

Т.А. Летковская, Е.Д. Черствый, В.А. Захарова, М.В. Пучинская

Нейроэндокринная дифференцировка в карциномах простаты: биологическое и прогностическое значение

Белорусский государственный медицинский университет

В этом обзоре представлена часть известной информации о нейроэндокринной дифференцировке в раке простаты. Авторы размышляют о потенциальной роли нейроэндокринных клеток и ими секретируемых биологически активных нейропептидов в прогрессии человеческого рака простаты от андроген-зависимого к андроген-независимому. Статья подчеркивает необходимость дальнейших исследований, чтобы оценить потенциально новые терапевтические подходы, которые направлены против нейроэндокринного компонента рака простаты. Ключевые слова: карциномы простаты, нейроэндокринная дифференцировка, прогноз, андроген-нечувствительность

За последние два десятилетия рак предстательной железы (РПЖ) стал серьезной медицинской и социальной проблемой. В странах Западной Европы и США карциномы простаты составляют третью часть от всех злокачественных новообразований у мужчин [1]. Быстрыми темпами растет заболеваемость РПЖ в Республике Беларусь. С 1996 г. она увеличилась с 19,3 до 36,7 на 100 000 населения в 2005 г. [2].

Одной из задач, стоящих перед патоморфологами и урологами, является поиск признаков и свойств рака простаты, на основании которых можно было прогнозировать течение заболевания и определять адекватную терапию [24]. Среди факторов, используемых для оценки биологической агрессивности РПЖ, большой интерес представляют маркеры нейроэндокринной (НЭ) дифференцировки [3-5, 7-11, 12, 14-16, 19, 20, 23, 24, 26, 30, 31, 35-38].

До недавнего времени доступные публикации по НЭ дифференцировке в ткани предстательной железы (ПЖ) были немногочисленны по сравнению с литературой, посвященной НЭ клеткам в других органах, например, в легких [34]. Эта ситуация начала изменяться, и в последние годы число публикаций заметно увеличилось, тем не менее, исследования простатической НЭ системы все еще находятся в самом начале [33].

НЭ клетки уретро-простатической области были впервые описаны К. Pretl в 1944 г. [29] и позднее (в 1969 г.) отнесены А. Pearse к клеткам «APUD»-системы [28]. В нормальной простатической ткани НЭ клетки, в дополнение к базальным и секреторным эпителиоцитам, представляют третий, наименее численный тип эпителиальных клеток [6], и все они происходят от плюрипотентных стволовых клеток [13]. При рождении НЭ клетки располагаются во всех отделах простаты, затем их количество быстро уменьшается в периферической части, где они затем вновь появляются в период пубертата [32]. После пубертатного периода, число НЭ клеток увеличивается, пока не достигается оптимальный уровень, который

сохраняется в возрасте от 25 до 54 лет [10]. Исследования простаты у взрослых показали, что количество НЭ клеток больше в периуретральных протоках, чем в периферических отделах железы [30]. Выделяют два морфологических типа НЭ клеток в простате: (1) открытые клетки – имеющие булавовидную форму и достигающие просвета желез, и (2) закрытые клетки – не достигающие просвета [3]. Оба типа клеток имеют дендрит-подобные отростки, простирающиеся между смежными эпителиоцитами, содержат в цитоплазме плотные гранулы, в которых находятся пептидные гормоны и/или биогенные амины [3].

Функция НЭ клеток в простате до конца неизвестна, но существует гипотеза, что они могут быть вовлечены в регуляцию роста и дифференцировки развивающейся ПЖ и в регуляцию секреторных процессов в зрелой ПЖ [33]. Эта гипотеза базируется на трех факторах: (1) морфологии НЭ клеток; (2) функции, присущей НЭ секреторным продуктам; и (3) на аналогии с известной физиологией НЭ клеток в периферической нервной системе. НЭ клетки простаты продуцируют серотонин, нейрон-специфическую энолазу (NSE), хромогранин (ХРГ) А и ХРГ В, секретогранин (ХРГ С) и тиреоид-стимулирующий гормоно-подобный пептид [6, 21, 38]. Другие гранулы присутствуют в меньших субпопуляциях НЭ клеток, например, семейство calcitonin gene, включающее кальцитонин, катакальцин и кальцитонин-связанный с геном пептид, паратиреоид-гормон-связывающий белок (PTHrP), и ХРГ-подобный пептид. Наконец, отдельные пептиды вариабельно присутствуют в некоторых НЭ клетках, например, бомбезин, желудочно освобождающий пептид или соматостатин. Некоторые из этих продуктов имеют активность ростовых факторов, например, серотонин, кальцитонин-ген-связанный пептид, бомбезин; другие – обладают нейросекреторными ингибирующими свойствами (соматостатин); третьи – могут быть вовлечены в регулирование секреторных процессов (серотонин, ХРГ, бомбезин, PTHrP) [31].

Преобладающий секреторный продукт простатических НЭ клеток – ХРГ А, представитель семейства кислых секреторных белков, обнаруженных в секреторных гранулах разнообразных эндокринных клеток и нейронов. Поэтому антитела к ХРГ А являются оптимальным маркером для выявления НЭ клеток иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Функция ХРГ А окончательно не установлена [21]. Считается, что ХРГ А может иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах. Кроме того, ХРГ А может смодулировать процессинг гормональных пептидов, потому что в нем имеется несколько двухосновных участков, которые, возможно, служат конкурентоспособными основаниями для протеолитических ферментов [21]. Есть данные о коэкспрессии НЭ простатическими клетками ХРГ А и ростовых факторов (эпидермального (Epidermal growth factor – EGF), тромбоцитарного (Platelet-derived endothelial growth factor – PEGF), фибробластического (Basic fibroblast growth factor – bFGF), эндотелиального (Vascular endothelial growth factor – VEGF), трансформирующего

(Transforming growth factor – TGF α , TGF β) [27]. На основании этого высказывается предположение о том, что простатические НЭ клетки могут влиять на процессы ангиогенеза, рост и дифференцировку простаты. Другому секреторному продукту НЭ простатических клеток биогенному амину серотонину приписывается активность фактора роста, участие в регулировании морфогенеза и секреции пептидных гормонов эндокринными клетками, а также функция вазоактивного агента и «разрешающего» медиатора для действия андрогенов [40].

Н. Bonkhoff и соавт. (1995 г.) показали отсутствие в простатических НЭ клетках маркеров пролиферации Ki-67 и MIB-1 [14], а S.Y. Nakada и соавт. (1993) – отсутствие рецепторов андрогенов [26]. Таким образом, вероятно, функция НЭ клеток в простате непосредственно регулируется некоторыми факторами роста (EGF, TGF α), а не гормонами. Кроме того, на НЭ клетки, вероятно, влияют эпителиальные секреторные и базальные клетки простаты, а также нейропептиды, интерлейкины, стимулы нервной системы и др. [3].

В раке простаты НЭ дифференцировка возможна в виде

3-х опухолевых фенотипов: (1) мелкоклеточная НЭ карцинома, составляющая 1-2 % злокачественных опухолей простаты; (2) карциноид-подобная опухоль, также редкая и плохо определенная; и (3) обычная простатическая аденокарцинома с очаговой НЭ дифференцировкой [3, 9]. ИГХ исследованиями было установлено, что очаговая НЭ дифференцировка наблюдается фактически во всех простатических аденокарциномах [3, 30]. Эта дифференцировка определяется в отдельных клетках или группах клеток, рассеянных среди преобладающего большинства неэндокринных злокачественных клеток. Обширные и многочисленные фокусы НЭ клеток обнаруживаются » в 10 % всех простатических злокачественных опухолей [3]. К настоящему времени не получено сколь-нибудь убедительных доказательств того, что неопластические НЭ клетки происходят из преобразованных НЭ клеток доброкачественных желез или предопухолевых процессов. Поэтому предполагается, что НЭ клетки опухоли происходят из экзокринных (позитивных для простат-специфического антигена (ПСА)) типов клеток в процессе прогрессии опухоли [15]. В пользу этого предположения указывает обнаруженная иммуногистохимически в аденокарциноме простаты коэкспрессия НЭ клетками НЭ (ХРГ А) и экзокринных (ПСА) маркеров [15]. Так же как и нормальные НЭ клетки, злокачественные НЭ клетки не способны пролиферировать [14] и не содержат рецепторов андрогенов [26].

Наиболее частыми продуктами секреции клеток с НЭ дифференцировкой в простатической карциноме являются серотонин и ХРГ А, но и почти все другие продукты нормальных НЭ простатических клеток также были описаны. Некоторые регулирующие пептиды (бомбезин, кальцитонин и РТНrP), продуцируемые НЭ клетками, вызывают пролиферацию клеток аденокарциномы простаты *in vitro* [22]. С помощью ИГХ метода была показана повышенная пролиферативная активность неэндокринных раковых

клеток, расположенных в непосредственной близости от очагов НЭ дифференцировки [16].

Данные о клиническом и прогностическом значении НЭ дифференцировки в РПЖ крайне противоречивы [24]. Многие исследователи отрицают прогностическую значимость НЭ маркеров при раке простаты [5, 8, 9], другие придерживаются иной точки зрения [4, 17, 25, 35, 36].

А.С. Aprikian и соавт. (1993) не обнаружили никакой корреляции НЭ дифференцировки с патологоанатомической стадией болезни или наличием метастазов [9]. F.J. Allen и соавт. (1993), проанализировав НЭ дифференцировку РПЖ у 120 пациентов, также отрицают ее прогностическое значение [8]. Такой же точки зрения придерживаются Р.А. Abrahamsson и соавт. (1998) [5]. Тогда как, М.Н. Weinstein и соавт. (1996), на основании исследования материала радикальных простатэктомий у 104 пациентов с клинически локализованным раком простаты, выявили связь НЭ дифференцировки с выживаемостью пациентов [36]. Н.Ф. Jr Frierson и соавт. (1997) установили, что НЭ дифференцировка предсказывает выживаемость пациентов, но это было верно только при однофакторном анализе [17]. При анализе 71 случая простатэктомий D. Theodorescu и соавт. (1997) установлена существенная и независимая предсказательная значимость для опухолево-специфического выживания ХРГ А [35]. По данным G. Ahlgren с соавт. (2000) увеличение количества НЭ клеток в раке простаты коррелирует с объемом опухоли, но не является независимым предвещающим фактором рецидива после радикальной простатэктомии [7].

Р.А. Abrahamsson считает, что пациенты с раком простаты, у которых высокий уровень ХРГ, имеют плохой прогноз [4]. Однако в его исследованиях пациентов не разделяли по степени дифференцировки опухоли. При анализе же прогностической значимости НЭ дифференцировки у пациентов с плохо дифференцированными опухолями, оказалось, что фокальная НЭ дифференцировка – более существенный независимый прогностический фактор [19].

Имеются доказательства предсказывающего значения НЭ дифференцировки в отношении развития гормон-резистентных опухолей [25]. А. Sciatra и соавт. (2003) показали, что непрерывная андроген-супрессивная терапия вызывает гиперактивацию НЭ клеток в простате [33]. И, возможно, это является одним из механизмов прогрессирования рака простаты в течение гормональной терапии в стадию андроген-независимых опухолей [11, 23]. По мнению G. Ahlgren и соавт. (2000), обнаружение фокальной НЭ дифференцировки может помочь идентифицировать пациентов, которые являются более склонными к развитию гормон-нечувствительности [7].

Кроме того, сывороточные уровни НЭ маркеров, особенно ХРГ А, могут отражать НЭ активность карциномы простаты и использоваться для оценки ее прогрессирования. Согласно J.T. Wu и соавт. (1998) [37], приблизительно у половины пациентов с метастатическим раком простаты увеличение сывороточного уровня ХРГ А предшествует увеличению уровня ПСА на

основании чего предлагается использовать ХРГ А в качестве раннего маркера прогрессии опухоли в случаях плохо дифференцированного рака простаты. Таким образом, многие исследования указывают, что НЭ дифференцировка, не будучи маркером для раннего рецидива, может облегчить прогрессию опухоли из стадии гормон-чувствительного в стадию гормон-резистентного и далее – к гормонально независимому раку. Роль НЭ дифференцировки в метастатической прогрессии, кажется, парадоксальной, так как НЭ клетки, как считают, являются не пролиферирующими. Вероятно, значение НЭ компонента определяется в его эффекте на опухолевые неэндокринные клетки. НЭ клетки облегчают экспансию других субпопуляций раковых клеток в пределах первичной опухоли за счет формирования разрешающей окружающей среды под воздействием паракринных факторов роста. Это представление поддержано исследованиями, в которых обнаружено увеличение количества НЭ клеток в опухолях пациентов, подвергшихся долгосрочной антиандрогенной терапии, а также увеличению у них секреции сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и появлению очагов неоваскуляризации вокруг НЭ клеток [18].

Все эти аспекты, возможно, имеют существенное значение для лечения гормон-рефрактерного рака простаты. Однако в настоящее время неизвестно, как лучше всего воздействовать на НЭ клетки простаты. Так как эти клетки являются постмитотическими и не экспрессируют рецепторы андрогена, химиотерапия/радиотерапия и антиандрогенная терапия, вероятно, имеют небольшой эффект; а цитостатические препараты и лучевая терапия влияют на раковые клетки, находящиеся в цикле развития. В настоящее время несколько из пептидов, известных как экспрессируемые НЭ клетками в раке простаты, рассматриваются в качестве кандидатов на лекарственную терапию. Показаны положительные эффекты аналогов соматостатина длительного действия на простатическую карциному [39].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что изучение НЭ дифференцировки при раке простаты является актуальным. Проведение исследования НЭ дифференцировки в опухоли в сопоставлении с другими ее клинико-морфологическими особенностями позволит получить новую информацию, важную как для понимания фундаментальных аспектов патогенеза РПЖ, так и для оценки прогностических возможностей этого показателя у пациентов для использования их в клинике. Кроме того, исследование биологии НЭ клеток простаты, возможно, позволит уточнить механизмы прогрессии болезни и развития гормон-рефрактерности.

Литература

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения рака предстательной железы: материалы междунар. науч.-практ. конф. – Минск: ГУ РНМБ, 2006. – 132 с.: ил.
2. Гракович, А.А., Залуцкий, И.В. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996-2005. – Минск: БелЦМТ, 2006. – 179 с.
3. Abrahamsson, P.A. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer // Prostate (Suppl). – 1996. – Vol. 6. – P. 3-8

4. Abrahamsson, P.A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma // *Prostate*. – 1999. – Vol. 39. – P. 135-148.
5. Abrahamsson, P.A., Cockett, A.T., di Sant'Agnes PA. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma // *Prostate*. – 1998. – Vol. 8. – P. 37-42.
6. Abrahamsson, P.A., Waldstrom, L.B., Almmets, J. Peptide-hormone and serotoninimmunoreactive cells in normal and hyperplastic glands // *Pathol Res Prat*. – 1986. – Vol. 181. – P. 675-683.
7. Ahlgern, G., Pedersen, K., Lunderberg, S. Neuroendocrine differentiation is not prognostic of failure after radical proctatectomy but correlanes with tumor volume // *Urology*. – 2000. – Vol. 56. – P. 1011-1015.
8. Allen, F.J., Van Velden, D.J., Heyns, C.F. Are neuroendocrine cells of practical value as an independent prognostic parameter in prostate cancer? // *Br J Urol*. – 1995. – Vol. 75. – P. 751-754.
9. Aprikian, A.G., Cordon-Cardo, C., Fair, W.R. and Reuter, V.E. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinomas // *Cancer*. – 1993. – Vol. 71. – P. 3952-3965.
10. Battaglia, S., Casali, A.M., Botticelli, A.R. Agerelated distribution of endocrine cells in the humane prostate: a quantitative study // *Virchows Arch*. – 1994. – Vol. 424. – P. 165-168.
11. Berruti, A., Dogliotti, L., Mosca, A., Bellina, M. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 2590-2596.
12. Bonkhoff, H., Fixemer, T. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. An unrecognized and therapy-resistant phenotype // *Urologe A*. – 2004. – Vol. 43. – P. 836-842.
13. Bonkhoff, H., Remberger, K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model // *Prostate*. – 1996. – Vol. 28. – P. 98-106.
14. Bonkhoff, H., Stein, U., Remberger, K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells // *Hum Pathol*. – 1995. – Vol. 26. – P. 167-170.
15. Bonkhoff, H., Stein, U., Remberger, K. Multidirectional differentiation in the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. Simultaneous demonstration of cell specific epithelial markers // *Hum Pathol*. – 1994. – Vol. 25. – P. 42-46.
16. Bonkhoff, H., Wernet, N., Dhom, G., Remberger, K. Relation of endocrine-paracrine cells to cell proliferation in normal, hyperplastic and neoplastic human prostate // *Prostate*. – 1991. – Vol. 19. – P. 91-100.
17. Frierson, H.F., Theodorescu, D., Mills, S.E., Hanigan, M.H. Gamma-glutamyl transpeptidase in normal and neoplastic prostate glands // *Mod Pathol*. – 1997. – Vol. 10. – P. 1-6.
18. Harper, M.E., Glynne-Jones, E., Goddard, L. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostatic tumours and its relationship to neuroendocrine cells // *Br J Cancer*. – 1996. – Vol. 74. – P. 910-916.

19. Helpap, B., Kollermann, J., Oehler, U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance and future therapeutic perspectives // *Urol Int.* – 1999. – Vol. 62. – P. 133-138.
20. Hirano, D., Okada, Y., Minei, S. et al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy // *Eur Urol.* – 2004. – Vol. 45. – P. 586-592.
21. Huttner, W.B., Gerdes, H.H., Rosa, P. The granin (chromogranin/secretogranin) family // *TIBS.* – 1991. – Vol. 16. – P. 27-30.
22. Iwamura, M., di Sant'Agnes, P., Wu, G. et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human prostate cancer // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 1724-1726.
23. Krijnen, J.L., Bongdanowicz, J., Seldenrijk, C.A. et al. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy // *J Urol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 171-174.
24. Montironi, R., Mazzucchelli, R., Scarpelli, M. et al. Prostate carcinoma I: prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes // *BJU International.* – 2005. – Vol. 97. – P. 485 – 491.
25. More, L.B., Buettner, R., Ahmad, N. et al. Prostate adenocarcinoma: cellular and molecular abnormalities // *Cancer Control.* – 2001. – Vol. 8. – № 6. – P. 551-561.
26. Nakada, S.Y., di Sant'Agnes, P.A., Moynes, R.A. et al. The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue // *Cancer Res.* – 1993. – Vol. 53. – P. 1967-1970.
27. Nilsson, O., Wangberg, B., Kolby, L. et al. Expression of transforming growth factor alpha and its receptor in human neuroendocrine tumors // *Int J Cancer.* – 1995 – Vol. 60. – P. 645-651.
28. Pearse, A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // *J Histochem Cytochem.* – 1969. – Vol. 17. – P. 303-313.
29. Pretl, K. Zur frage der endokrinie der menschlichen vorsteherdruuse // *Virch Arch Path Anat.* – 1944. – Vol. 312. – P. 392-399.
30. di Sant'Agnes, A.P. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma // *Cancer (Suppl).* – 1995. – Vol. 75. – P. 1850-1859.
31. di Sant'Agnes, P.A., Cockett, A.T.K. The prostatic endocrine-paracrine regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review and future directions in basic research // *J Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 1927-1931.
32. di Sant'Agnes, P.A., Davis, N., Chen, M. et al. Age-related changes in the neuroendocrine (endocrine-paracrine) cell population and the serotonin content of the guinea pig prostate // *Laboratory Invest.* – 1987. – Vol. 57. – P. 729-734.
33. Sciarra, A., Mariotti, G., Gentile, V. et al. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? // *BJU International.* – 2003. – Vol. 91. – P. 438-445.

34. Sobol, R.E., O'Connor, D.T., Addison, J. et al. Elevated serum chromogranin A concentrations in small cell lung carcinoma // *Ann Intern Med.* – 1986. – Vol. 105. – P. 698-700.
35. Theodorescu, D., Broder, S.R., Boyd, J.C. et al. Cathepsin D and chromogranin A as predictors of long term disease specific survival after radical prostatectomy for localized carcinoma of the prostate // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80. – P. 2109-2119.
36. Weinstein, M.H., Partin, A.W., Veltri, R.W. Epstein, II. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: Enhanced prediction of progression after radical prostatectomy // *Hum Pathol.* – 1996. Vol. 27. – P. 683-687
37. Wu, J.T., Astill, M.E., Liu, G.H. Serum chromogranin A. early detection of hormonal resistance in prostate cancer patients // *J Clin Laboratory Anal.* – 1998. – Vol. 12. – P. 20-28.
38. Wu, J.T., Wu, T.L., Chang, C.P. et al. Different patterns of serum chromogranin A in patients with prostate cancer with and without undergoing hormonal therapy // *J Clin Lab Anal.* – 1999. – Vol. 13. – P. 308-311.
39. Wynik, D., Bloom, S.R. The use of longacting somatostatin analog octreotide in the treatment of gut neuroendocrine tumors // *J Endocrin Metab.* – 1991. – Vol. 73. – P. 1.
40. Zifa, E., Fillion, G. 5-hydroxytryptamine receptors // *Pharmacol Rev.* – 1992. – Vol. 44. – P. 401-458.