

Это крайне редко встречающийся вариант опухоли предстательной железы. Имеет строение типичного карциноида легких, экспрессирует хромогранин А и синаптофизин, не продуцирует ПСА. Может протекать на фоне ацинарной аденокарциномы [18]. Прогноз не ясен вследствие единичных сообщений по данной проблеме.

### 3. Мелкоклеточная карцинома.

Встречается в 1% случаев РПЖ. Имеет агрессивное течение, чаще выявляется в поздних стадиях с висцеральным метастазированием. Может сопровождаться паранеопластическим синдромом. Чаще развивается после гормональной терапии ацинарной аденокарциномы [53]. В самой большой серии (95 случаев), опубликованной Wang W. и Epstein J.I. (2008), среднее время от диагностики первичной ацинарной аденокарциномы до развития мелкоклеточной карциномы составило 25 месяцев (от 1 до 300 месяцев) [61]. Эта форма НЭД РПЖ требует дифференциальной диагностики с низкодифференцированной ацинарной аденокарциномой (Глисон 5), так как часто протекает на ее фоне. В большинстве случаев может помочь иммуногистохимическое исследование – маркеры нейроэндокринных клеток мелкоклеточной карциномы будут позитивны. Маркеры секреторных клеток - АР и ПСА должны быть негативны. Однако в силу разных обстоятельств подобная панель может полностью не совпадать или соответствовать только частично. Поэтому на сегодняшний день ведущим для диагноза остается морфологическая картина [61].

Прогноз течения мелкоклеточной карциномы ПЖ плохой, выживаемость этих больных не превышает 1 года. Гормональная терапия неэффективна. Некоторые работы демонстрируют ответ на системную химиотерапию, однако эффекты кратковременны [23].

Подводя итог, можно констатировать, что ГРРПЖ чрезвычайно разнородная опухоль как по гистотипу и механизмам формирования, так и по клиническим проявлениям.

## Определение

К сожалению, на сегодняшний день в силу гетерогенности ГРРПЖ универсального определения этой формы заболевания нет. Некоторые авторы считают, что с клинической точки зрения ГРРПЖ не имеет строгих признаков. Однако с появлением схем химиотерапии, основанных на доцетакселе, и с учетом перспектив таргетной терапии очевидна необходимость точного определения критериев данного состояния как для правильного выбора тактики лечения, так и для планирования научных исследований.

В качестве названия данной формы РПЖ наиболее часто используют три термина: андроген-независимый, гормонорезистентный и гормонорезистентный РПЖ. Сегодня два последних названия имеют одинаковое значение, отличаясь от первого невосприимчивостью к гормонотерапии второй линии.

Ученые, которые в разное время публиковали определение ГРРПЖ, единодушны в том, что главным условием является - прогрессирование опухолевого процесса при минимальном уровне тестостерона, достигнутом на фоне гормональной терапии. Критерии прогрессирования были сформулированы в 1999 году на посвященной выработке консенсуса по проблеме ГРРПЖ конференции с участием 26 ведущих исследователей в этой области.

*Уровень тестостерона:* Минимальный уровень тестостерона, который необходим для индукции апоптоза, неизвестен, но согласно общепринятой гипотезе он должен быть настолько низким, насколько это возможно. Этой гипотезе соответствует уровень андрогенов, достигаемый при хирургической кастрации. В 1980 году Американским управлением по пищевым продуктам и лекарственным препаратам на основании ряда исследований установлено, что кастрационный уровень тестостерона не должен превышать 0,5 нг/мл; это значение используется до настоящего времени [58]. Однако в девяностых годах с появлением более точных методов измерения уровня тестостерона крови доказано, что хирургическая кастрация позволяет поддерживать его ниже 0,2 нг/мл. Важность этих цифр становится понятной при сравнении эффективности супрессии андрогенов в результате хирургической и медикаментозной кастрации. У 1-12,5% больных, получавших аналоги рилизинг-гормонов, уровень тестостерона оставался выше 0,5 нг/мл, а в 13-40% – выше 0,2 нг/мл [40,58]. Приблизительно у 10% пациентов, получающих аналоги рилизинг-гормонов, после повторных инъекций развивается синдром «мини вспышки» - повышение уровня тестостерона выше 0,5 нг/мл в первые 12 часов после повторного введения [63]. От 2 до 24% больных сталкиваются с резким увеличением уровня андрогенов при длительной гормональной терапии [34]. Эти данные демонстрируют, что по уровню супрессии и конт-

роля тестостерона медикаментозная кастрация уступает хирургической. Поэтому все пациенты в процессе медикаментозной кастрации должны подвергаться регулярному контролю уровня тестостерона (менее 0,5 нг/мл), а исследование его значений у больных после хирургической кастрации не является обязательным. Пациентам, у которых не удается добиться стойкого кастрационного уровня тестостерона при использовании агонистов рилизинг-гормонов, должна быть выполнена двусторонняя орхиэктомия.

**Прогрессирование измеримых очагов:** Висцеральные поражения при РПЖ встречаются редко, их частота не превышает 10%. Поражение нерезионарных лимфатических узлов выявляется несколько чаще и составляет около 20%. Увеличение в размерах этих очагов или возникновение новых является абсолютным критерием прогрессирования.

**Прогрессирование по данным остеосцинтиграфии:** Большинство исследователей полагают, что отрицательная динамика на остеосцинтиграммах (появление новых очагов, увеличение размеров старых и усиление градиента накопления) достоверно свидетельствует о прогрессировании РПЖ даже при незначительных изменениях уровня ПСА. Однако феномен «ухудшения» костных сканов (flare phenomenon on radionuclide bone scan) в начале гормональной или химиотерапии на фоне лабораторного и клинического улучшения, а также инертность костных изменений делают этот критерий трудным для интерпретации.

**ПСА прогрессия:** Почти 95% пациентов с распространенными формами РПЖ имеют повышение уровня ПСА. Рост его уровня часто предшествует появлению признаков прогрессирования костных и/или мягкотканых поражений. Это позволяет использовать данный маркер как суррогатный критерий прогрессирования РПЖ. Однако убедительных доказательств правомерности такой практики, подтвержденных данными рандомизированных исследований, на сегодняшний день нет.

**Реализация синдрома отмены:** В 1993 году Kelly W.K. и Scher H.I. впервые описали клиническое улучшение и/или снижение уровня ПСА после отмены антиандрогенов у 30% пациентов с прогрессированием РПЖ [29]. На молекулярном уровне механизм развития синдрома отмены обусловлен мутациями в андроген-рецепторе, которые могут обращать ингибирующий эффект антиандрогенов в стимулирующий [56]. В абсолютном большинстве исследований отмена флутамида приводила более чем к 50% снижению уровня ПСА. Однако средняя продолжительность ответа составляла только 4 месяца [51]. Этот эффект характерен не только для флутамида, но и для других нестероидных и стероидных антиандрогенов: бикалутамида, ципротерона ацетата, нилутамида, хлормадидола-ацетата, мегестрола-ацетата [26, 45]. Время до первой оценки эффективности данного лечебного подхода зависит от периода полужизни применяемых антиандрогенов. Для флутамида интервал составляет 4 недели, а для бикалутамида – 6 недель. Таким образом, у всех пациен-

тов ГРПЖ без прогрессирования клинических симптомов перед следующими линиями терапии должен быть реализован синдром отмены.

В 2007 году Европейская ассоциация урологов, объединив перечисленные выше принципы, рекомендовала следующее определение ГРПЖ:

1. стойкий кастрационный уровень тестостерона крови (<0,2-0,5 нг/мл), на фоне первой линии гормональной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады

2. рост уровня ПСА в 3-х последовательных анализах с интервалом в 2 недели, причем суммарный прирост должен быть более 50% от регистрируемого ранее максимально низкого уровня и/или признаки клинического прогрессирования (отрицательная динамика костных или мягкотканых поражений)

3. синдром «отмены антиандрогенов» (отмена приема антиандрогенов в течение 4 недель) или неэффективность одного из вариантов второй линии гормонотерапии.

## Классификация

Для описания распространения опухолевого процесса используется классификация TNM (6-е издание, 2002) с указанием факта гормонорезистентности и ее первичного или вторичного характера.

По чувствительности к гормонотерапии второй линии выделяют:

1. андроген-независимый РПЖ
2. гормонорефрактерный или гормонорезистентный РПЖ.

## Клиническая картина

Клиническая картина не отличается от таковой при гормоночувствительном РПЖ, кроме бесконтрольного прогрессирования проявлений как первичной опухоли, так и метастатического процесса. Критерии прогрессирования и перечень необходимых методов обследования описаны выше.

## Лечение

**Первым** весьма спорным вопросом после констатации гормонорезистентности является необходимость продолжения медикаментозной супрессии тестостерона. В пользу сохранения его кастрационного уровня свидетельствуют работы Fowler J.E. и Whitmore W.F., которые в 1982 году продемонстрировали быстрое клиническое прогрессирование у 87% больных ГРПЖ при лечении экзогенным тестостероном на фоне химиотерапии. Аналогичные результаты были получены Manni A. и соавторами в 1988 году [33]. Клиническую эффективность сохранения низкого уровня тестостерона при ГРПЖ в 1993 году продемонстрировали Taylor C.D. и соавторы. В представленном ими ретроспективном анализе материалов 341 больного ГРПЖ продолженная медикаментозная кастрация была независимым прогностическим фактором выживаемости. В противоположность этим результатам ретроспективное исследование Southwest Oncology Group не продемонстрировало преимуществ такой тактики

лечения. В многочисленных более поздних исследованиях средняя продолжительность жизни больных ГРРПЖ независимо от особенностей методики терапии не превышала 6 месяцев. Таким образом, учитывая отсутствие данных проспективных рандомизированных исследований об эффективности сохранения медикаментозной кастрации, целесообразность ее при лечении больных ГРРПЖ в настоящее время представляется сомнительной. Однако сохранение супрессии андрогенов необходимо в рамках клинических исследований для адекватного сопоставления пациентов с хирургической и медикаментозной кастрацией.

**Второй вопрос**, встающий перед лечащим врачом – это вопрос о том, кого и когда лечить. Выбор тактики лечения больных ГРРПЖ должен основываться не только на ожидаемой эффективности той или иной схемы лечения, но и на прогнозе течения заболевания. Быстрое прогрессирование с бурным развитием симптоматики требует максимально активного терапевтического подхода, тогда как при более спокойном течении болезни возможна тактика наблюдения. Это обусловлено тем, что ГРРПЖ остается хроническим заболеванием с относительно продолжительным временем жизни (15-19 месяцев), а также весьма скромными успехами современной химиотерапии (удлинение медианы выживаемости на 2,5 месяца) [42]. Поэтому основной задачей остается обеспечение высокого качества жизни таких пациентов, которая решается посредством сочетания противоопухолевой терапии и активного симптоматического лечения.

Самым простым вариантом определения тактики лечения является выделение четырех клинических групп ГРРПЖ:

1. Без субъективных симптомов прогрессирования и без признаков метастатического поражения (диагноз устанавливается только на основании динамики ПСА).
2. С наличием жалоб, но без признаков метастатического поражения.
3. Без субъективных симптомов прогрессирования, но с признаками метастатического поражения.
4. С наличием жалоб и с признаками метастатического поражения.

Принадлежность к той или иной клинической группе играет решающую роль при выборе терапевтической схемы.

Для более точного прогнозирования медианы выживаемости больных ГРРПЖ может быть использована прогностическая модель, предложенная Halabi S. и соавторами (2003) [21]. Для ее создания использовали материалы 6 крупных исследований, в которых суммарно было включено 1100 пациентов. В модель вошли 7 прогностически значимых признаков: уровень лактатдегидрогеназы, ПСА, уровень щелочной фосфатазы, сумма Глисона, статус по шкале ECOG, уровень гемоглобина, наличие висцеральных поражений. Модель предполагает распределение больных ГРРПЖ на 4 группы, имеющие значимо различающиеся показатели медианы выживаемости: 7,5 (95% CI, 6,2 - 10,9), 13,4 (95% CI, 9,7 - 26,3), 18,9 (95% CI, 16,2 - 26,3), и 27,2 (95% CI, 21,9 - 42,8) месяцев.

Удобным и простым маркером агрессивности процесса может служить время удвоения ПСА. Этот признак имеет большое значение для определения прогноза и выбора тактики. В ретроспективном анализе Shulman M. и Benaïm E. (2004) показали, что при медленном росте ПСА – время удвоения больше 10 месяцев – медиана рак-специфической выживаемости составила 89,1 месяца (95% CI 69,0–109,2 месяца) [49]. Таким образом, для этих пациентов может быть выбран более консервативный вариант второй линии гормонотерапии. В анализе материалов 201 больного ГРРПЖ без метастазов пороговый уровень ПСА больше 10 нг/мл и скорость прироста ПСА были независимыми прогностическими факторами общей выживаемости и вероятности развития костных метастазов; метастазы в течение 2 лет были выявлены у 33% исследованных пациентов [52].

**Третьим вопросом** становится выбор лекарственной схемы для продолжения лечения. В этом лечащий врач должен руководствоваться ожидаемой эффективностью и риском возможных побочных эффектов выбранной терапии.

## Вторая линия гормональной терапии

### 1. Замена антиандрогенов:

Возможно, различия химической формулы обуславливают различия биологической активности антиандрогенов, что, в свою очередь, объясняет клиническую эффективность их взаимной замены у пациентов с прогрессированием на фоне первой линии гормонотерапии. Аффинность бикалутамида к AR оказалась в 2-4 раза выше, чем у флутамида и в 2 раза выше, чем у нилутамида. Бикалутамид проявлял большую активность в подавлении роста простаты и семенных пузырьков у самцов крыс. Исследования молекулярных механизмов действия антиандрогенов при развитии гормонорезистентности также демонстрируют, что бикалутамид более эффективен, чем флутамид и нилутамид. Z. Culig и соавторы (1999) показали, что в гормонорезистентной клеточной (LNCaP-abi) линии РПЖ, характеризующейся гиперчувствительным пролиферативным ответом на активацию антиандрогенами вследствие мутаций AR, флутамид в 2,4-4 раза активнее стимулирует их транскрипционную функцию, чем в гормоночувствительной (LNCaP) линии. Активность бикалутамида увеличивалась только в 2-2,5 раза, что подтверждает менее выраженную инверсию его блокирующей функции. По всей видимости, это связано с необходимостью разных точечных мутаций AR для различных антиандрогенов. Способность нестероидных антиандрогенов взаимодействовать с ко-факторами AR также различна. Бикалутамид активирует ко-супрессор ядерного AR NCoR и ингибирует ко-активатор SRC-1, приводя к подавлению сигналов клеточного роста. У флутамида подобный эффект выражен значительно меньше [25]. Результаты этих молекулярных исследований находят подтверждение в клинике. Замена флутамида в стандартной дозировке на бикалутамид в дозе 50 мг ассоциирована с биохимическим ответом в 38-42%. Противоположная замена бикалу-

тамида 50 мг на флутамид также продемонстрировала эффективность. У 9 из 13 (69,2%) пациентов было зафиксировано снижение ПСА, а его снижение более чем на 50% – у 5 (38,5%) из них. Средняя продолжительность ПСА ответа составила 11 месяцев (5-20 месяцев) [35]. Похожие данные были получены при замене первой линии гормонотерапии бикалутамидом и флутамидом на нилутамид; снижение ПСА отмечено у 18 из 28 больных (64%), а снижение более 50% – у 8 (29%) со средним сохранением эффекта в течение 3 месяцев (3-21 месяца).

В большинстве исследований бикалутамида в качестве второй линии гормональной терапии используется доза 150 мг и более, что обусловлено дозозависимым эффектом его действия. Так, в исследовании SWOG 9235, включавшем 52 больных ГРПЖ, снижение уровня ПСА на 50% и более было зарегистрировано у 20% больных, получавших бикалутамид в дозе 150 мг в качестве второй линии терапии. У 37% отмечено снижение интенсивности болевого синдрома. Несмотря на отсутствие полных или частичных ремиссий, у 1/4 больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса с медианой выживаемости 15 месяцев. Похожие результаты были получены С.А. Калининым (2005) [2]. Увеличение дозировки до 200 мг/сутки позволило увеличить частоту биохимических ответов до 33% (5/15) (снижение ПСА более 80% от исходного). Медиана времени до прогрессирования составила 6 месяцев [47].

Таким образом, резистентность к антиандрогенам не является истинно перекрестной, что подтверждается как клиническими, так и молекулярными исследованиями. Поэтому тактика замены антиандрогенов после реализации синдрома отмены является целесообразной, особенно у пациентов без клинических проявлений и имеющих хороший прогноз.

## 2. Эстрогены

Эти препараты до настоящего времени вызывают ностальгические воспоминания онкоурологов прошлых лет. В 1941 году Huggins С. и Hodges С. впервые показали их эффективность у больных РПЖ [27]. С этого момента эстрогены активно использовались не менее 40 лет, демонстрируя 80-85% объективных ответов. Вызываемые ими лечебные эффекты в большинстве случаев развиваются в ближайшие сроки после начала применения и лишены «синдрома вспышки». Благодаря этому эстрогены остаются незаменимыми у пациентов с выраженным распространением процесса, когда необходимо быстро добиться результатов с целью купирования тяжелых осложнений РПЖ. В 1967 году исследовательская группа VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group) продемонстрировала высокий уровень кардиоваскулярной токсичности (35%) и тромбоэмболических осложнений (15%), связанных с пероральным применением диэтилстильбэстрола [59]. Полученные результаты и появление новых препаратов для гормональной терапии (аналогов рилизинг-гормонов и антиандрогенов) с меньшей токсичностью окончательно дискредитировали ис-

пользование эстрогенов при РПЖ. Указанные токсические эффекты пероральных эстрогенов связывают с их трансформацией в печени. Использование внутримышечных или трансдермальных лекарственных форм эстрогенов изменяет их метаболизм, исключая превращения в печени, что позволяет значительно уменьшить число тромбоэмболических осложнений и при длительном приеме достичь инверсии начального кардиотоксического эффекта на кардиопротективный. По всей видимости, это осуществляется за счет купирования эффектов андропазузы: приливы, потливость, астения, увеличение веса, метаболические нарушения. Эстрогены также позволяют значительно снизить число остеопоротических переломов [38]. Современные молекулярные исследования продемонстрировали возможности эстрогенов не только вызывать супрессию андрогенов, но и путем воздействия на оба типа эстрогенорецепторов ( $\alpha$  и  $\beta$ ) оказывать прямое регулирующее влияние на процессы пролиферации и апоптоза клеток ПЖ [4]. Таким образом, осуществляя альтернативную андроген-сигнальному пути регуляцию, эстрогены и антиэстрогены могут влиять как на предотвращение развития ГРПЖ, так и на преодоление развившейся гормонорезистентности. По данным клинических исследований, эстрогены демонстрируют объективный ответ у пациентов с андроген-резистентным РПЖ в 26 - 66% [41].

В силу разных причин в России на сегодняшний день единственным доступным лекарственным препаратом из группы эстрогенов остался 2% масляный раствор синэстрола (гексэстрола) для внутримышечного введения. При ГРПЖ он может использоваться в дозе 40-80 мг один раз в сутки.

## 3. Блокаторы выработки андрогенов надпочечников.

Антиандрогенное действие **кетоконазола** реализуется за счет блокады ферментов цитохрома P450, нарушающей синтез стероидных гормонов как в яичках, так и в надпочечниках. Кетоконазол в качестве второй линии гормонотерапии позволяет добиться снижения уровня ПСА в 27-63% наблюдений при медиане длительности эффекта 3,5 месяца [41]. Стартовая суточная доза препарата составляет 200 мг; при отсутствии эффекта доза может быть повышена до 400 мг в сутки. При высокодозной терапии кетоконазолом (1200 мг в сутки) необходимо проведение заместительной терапии гидрокортизоном в суточной дозе 30 мг. Следует учитывать, что абсорбция кетоконазола происходит в кислой среде, поэтому при гипоацидных состояниях рекомендуется дополнительное назначение пероральных форм витамина С или кислое питье. Наиболее распространенными побочными эффектами являются выраженная печеночная и почечная токсичность, тошнота, сухость кожи.

**Аминоглютетемид** блокирует синтез андрогенов в организме за счет нарушения конверсии холестерина в прегненолон. Общая частота объективных ответов на данный препарат при гормонорефрактерном раке простаты составляет 9%, стабилизация достигается в 23% случаев [41].



В нескольких сериях наблюдений зарегистрировано снижение уровня ПСА у 15–20% больных гормонорефрактерными опухолями простаты, получавших **кортикостероиды** [41].

#### 4. Эстрамустина фосфат.

Одним из эффективных препаратов для лечения ГРПЖ, обладающих как цитостатическим, так и гормональным механизмом действия, является эстрамустина фосфат. Препарат представляет собой химическое соединение эстрадиола и азотистого иприта, которое в организме больного биотрансформируется в 2 активных метаболита – эстрамустин и эстромустин. Обе субстанции ингибируют образование микротрубочек в метафазе и вызывают их разрушение в интерфазе, оказывая тем самым антимитотическое действие [54]. Подвергаясь дальнейшей биотрансформации, эстрамустин и эстромустин метаболизируются в эстрон и эстрадиол, механизм действия которых сопоставим с эффектами обычной эстрогенной гормонотерапии.

Впервые в клинической практике эстрамустина фосфат был применен для лечения ГРПЖ в 1967 г. в исследовании Университета г. Лунд (Швеция). В дальнейших исследованиях эффективности монотерапии эстрамустина фосфатом в лечении ГРПЖ частота объективных ответов составила 26–31%. Вследствие ограниченной эффективности эстрамустина в режиме монотерапии активно исследовались режимы его комбинации с другими цитостатиками, в основе механизма действия которых лежит ингибирующее воздействие на микротрубочки (винбластин, эпоподид, паклитаксел, доцетаксел); показан объективный ответ у 40–50% больных ГРПЖ. Однако только комбинация с доцетакселом продемонстрировала увеличение медианы выживаемости. Результаты были сравнимы с монорежимом доцетаксела, однако токсические эффекты при комбинированной терапии были выражены в большей степени.

Рекомендуемая средняя доза эстрамустина фосфата для приема внутрь может составлять от 7 до 14 мг на 1 кг массы тела в 2–3 приема (4–8 капсул/сут.). Рекомендуемая начальная доза составляет 560–840 мг/сут. для достижения дозы не менее 10 мг/кг. После приема внутрь абсорбция из желудочно-кишечного тракта составляет 75%. Из-за снижения всасывания препарат нельзя принимать одновременно с лекарственными средствами, содержащими кальций, магний или алюминий (антациды), а также одновременно с употреблением молока и молочных продуктов. Рекомендуемая доза эстрамустина фосфата в форме инъекций составляет 5 мг/кг массы тела (300–450 мг) в сутки ежедневно в течение 3 нед., затем проводят поддерживающую терапию по 300 мг 2 раза в неделю.

Всем больным при переходе рака предстательной железы в андроген-резистентную фазу перед назначением гормональных манипуляций второй и третьей линий должна производиться отмена антиандрогенов на срок 4–6 недель и далее до прогрессирования. Последующие гормональные манипуляции позволяют добиться объектив-

ного ответа у значительного числа пациентов. Наиболее обоснованным вариантом второй линии терапии является взаимная замена простых антиандрогенов; в качестве третьей линии – применение эстрогенов (в том числе эстрамустина фосфата) или кетоконазола. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов гормональной регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза в перспективе может привести к разработке более эффективных, в том числе таргетных, препаратов.

### Химиотерапия ГРПЖ

Длительное время химиотерапия РПЖ оставалась малоэффективной и применялась только тогда, когда возможности других методов были исчерпаны [3]. В 1985 году анализ 17 рандомизированных исследований, включающих 1464 больных ГРПЖ, показал, что объективный ответ на проведение цитостатической терапии составил только 4,5%. По данным более позднего мета-анализа 26 рандомизированных исследований, проведенных с 1987 по 1991 годы, эффективность химиотерапии составила лишь 8,7% (от 6,4% до 9%, ДИ – 95%). За всю историю химиотерапии ГРПЖ комиссией по контролю за лекарствами и питательными веществами США (FDA) было одобрено использование только трех химиотерапевтических препаратов: эстрамустина фосфата (1981), митоксантрона (1996) и доцетаксела (2004).

Митоксантрон – ингибитор топоизомеразы II, используется для лечения ГРПЖ в сочетании с глюкокортикоидами. Комбинация митоксантрона 14 мг/м<sup>2</sup> с гидрокортизоном 40 мг продемонстрировала значимое улучшение качества жизни пациентов по сравнению с монотерапией гидрокортизоном, но не оказала влияния на выживаемость этих больных.

С открытием таксанов появились надежды на эффективную химиотерапию РПЖ. Wani M.C. и соавторы (1971) сообщили, что химическое вещество паклитаксел, выделенное из экстракта коры тихоокеанского тиса, тормозит рост экспериментальных опухолей. В 1986 г. из биомассы игл европейского тиса *Taxus baccata* был получен алкалоид баккатын, который послужил основой для химического синтеза второго таксанового производного – доцетаксела. Клинические рандомизированные исследования III фазы TAX 327 и SWOG 9916, в которые было включено 1006 и 770 пациентов с ГРПЖ, доказали, что применение доцетаксела статистически достоверно снижает риск смерти на 20–24% по сравнению с применением митоксантрона.

В исследовании TAX 327 сравнивали три варианта химиотерапии. Все больные ГРПЖ на протяжении лечения (30 недель) получали 5 мг преднизолона дважды в день. В первой группе пациентов преднизолон комбинировали с митоксантроном 12 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые три недели, во второй группе с доцетакселом 75 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела каждые три недели и в третьей группе с доцетакселом 30 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела еженедельно 5 введений с интервалом 6 недель. Кроме того, пациенты



Рис.1. Схема лечения больных ГРПЖ.

получали в качестве премедикации дексаметазон 8 мг за 12, 3 и 1 час до введения доцетаксела 75 мг/м<sup>2</sup> и 8 мг за 1 час до его введения в дозе 30 мг. Медиана выживаемости больных составила 16,5 месяцев в первой группе, 18,9 во второй и 17,4 месяца в третьей. Частота токсических реакций статистически не отличалась во всех группах. Режим введения доцетаксела каждые три недели увеличивал частоту ПСА-ответа (снижение уровня ПСА более чем на 50%) 32, 45 и 48% (p=0,009), а также активнее купировал болевой синдром 22, 35% (p=0,01) и 31% (p=0,08).

В исследовании SWOG 9916 сравнивали комбинации доцетаксела с эстрамустином и митоксантрона с преднизолоном. В группе с доцетакселом медиана выживаемости была выше – 17,5 и 15,6 (p=0,01) месяцев, активнее снижался и уровень ПСА, но не было отмечено различий в купировании болевого синдрома и в частоте объективных ответов. При этом эстрамустин увеличивал сердечно-сосудистую, гастроинтестинальную и тромбоэмболическую токсичность, несмотря на прием антикоагулянтов (2 мг варфарина и 325 мг аспирина).

Не совсем корректное перекрестное сравнение этих исследований позволило рекомендовать комбинированное с преднизолоном (10 мг/сутки) введение доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> один раз в три недели как стандартное лечение больных ГРПЖ. Наиболее актуальным этот режим представляется у больных с клиническим манифестированием и плохим прогнозом.

### Вторая линия химиотерапии

Стандартные варианты лечения отсутствуют. Приоритет имеют клинические исследования, а также паллиативная и симптоматическая терапия.

*Перспективы развития терапии ГРПЖ связаны с современными молекулярными исследованиями в области этиологии и патогенеза рака простаты, с изучением типичных молекулярных фенотипов опухоли и созданием таргетных препаратов, влияющих на отдельные звенья канцерогенеза.*

*Алгоритм лечения больных ГРПЖ представлен на рисунке.*

### Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2007. – Т.18, №2. – С.1-156.
2. Калинин С.А. Лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы. – 2005. – Автореф. дис. к.м.н. – М.

3. *Портной А.С.* Химиотерапия рака предстательной железы // Вопросы онкологии. – 1985. – Том – 31, № 9. – С. 3-12.
4. *Харченко В.П.* Предстательная железа. Новые концепции и достижения // Москва. – 2007. – с. 175.
5. *Abrahamsson P.A.* Neuroendocrine cells in tumor growth of the prostate // *Endocrine-Related Cancer*. – 1999. – Vol. 6 – P. 503-519.
6. *Ali T.Z., Epstein J.I.* Basal Cell Carcinoma of the Prostate: A Clinicopathologic Study of 29 Cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 697-705.
7. *Berruti A., Dogliotti L., Mosca A. et al.* Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 2590-2597.
8. *Bevan C., Parker M.* The role of coactivators in steroid hormone action // *Exp. Cell. Res.* – 1999. – Vol. 253. – P. 349-356.
9. *Borre M., Nerstrom B., Overgaard J.* Association between immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-expressing neuroendocrine-differentiated tumor cells, and outcome in prostate cancer patients subjected to watchful waiting // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1882-1890.
10. *Bostwick D.G., Qian J., Pacelli A. et al.* Neuroendocrine expression in node positive prostate cancer: correlation with systemic progression and patient survival // *J. Urology*. – 2002. – Vol. 168. – P. 1204-1211.
11. *Bott S.R., Arya M., Shergill I.S., Williamson M.* Molecular changes in prostatic cancer // *Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 14. – P. 91-104.
12. *Chen C.D., Welsbie D.S., Tran C. et al.* Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 33-39.
13. *Chevalier S., Defoy I., Lacoste J. et al.* Vascular endothelial growth factor and signaling in the prostate: more than angiogenesis // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 189. – P. 169-179.
14. *Chuang A.Y., DeMarzo A.M., Veltri R.W. et al.* Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1246-1255.
15. *Cohen R.J., Wheeler T.M., Bonkhoff H., Rubin M.A.* A proposal on the identification, histological reporting, and implications of intraductal prostatic carcinoma // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131. – P. 1103-1109.
16. *Djavan B., Moul J.W., Zlotta A. et al.* PSA progression following radical prostatectomy and radiation therapy: new standards in the new Millennium // *Eur Urol.* – 2003. – Vol. 43, № 1. – P. 12-27.
17. *Ford O.H. 3rd, Gregory C.W., Kim D. et al.* Androgen receptor gene amplification and protein expression in recurrent prostate cancer // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 1817-1821.
18. *Ghannoum J.E., DeLellis R.A., Shin S.J.* Primary carcinoid tumor of the prostate with concurrent adenocarcinoma: a case report // *Int. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 12. – P. 167-170.
19. *Grobbolz R., Boher M.H., Siegmund M. et al.* Correlation between neovascularization and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma // *Pathol. Res. Pract.* – 2000. – Vol. 196. – P. 277-284.
20. *Haapala K., Hyytinen E.R., Roiba M. et al.* Androgen receptor alterations in prostate cancer relapsed during a combined androgen blockade by orchiectomy and bicalutamide // *Lab. Invest.* – 2001. – Vol. 81. – P. 1647-1651.
21. *Halabi S., Small E.J., Kantoff P.W. et al.* Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1232-1237.
22. *Hellerstedt B.A., Pienta K.J.* The current state of hormonal therapy for prostate cancer // *C.A. Cancer J. Clin.* – 2002. – Vol. 52. – P. 154-179.
23. *Helpap B.* Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95. – P. 1415-1420.
24. *Houbish A., Culig Z., Radmayr C. et al.* Distant metastases from prostatic carcinoma express androgen receptor protein // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55. – P. 3068-3072.
25. *Hu X., Lazar M.A.* Transcription repression by nuclear hormone receptors // *Trends Endocrinol Metab.* – 2000. – № 11. – P. 6-10.
26. *Huan S.D., Gerridzar R.G., Yau J.C., Stewart D.J.* Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide // *Urology*. – 1997. – Vol. 49. – P. 632-634.
27. *Huggins C., Hodges C.* Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate // *Cancer Res.* – 1941. – № 1. – P. 293-297.
28. *Jin R.J., Wang Y., Masumori N. et al.* NE-10 Neuroendocrine Cancer Promotes the LNCaP Xenograft Growth in Castrated Mice // *Cancer Research*. – 2004. – Vol. 64. – P. 5489-5495.
29. *Kelly W.K., Scher H.I.* Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome // *J. Urol.* – 1993. – Vol. 149. P. 607-609.
30. *Lawson D.A., Witte O.N.* Stem cells in prostate cancer initiation and progression // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, No. 8. – P. 2044-2050.
31. *Liedberg F., Chebil G., Mansson W.* Urothelial carcinoma in the prostatic urethra and prostate: current controversies // *Exp. Review Anticancer Therapy*. – 2007. – Vol. 7. – P. 383-390.

32. Linja M.J., Savinainen K.J., Saramaki O.R. et al. Amplification and over-expression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 3550-3555.
33. Manni A., Bartobolomew M., Caplan R. et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 1456-1466.
34. Morote J., Planas J., Raventons C.X. et al. The serum testosterone castration level with clinical relevance // *Eur. Urol. Suppl.* – 2007. – Vol. 6. – P. 29.(abstract no. 25).
35. Neshimura Kenji, Arichi Naoko, Tokugawa Shigeki et al. Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer // *Int. J. Urol.* – 2007. – Vol. 14, № 3. – P. 264-267.
36. Nishiyama T., Hashimoto Y., Takabashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – P. 7121-7126.
37. Noordzij M.A., van Steenbrugge G.J., van der Kwast T.H., Schroder F.H. Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate // *Urol. Res.* – 1995. – Vol. 22. – P. 33-41.
38. Norman G., Dean M.E., Langley R.E. et al. Parenteral oestrogen in the treatment of prostate cancer: a systematic review // *Br.J.Cancer.* – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 697-707.
39. Nowell P.C., Hungerford D.A. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1960. – Vol. 25. – P. 85-109.
40. Oefelein M.G., Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 164. – P.726-729.
41. Ob W.K. Secondary hormonal therapies in treatment of prostate cancer // *Urology.* – 2002. – Vol. 60. – P. 87-92.
42. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H.A. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1513-1520.
43. Salido M., Vilches J., Roomans G.M. Changes in elemental concentrations in LNCaP cells are associated with a protective effect of neuropeptides on etoposide-induced apoptosis // *Cell. Biol. Int.* – 2004. – Vol. 28. – P. 397-402.
44. Segal N.H., Coben R.J., Haffejee Z., Savage N. BCL-2 proto-oncogene expression in prostate cancer and its relationship to the prostatic neuroendocrine cell // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1994. – Vol. 118. – P. 616-618.
45. Sella A., Flex D., Sulkes A., Baniel J. Antiandrogen withdrawal syndrome with cyproterone acetate // *Urology.* – 1998. – Vol. 52. – P.1091-1093.
46. Sharifi N., Hurt E.M., Farrar W.L. Androgen receptor expression in prostate cancer stem cells: is there a conundrum? // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* – 2007. – SpringerLink.
47. Sher H.I., Liebertz C., Kelly W.K. et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease // *J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2928-2938.
48. Schellhammer P. Combined androgen blockade for the treatment of metastatic carcinoma of the prostate // *Urology.* – 1996. – Vol.47. – P. 622-628.
49. Shulman M., Benaim E. The natural history of androgen independent prostate cancer // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 141-145.
50. Singh D., Febbo P.G., Ross K. et al. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior // *Cancer Cell.* – 2002. – Vol. 1. – P. 203-209.
51. Small E.J., Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected advanced prostate cancer patients // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 1428-1434.
52. Smith M., Kabbinnavar F., Saad F. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 13. – P. 2918-2925.
53. Spieth M.E., Lin Y.G., Nguyen T.T. Diagnosing and treating small-cell carcinomas of prostatic origin // *Clin. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 27. – P. 11-17.
54. Stearns M.E., Tew K.D. Antimicrotubule effects of estramustine, an antiprostatic tumor drug // *Cancer. Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 3891-3897.
55. Tan J., Shariief Y., Hamil K.G. et al. Dehydroepiandrosterone activates mutant androgen receptors expressed in the androgen-dependent human prostate cancer xenograft CWR22 and LNCaP cells // *Mol. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 11. – P. 450-459.
56. Taplin M.E., Bublej G.J., Ko Y.J. et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59. – P. 2511-2515.
57. Titus M.A., Schell M.J., Lib F.B. et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – P. 4653-4657.
58. Tombal B. The impotence of testosterone control in prostate cancer // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol.6. №7. – P.834-839.
59. VACURG 1967 Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surgery Gynecology and Obstetrics.* – Vol. 124. – P. 1011-1017.
60. Visacorpi T., Hyytinen E., Koivisto P. et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer // *Nat. Genet.* – 1995. – Vol. 9. – P. 401.

61. Wang W., Epstein J.I. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases / Am. J. Surg. Pathol. – 2008. – Vol. 32. – P. 65-71.
62. Yu D.S., Hsieh D.S., Chen H.I., Chang S.Y. The expression of neuropeptides in hyperplastic and malignant prostate tissue and its possible clinical implications // J. Urol. – 2001. – Vol. 166. – P. 871-875.
63. Zlotta A., Debruyne F.M.J. Expert opinion on optimal testosterone control in prostate cancer // Eur. Urol. Suppl. – 2005. – Vol.4, №8. – P.37-41.