

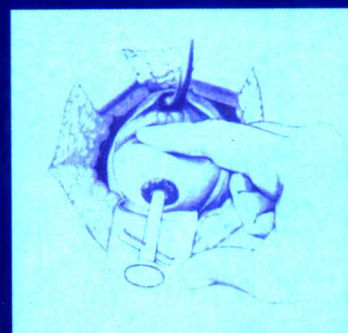
原著 R. Hofmann · A. Heidenreich
J. W. Moul (Eds.)

主译 夏术阶

前列腺癌 Prostate Cancer

—诊断与外科治疗

Diagnosis and Surgical Treatment



前列腺癌

——诊断与外科治疗

Prostate Cancer

Diagnosis and Surgical Treatment

原 著 R. Hofmann
A. Heidenreich,
J. W. Moul

主 译 夏术阶

主 审 唐孝达

主译助理 方习武

译 者 (以姓氏笔画为序)

凡 杰	方习武	刘海涛	朱 江
朱轶勇	孙宏斌	孙晓文	李 博
汪东亚	陈辉熔	荆翌峰	夏术阶
姚旭东	鲁 军		

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

前列腺癌——诊断与外科治疗/夏术阶主译. —北京:
人民卫生出版社, 2004. 5
ISBN 7-117-06065-4

I. 前... II. 夏... III. ①前列腺疾病: 癌—诊断
②前列腺疾病: 癌—外科手术 IV. R737. 25

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 032994 号

Prostate cancer: diagnosis and surgical treatment / R. Hofmann, A. Heidenreich, J. W. Moul (eds.),
p. cm. Includes bibliographical references and index. ISBN 3-540-42019-3

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003

This work is subject to copyright. All rights are reserved, whether the whole part of the material is
concerned, specifically the rights of translation, reprinting, reuse of illustrations, recitation,
broadcasting, reproduction on microfilm or in any other way, and storage in data banks. Duplication
of this publication or parts thereof is permitted only under the provision of the German Law of Sep-
tember 9, 1965, in its current version, and permission for use must always be obtained from
Springer-Verlag. Violations are liable for prosecution under the German Copyright Law.

图字: 01-2003-7632

前 列 腺 癌

——诊断与外科治疗

主 译: 夏术阶

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 880×1230 1/16 印张: 16

字 数: 324 千字

版 次: 2004 年 6 月第 1 版 2004 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06065-4/R·6066

定 价: 66.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序 言

前列腺癌是老年男性的常见病，欧美国家的发病率较亚洲地区为高，在美国男性前列腺癌发病率仅次于肺癌。我国前列腺癌的发病率亦有升高趋势，严重危害男性健康。

本书主编R. Hofmann A. Heidenreich和J. W. Moul教授是欧洲乃至世界著名的泌尿外科专家。各章节的撰写者绝大多数是相关领域的精英，从而奠定了本书的权威性和实用性。

本书主译夏术阶教授先后师从于我国著名泌尿外科专家刘士怡教授、许纯孝教授和唐孝达教授，并得到国际著名泌尿外科专家Sir Norman Blacklock、Hugh Whitfield和Roger Kirby的指点。从事泌尿外科医、教、研工作20余年，具有较丰富的临床经验和一定的基础理论知识，在前列腺疾病的研究中获多项科技成果奖。上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科的医生们在繁忙的工作之余，团结拼搏，仅用几个月时间就完成了这本专著的翻译，对他们的工作热情我深表赞赏。

夏术阶教授主译的《前列腺癌——诊断与外科治疗》从前列腺癌的病理学和分子生物学特征、前列腺癌的诊治及其并发症的处理等各方面介绍了前列腺癌的最新研究成果。本书还概括性地表述了前列腺癌中存在的主要学术问题和医学难点，并给予科学的预测和展望，为新世纪前列腺癌的研究拓展了思路，体现了本书的知识性、科学性、先进性和实用性。本译著内容翔实，文笔流畅，并附有大量图表，是一本有价值的参考书。相信本书的出版，将促进我国前列腺癌基础与临床研究的进展，提高前列腺癌的诊断治疗水平。



中国工程院 院士
中华泌尿外科学会 主任委员
2004年5月 北京

译者序

前列腺癌是西方国家老年男性最常见的恶性肿瘤。在我国，随着人口结构的老龄化，前列腺癌的发病率有逐渐增高趋势。前列腺癌的早期诊断和治疗有了很大进展，其基础研究也不断深入，从而使得人们对前列腺癌的认识不断提高。

《前列腺癌——诊断与外科治疗》一书，旨在向读者介绍关于前列腺癌的最新研究进展。本书基础部分包括前列腺癌的最新遗传学和分子生物学内容，临床部分包括前列腺癌的各种诊断和治疗方法。本书注重理论与实践、基础与临床相结合，各章内容融会贯通。

本译著的出版要感谢人民卫生出版社对我们的信任、指导和帮助。上海交通大学附属第一人民医院泌尿外科的医生们，在完成繁忙的医、教、研工作之余，齐心协力，在短短几个月的时间里完成了这本专著的翻译工作。

承蒙我的博士后导师唐孝达教授，在百忙之中严格审阅翻译内容。承蒙中国工程院院士、中华泌尿外科学会主任委员郭应禄教授为本书作序，在此一并深表衷心感谢。

翻译《前列腺癌——诊断与外科治疗》供读者学习参考之用，乃是我们的初衷。由于时间仓促和译者的水平所限，翻译的错误在所难免，敬请各位同道不吝赐教指正（E-mail: SHJDUROLOGY@HOTMAIL.COM）。

夏术阶

2004年5月

原著序

根据德国墨尼黑肿瘤中心的登记资料，前列腺癌不仅是最常见的泌尿生殖系肿瘤，也是男性发病率最高的肿瘤。有关该疾病的大量内容在本书中得到了充分讨论。泌尿外科医生通过因特网可查找到有关同一课题的极为丰富的文献，但是他们常常不知道该相信哪种学术观点，也不知道哪种方法最适合其患者，因而显得无所适从。这本精心编写的论著，为所有这些问题提供了迅速解决的方法。这些有名望的作者带着高度的责任心撰写了极其精彩的文稿，并给前列腺癌的诊断和治疗标准提出了各种指导意见。

研究前列腺癌精英们通力协作，完成了如此艰难的任务，对前列腺癌诊断和治疗中可能遇到的各种问题阐述了其学术观点。我坚信该书的出版必将给从事临床实践的泌尿外科医师及其患者带来巨大帮助，谨此祝贺。

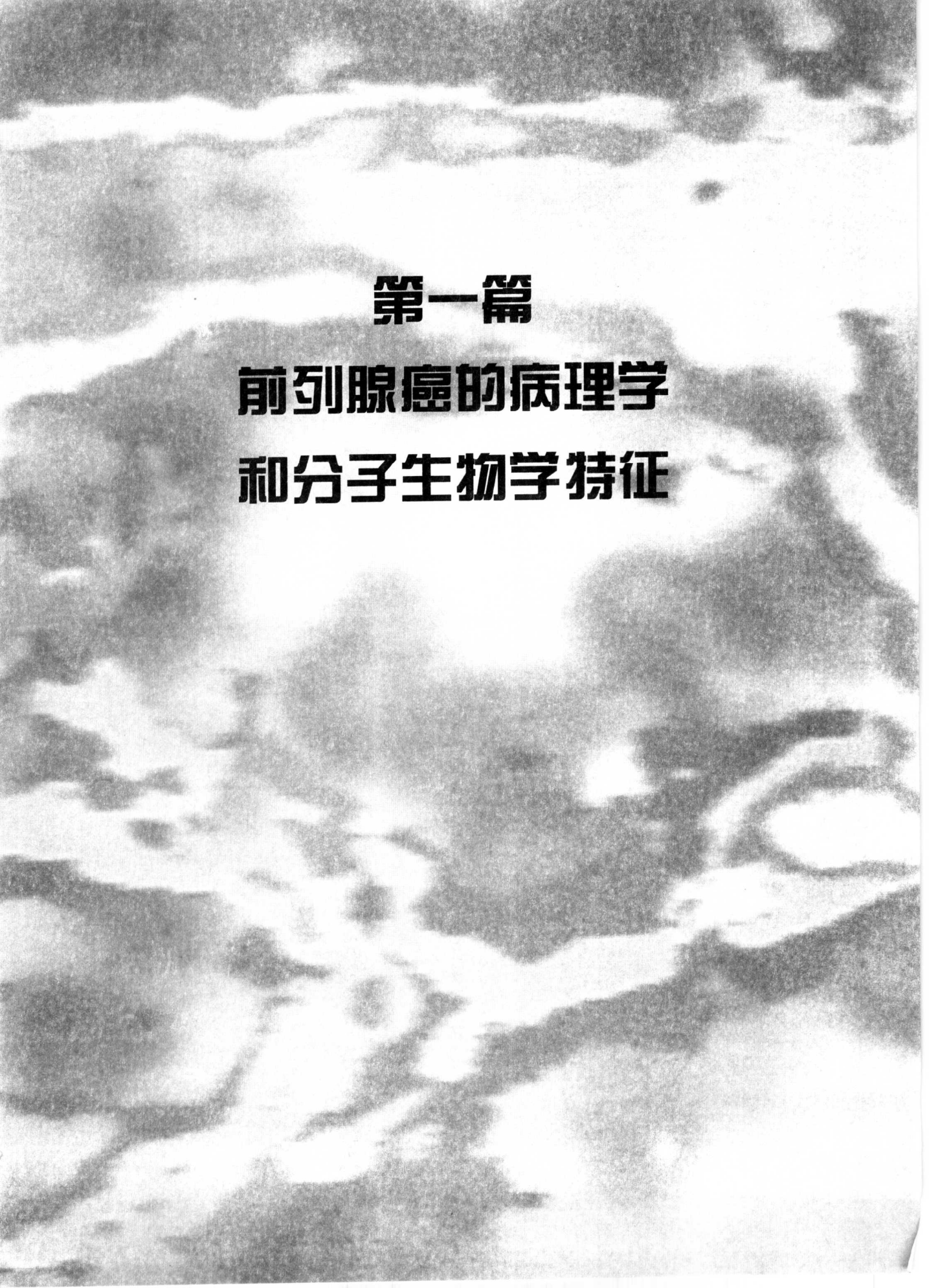
J. E. Altwein

于德国墨尼黑

目 录

第一篇 前列腺癌的病理学和分子生物学特征	1
第1章 前列腺癌的遗传形态学特征	3
第2章 前列腺癌的细胞遗传学特征	12
第3章 前列腺癌基因组结构的分子解剖	24
第4章 前列腺上皮内瘤的诊断和临床意义	40
第二篇 前列腺癌的诊断和分期	47
第5章 前列腺活检的时机、方法及重复活检	49
第6章 前列腺特异性抗原不同分子形式在前列腺癌检测中的作用	55
第7章 前列腺癌的临床和病理组织学预后指标	66
第8章 前列腺癌的术前分期	75
第9章 前列腺癌术前分期：分子标记物的作用	88
第10章 前列腺癌的术前影像学检查	97
第11章 高危淋巴转移的局限性前列腺癌扩大盆腔淋巴结清扫术	109
第三篇 临床局限性前列腺癌的手术治疗	121
第12章 外科应用解剖	123
第13章 扩大盆腔淋巴结清扫术	129
第14章 耻骨后上行根治性前列腺切除术	132
第15章 耻骨后下行根治性前列腺切除术	134
第16章 耻骨后保留神经的根治性前列腺切除术	137
第17章 经会阴前列腺切除术	143
第18章 阴茎假体植入术	150
第19章 人工尿道括约肌植入术	154
第四篇 局限性前列腺癌的放射治疗	159
第20章 前列腺癌的放射治疗	161
第21章 局限性前列腺癌的近距离放射治疗	168

第五篇	根治性前列腺切除术的并发症	179
第22章	根治性前列腺切除术后患者的生活质量	181
第23章	根治性前列腺切除术后勃起功能障碍的诊断与治疗	191
第24章	根治性前列腺切除术后压力性尿失禁的诊断和治疗	201
第六篇	晚期前列腺癌的治疗	209
第25章	淋巴结阳性前列腺癌患者需要行根治性淋巴结清扫术吗?	211
第26章	前列腺癌的内分泌治疗	216
第27章	激素非敏感性前列腺癌治疗方法的选择	228



第一篇

前列腺癌的病理学 和分子生物学特征

第 1 章 前列腺癌的遗传形态学特征

著 者 H.BONKHOFF

译 者 汪东亚 方习武 夏术阶

1.1 引言

前列腺癌变是一种复杂的疾病过程,涉及遗传学、内分泌和其他渐变性因素。尽管前列腺癌的临床病例数目巨大,且近年来在分子生物学研究上也取得了很大的进展,但对前列腺癌的发病机制人们仍知之甚少。这主要由如下因素引起:

1. 前列腺组织的成分复杂,它由不同解剖学、细胞学和功能性的结构所组成。

2. 前列腺癌的发生具有异质性和多灶性的特性。

3. 已建立的用于体外试验的细胞株数目较少。

4. 缺少能够真实反映各期前列腺癌进展的合适的动物模型^[39]。

本文将主要论述目前在前列腺癌形成及进展中所涉及的遗传形态学因素。以下讨论的内容参考了在人类前列腺组织研究中获得最新资讯。

1.1 引言	3
1.2 前列腺上皮组织的 细胞生物学特征	3
1.3 前列腺癌形成中早 期的分化和增殖功 能紊乱	5
1.4 前列腺癌侵犯基质 的机制	6
1.5 前列腺癌进展和内 分泌治疗失败中所 涉及的遗传形态学 因素	7

1.2 前列腺上皮组织的细胞生物学特征

前列腺上皮组织的构成复杂,由三种不同类型的细胞组成,这些细胞在内分泌的调节和标记物的表达方面各不相同(图 1.1)。数目最多的细胞类型是分泌型腺腔细胞,该细胞能表达前列腺特异性抗原(PSA)和细胞角蛋白 8 和 18^[35,41]。第二种最重要的细胞类型是基底细胞,它介导基质黏附并表达高分子量的细胞角蛋白^[2,39,40]。第三种细胞类型具有神经-内分泌(NE)功能。NE 细胞可表达嗜铬颗粒蛋白,并分泌一定数量可能具有生长促进特性的神经分泌性产物^[26,27]。虽然构成前列腺上皮组织的这些基本细胞类型在标记物表达和生物学功能方面存在明显的差异,但它们显然都来源于基底细胞层中的多能干细胞^[2,6,7]。这种观点的依据在于构成前列腺上皮组织的三种基本细胞类型中存在共同的中间分化状态^[13,41],并具有基底细胞的生物学特性^[2,6,7]。细胞动力学研究表明,正常的和增生的前列腺上皮组织的增殖性结构位于基底细胞层^[14]。70%增殖性上皮细胞表达基底细胞特异性细胞角蛋白,而余下的 30%的周期性细胞被证实为分泌型腺腔细胞^[14]。嗜铬颗粒蛋白 A 阳性的 NE 细胞缺乏增殖活性,这表明在前列腺上皮细胞体系中该细胞是一种终末分化性细胞^[8,16]。因此 NE 细胞不可能在正常的或发育不良的上皮组织中成为前列腺癌细胞的前体细胞,即使是在那些具有 NE 特性的前列腺癌中^[4]。在良性前列腺组织中,细胞的凋亡

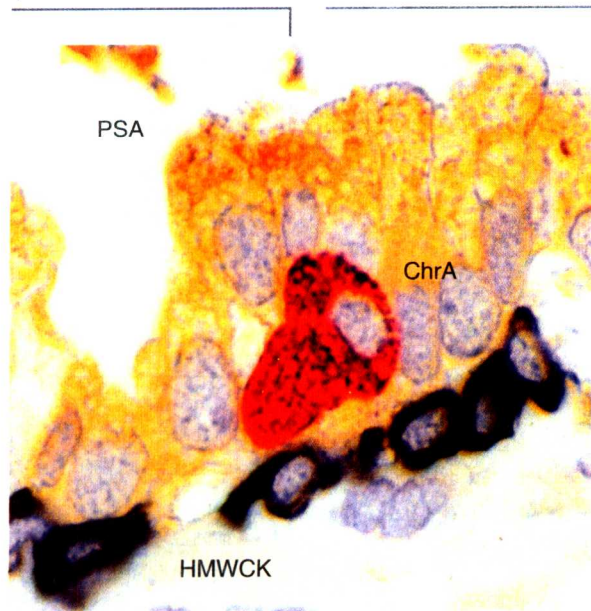


图1.1 前列腺上皮组织的细胞组成。同时显示PSA（分泌型腺腔细胞），高分子量的细胞角蛋白，HMWCK（基底细胞）和嗜铬颗粒蛋白A（ChrA，内分泌细胞）

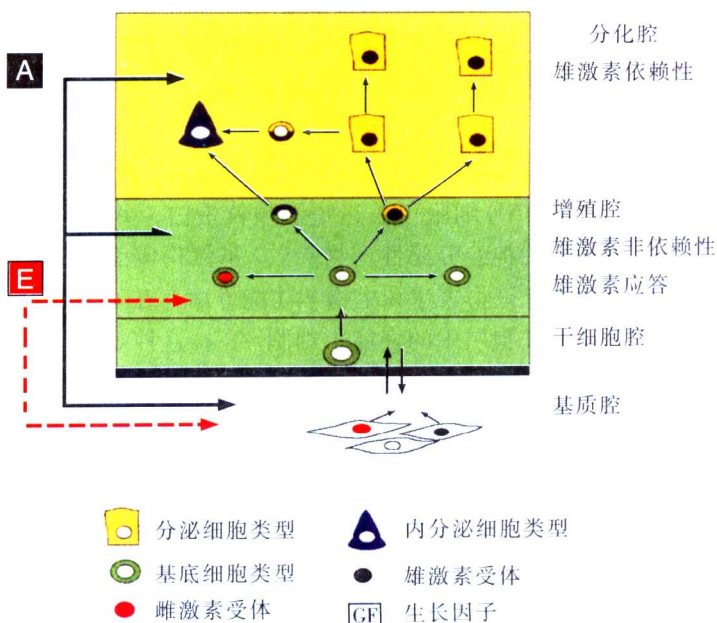
图1.2 前列腺上皮组织结构的干细胞模型。在复杂的前列腺上皮细胞体系中有两种不同的功能性结构。分化性结构是由分泌型的腺腔细胞组成，该细胞是雄激素依赖性的，但其增殖能力有限。基底细胞层是雄激素非依赖性的，构成增殖性结构。基底细胞的增殖功能是由一些生长因子（如EGF），癌基因（*erbB-2*，*erbB-3*，*c-met*）和肿瘤抑制基因产物（*nm23-H1*），而Bcl-2可阻止基底细胞发生程序性细胞死亡。基底细胞层中含有小部分干细胞群，它可通过中间分化过程产生各种类型的上皮细胞。这些分化过程取决于雄激素和雌激素间的精细调节。雄激素可诱导基底细胞分化为分泌型腺腔细胞，而雌激素可阻止该过程的发生，从而导致腺腔细胞和基底细胞增生的萎缩。因此，腺腔细胞的更新率取决于增殖性结构中雄激素反应性基底细胞数目的大小。可以认为，因年龄增长引起的血循环中雄激素水平的降低，使基底细胞对低水平的有生物活性的雄激素的敏感性增加，从而通过加速基底细胞分化为腺腔细胞的过程而导致前列腺增生。

主要发生在分泌型腺腔细胞，而基底细胞都表达抑制凋亡的癌基因蛋白Bcl-2，该蛋白可明显阻止前列腺组织中的增殖性结构发生程序性细胞死亡^[18]。

前列腺上皮组织的细胞多样性是通过网络系统来维持的，该网络系统由激素调控、生长因子和与位于其下的基底细胞膜的黏附性相互作用所构成。分泌型的腺腔细胞是雄激素依赖性的，其生长和维持需要血循环中的雄激素。这些细胞大量地表达核雄激素受体（AR）也就不足为奇。相反，基底细胞是雄激素非依赖性的，但在体内仍保留对雄激素的反应性。在人类前列腺组织中，部分基底细胞亚群高水平表达核AR^[5]。基底细胞中也含有在二氢睾酮形成过程中起关键作用的5 α 还原酶的同工酶2^[17]。在适量的

雄激素刺激下，雄激素反应性的基底细胞可能分化为腺腔细胞^[2,6]。该分化过程受雌激素刺激的调控。在良性前列腺组织中，经典雌激素受体（ER α ）的表达仅限于基质和基底细胞^[30]。雌激素的治疗可通过阻止基底细胞分化为腺腔细胞而导致腺腔细胞和基底细胞增生的萎缩^[2,6]。

一些非类固醇类的生长因子参与了前列腺良性增生的调控。基底细胞可表达生长因子受体（如EGF-R），癌基因（*erbB-2*，*erbB-3*，*c-met*，Bcl-2）和肿瘤抑制基因（*nm-23-H1*）^[7,34]。这些因子间的相互作用可能最终决



定着基底细胞层中细胞生长的比例。另外,前列腺上皮细胞体系中的分化过程很可能取决于血液循环中的雄激素和雌激素间的激素调节^[2,6,7]。

良性前列腺增生中涉及的另一重要因素是关于基底细胞和上皮基底膜(BM)之间的相互粘附作用^[3]。前列腺上皮细胞在体外的生长和分化作用需要BM结构的存在^[29]。在人类前列腺组织中,基底细胞的整合素受体($\alpha_6\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_6\beta_4$)和半桥粒相关蛋白(BP₁₈₀, BP₂₂₀, HD₁)表现为极性分布^[11,31,36]。因此,稳定的半桥粒形成和半桥粒与BM间的黏附性相互作用对维持基底细胞的结构和生物学功能的完整性具有重要的作用。目前的资料表明,基底细胞在良性前列腺增生中发挥了关键作用。基底细胞层含有多能干细胞,维持着细胞的增殖功能和正常的上皮-基质关系(图1.2)。因此,影响基底细胞正常功能的遗传学和渐变性因素对于前列腺癌的发生起到关键的作用。

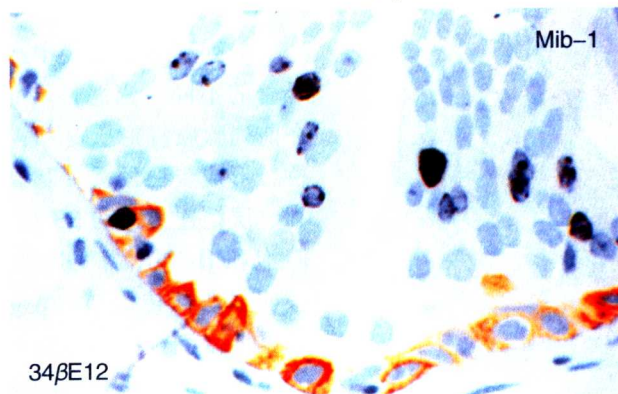
1.3 前列腺癌形成中早期的分化和增殖功能紊乱

高级别的前列腺上皮内瘤(HGPIN)很可能是前列腺癌前病变^[23]。这种病变通常发生在前列腺外周带的导管和导管-腺泡部位,并与中等级别和高级别的前列腺癌具有共同的细胞学特征,但PIN仍保留有基底细胞的分化功能^[23]。前列腺活检研究表明,PIN可以比前列腺癌提前10年或更长时间发生。HGPIN目前是前列腺癌最重要的危险因素。一旦在前列腺活检标本中发现HGPIN,就需要进一步检查是否存在伴发的前列腺癌^[23]。

前列腺上皮组织的恶变过程涉及到一些遗传形态学因素。在HGPIN中,基底细胞层(增殖性结构)失去了增殖功能,而分泌型腺腔细胞(发育不良)的增殖活动增加^[14]。在HGPIN中,发现只有不足10%的周期性细胞属于原来的增殖性结构^[14](图1.3)。增殖性区域向分化性结构中的腺腔细胞延伸是结直肠腺瘤等癌前病变的典型特征。在HGPIN中,癌前增殖性病变的出现与恶性转化上皮组织的分化性结构中的癌基因(erbB-2, erbB-3, c-met)和肿瘤抑制基因(nm23-H1)的异常表达有关^[7,34]。正常情况下这些生物标记物仅局限于基底细胞,但这些标记物与前列腺上皮组织的恶性转化过程有关。另外,在前列腺上皮组织的恶性转化过程也会出现严重的程序性细胞死亡的调节紊乱。在恶性转化上皮组织的分化性结构,至少20% HGPIN表达凋亡抑制癌基因蛋白Bcl-2^[18]。这种Bcl-2的异常表达方式可通过阻止分化性结构中的细胞发生程序性细胞死亡而诱导严重的分化功能紊乱。由此引起的恶性转化细胞存活期的延长、以及其高的增殖率,为遗传物质不稳定性的发生提供了极为理想的条件。HGPIN中最常见的遗传物质的改变包括:

- 7号染色体,尤其是7q31的获得
- 染色体8p的缺失和染色体8q的获得

图1.3 HGPIN中出现的增殖性功能异常。前列腺上皮组织的增殖性区域延伸至分泌型腺腔细胞中(分化性结构)。在正常前列腺上皮组织的增殖性结构的基底细胞层中,周期性细胞不足10%。同时显示HGPIN中的增殖性标记物Mib-1和基底细胞特异性的细胞角蛋白(34 β E12)



c) 染色体 10q、16q 和 18q 的缺失

在 HGPIN 和浸润性前列腺癌中, 据报道编号染色体出现异常的总体频率极其相似, 提示它们具有相似的发病机制^[30,38]。

临床研究显示, 经去雄激素治疗后大部分 HGPIN 出现消退, 但即使通过新辅助性完全雄激素阻断治疗仍有小部分 HGPIN 持续存在^[23]。显然该研究结果反映了这样的事实, 即同良性前列腺腺泡一样, 大多数 HGPIN 病灶表达核 AR 和 Bcl-2。相反, 在分化性结构中有 Bcl-2 异常表达的 HGPIN 表现为 AR 表达的下调, 文献报道可检测的受体蛋白的水平显著减少^[18]。这种癌前病变可能逃避了雄激素依赖性的程序性细胞死亡的调节。因此, Bcl-2 可能作为一种很有前途的生物学标记物, 可用以辨别 HGPIN 的恶性程度。

虽然大量的流行病学和实验资料提示雌激素参与了前列腺癌的发病过程, 但雌激素在前列腺上皮组织恶性转化过程中的作用仍然存在争议。在人类前列腺组织中, 正常情况下 ER α mRNA 的表达仅局限于基底细胞, 但在 HGPIN 中, 出现腺腔细胞中有 ER α mRNA 的表达^[20]。在发育不良的上皮组织中, 至少 10% 的 HGPIN 表达 ER α 蛋白^[20]。在局部进展型前列腺癌患者的相当大比例的良性和发育不良的前列腺组织中, 发现有雌激素诱导性的 PS2 蛋白, 而在前列腺无癌变征象患者的前列腺组织中没有发现该蛋白^[15]。这些资料提示, 雌激素可通过 ER α 介导的过程来影响前列腺癌变过程的早期阶段。

总之, 近年来收集的所有表型和基因型资料实际上都支持 HGPIN 是源自前列腺外周带的中等级别和高级别前列腺癌的癌前病变的观点^[23,30,33]。相反地, 非典型性腺瘤样增生 (AAH) 作为移行区中低级别前列腺癌的癌前病变的意义还没有明确地确立^[33]。虽然同前列腺增生性病变相比, AAH 的增殖活性是增加的, 但同在良性前列腺组织中一样, 其增殖区域和 Bcl-2 的表达仅局限于基底细胞^[7,14]。因此, AAH 没有表现出在 HGPIN 中发现的典型的癌前增殖性和分化性功能异常。然而, AAH 也可能会出现等位基因的失衡, 这提示 AAH 和前列腺腺瘤间存在遗传学上的联系^[24]。要确立移行区中低级别前列腺癌的遗传形态学特征还需做更多的研究工作。

1.4 前列腺癌侵犯基质的机制

前列腺癌前病变中和良性前列腺组织中出现的黏附性相互作用并没有显著的不同。当恶性转化的前列腺上皮组织失去基底细胞的分化功能时, 在前列腺癌侵犯基质的早期过程中会发生巨大的变化^[3]。该过程与大量的半桥粒形成蛋白的丢失和黏附分子的表达有关, 这些黏附分子包括胶原蛋白 VII、层粘连蛋白的 $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 亚链和 $\alpha 6 \beta 4$ 整合素^[31,36]。很明显, 前列腺良性腺泡和 HGPIN 需要这些黏附性结构来维持基底细胞的分化功能。另外, 很明显恶性转化细胞表达半桥粒相关蛋白能力的丧失是 HGPIN 恶性进展为早期浸润性前列腺癌的关键步骤。在前列腺癌早期基质浸润过程中的另一个重要的变化是与肿瘤相关性的基底膜 (BM) 合成^[9,10]。浸润性前列腺

癌细胞可生成 BM 样基质和表达相关的整合素($\alpha 6 \beta 1$, $\alpha 2 \beta 1$), 这些物质可介导癌细胞黏附到这些新形成的基质上^[9,10,11] (图 1.4)。前列腺癌中这种独特的肿瘤-宿主关系持续存在于各期前列腺癌中, 包括高级别的, 转移性的和复发性的病变^[9,10,11]。近年来的原位杂交研究显示, 这些基底膜产生于肿瘤细胞而非宿主组织^[37]。同原发性前列腺肿瘤相比, 在转移性前列腺癌中可检测到高水平稳定表达的层粘连蛋白和Ⅳ型胶原蛋白的 mRNA^[37]。这提示随着肿瘤的进展 BM 的生成会增加。

肿瘤性 BMs 和正常的 BMs 在胃蛋白酶作用的敏感性上存在差别, 并缺乏半桥粒相关性层粘连蛋白 5、胶原蛋白Ⅶ和Ⅳ型胶原蛋白的 $\alpha 6$ 和 $\alpha 5$ 链^[9,31,36]。在体外实验中, 也发现 BMs 在肿瘤的基质侵犯过程中的功能性重要意义, 表现为在无胸腺的小鼠中, 前列腺癌细胞株通常需要重建 BMs (Matrigel), 以利于肿瘤的形成^[3]。总之, 重新合成的 BMs 和由特异性受体介导的黏附作用, 对前列腺癌细胞突破细胞外基质的能力有重要的促进作用, 该作用出现在前列腺癌的基质浸润和转移过程中^[3]。

1.5 前列腺癌进展和内分泌治疗失败中所涉及的遗传形态学因素

一般的前列腺癌主要由表达 PSA 和细胞因子 8, 18 的外分泌型肿瘤细胞组成, 并与正常前列腺上皮组织的分泌型腺腔细胞具有相似的表型^[35,39]。无论在原发性、转移性和复发性病灶中, 这些外分泌型的肿瘤细胞通常都表达核 AR 和 5 α 还原酶 1 和 2^[12,17]。该研究结果表明, 外分泌型的肿瘤细胞是雄激素反应性的, 且即使在前列腺癌的内分泌治疗抵抗期仍保持二氢睾酮的形成过程。但令人奇怪的是, 在雄激素非敏感的前列腺癌中仍有核 AR 的持续表达, 且在至少 30% 的复发性前列腺癌病灶中发现有高水平的 AR 基因扩增^[32]。然而, 前列腺癌组织中核 AR 的存在也并不就意味着肿瘤的雄激素依赖性。AR 基因类固醇结合区域的点突变可严重地损害受体蛋白的正常功能^[25,32]。已经发现, 在雄激素缺乏的情况下, 突变的 AR 可结合雌激素和其他类固醇^[25]。然而, 在大量的复发性前列腺癌病灶中未能发现这种点突变, 这提示还有其他因素参与了前列腺癌雄激素非敏感性发生的多因素过程。前列腺癌细胞逃避雄激素撤退治疗作用的其他途径包括它们获得神经-内分泌 (NE) 性生长特性, 或利用雌激素来促进其自身生长的能力^[20,21,22]。

1.5.1 前列腺癌的神经-内分泌性分化功能

前列腺癌中第二大最常见的表型是神经-内分泌 (NE) 性分化功能^[26,27]。正如用嗜铬颗粒蛋白 A (ChrA) 等免疫组织化学标记物所检测出的结果那

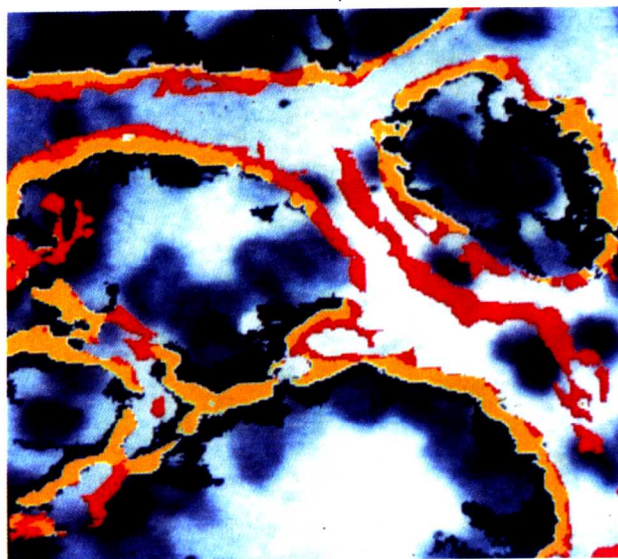


图 1.4 前列腺癌中上皮和基质的关系。表达层粘连蛋白 (红色) 的细胞周围和腺泡周围 BM 和其他 BM 结构隔开浸润性肿瘤细胞和宿主组织。 $\alpha 6 \beta 1$ 整合素 (蓝色) 等相关受体介导肿瘤细胞吸附在这些新形成的基质上。计算机辅助的双染色研究显示了细胞外受体及基底膜 (显示为黄色) 上相应配体的协同表达

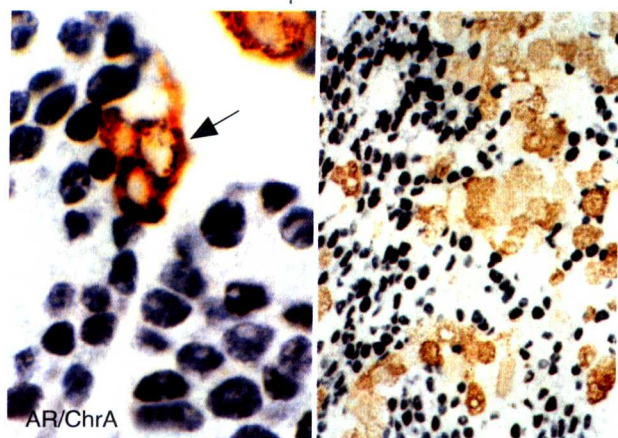


图 1.5 雄激素受体 AR 在内分泌性和外分泌性前列腺癌细胞中状态。雄激素受体表达局限于外分泌性肿瘤细胞。在原发性（左）和复发性（右）前列腺癌中，表达嗜铬颗粒蛋白 A (ChrA, 箭头) 的神经-内分泌肿瘤细胞均缺乏核雄激素受体

样，几乎所有的前列腺癌至少显示出局灶性的 NE 特性。有广泛性和多灶性 NE 特性的前列腺肿瘤（大约占有前列腺恶性肿瘤的 10%）的分化功能都较差，而肿瘤的侵袭性较强，且对内分泌治疗更加不敏感^[26,27]。已发现前列腺癌的 NE 分化功能可通过几种途径影响肿瘤的进展和导致内分泌治疗的失败^[4]。研究已经发现，在原发性、转移性和复发性前列腺癌中，表达嗜铬颗粒蛋白 A 的肿瘤细胞都不表达核 AR 受体^[12]（图 1.5）。这清楚地表明，在各期前列腺癌中，NE 表型是前列腺癌雄激素

非敏感细胞。NE 前列腺肿瘤细胞很可能通过中间分化过程，由外分泌型的细胞分化而来，这也明显显示前列腺干细胞的全能分化功能。事实上，在 NE 病灶中通常隐藏有可同时表达内分泌性 (ChrA) 和外分泌性 (PSA) 标记物的两种分泌功能的细胞类型^[13]。研究显示，NE 分化功能主要发生于细胞周期的 G₀ 期，而当肿瘤细胞再次进入细胞周期时便丧失该分化功能^[8,16]。虽然 NE 前列腺癌肿瘤细胞缺乏增殖活性，但它们对邻近的（外分泌）肿瘤细胞可以发挥生长促进作用。在体外实验中，已经在 NE 表型的前列腺癌细胞中分离出越来越多的具有生长促进作用的神经-分泌产物，包括蛙皮素、降钙素和甲状旁腺素相关肽^[26,27]。这些 NE 生长因子可能通过旁分泌（雄激素非依赖性）机制来维持邻近（外分泌性）肿瘤细胞的细胞增殖作用。通过 DNA 片段检测方法，近来的研究也表明，NE (ChrA 阳性) 肿瘤细胞可逃避凋亡性细胞死亡机制^[19,28]。考虑到放射治疗和其他细胞毒性药物化疗主要影响周期性细胞，前列腺癌的 NE 细胞缺乏增殖活性和凋亡活性可能具有一定的治疗指导意义。考虑到其细胞动力学特点，通过现有的内分泌和其他细胞毒性药物化疗的方法很难杀灭具有 NE 特性的前列腺癌细胞。最近的临床研究结果也支持这种观点。前列腺癌患者血液中 ChrA 升高意味着其预后较差，且这种前列腺癌几乎不受内分泌治疗或化疗的影响。

1.5.2 雌激素在雄激素非敏感性前列腺癌生长中的作用

从 Higgins 时代以来，雌激素已广泛应用于晚期前列腺癌的药物疗法，以减少睾丸雄激素的分泌。最近经典雌激素受体 α (ER α) 和孕酮受体 (PR) 及热休克蛋白 HSP27 等雌激素相关性蛋白的发现清楚地表明，前列腺癌细胞能利用雌激素来维持其自身的生长^[20,21,22]。与乳腺癌相反，ER α 和雌激素诱导性的 PR 及 HSP27 在前列腺癌进展过程中是个晚期性事件。在复发性和转移性前列腺癌中可以很高水平地检测到这些标记物^[20,21,22]（图 1.6）。这提示转移性的和雄激素非敏感的前列腺癌具有雌激素反应性，在去雄激素的环境中，它们能利用雌激素来维持其存在和生长。在前列腺癌进展过程中不断累积出现 ER α 和 PR 为研究抗雌激素治疗和抗促孕激素治疗在晚期前列腺癌药物治疗中的疗效提供了理论上的条件。前列腺癌发生和进

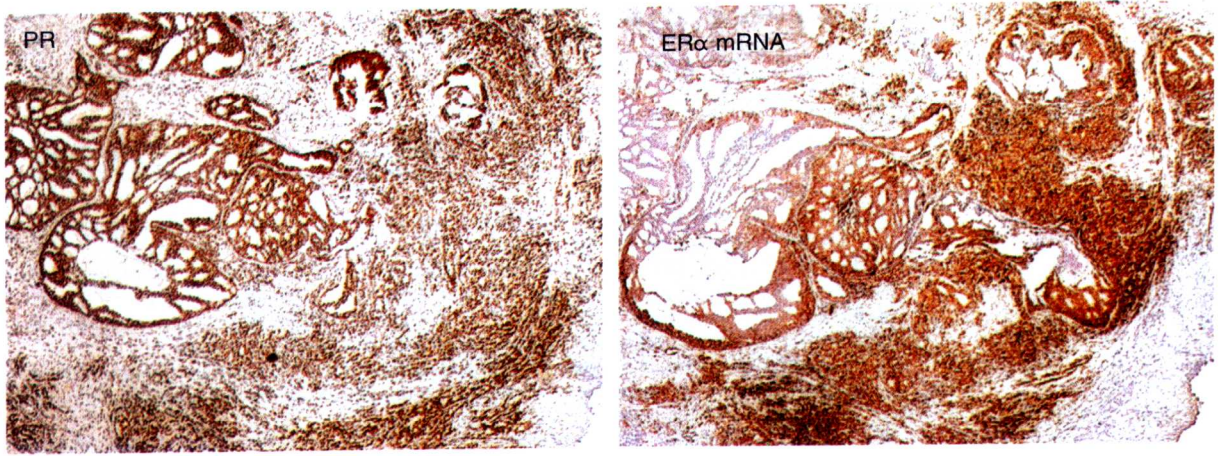


图 1.6 雌激素 (ER) 和孕酮 (PR) 在复发性前列腺癌中的表达。在雄激素非敏感性前列腺癌中可检测到高水平的雌激素受体 ER α mRNA 和孕酮受体的表达, 这提示前列腺癌细胞是通过受体介导的途径来利用雌激素

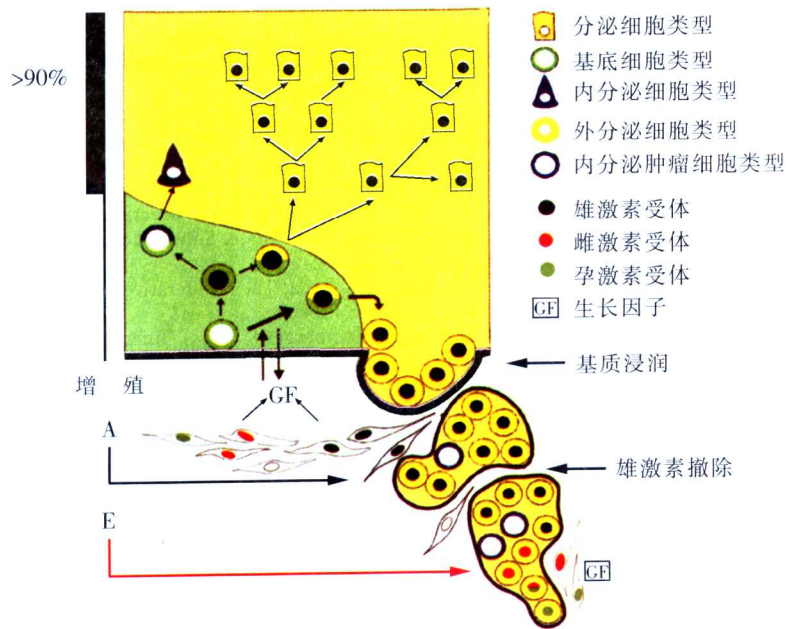


图 1.7 前列腺癌发生和肿瘤进展过程中所涉及的遗传形态学途径。前列腺癌发生的浸润前期的特征表现为前列腺上皮细胞体系中严重的分化功能和增殖功能紊乱 (见正文)。来源于基底细胞层的恶性转化癌变前体细胞获得外分泌的特性, 且生成已发生改变的细胞外基质。这些新形成的 (肿瘤相关性的) 基底膜为肿瘤细胞在前列腺癌的基质浸润和转移过程中穿透宿主组织提供了支持作用。即使在前列腺癌的内分泌治疗抵抗阶段, 外分泌性的肿瘤细胞 (前列腺癌的最常见的细胞表型) 也能保存对雄激素的反应性。然而, AR 基因的内固醇结合区域的点突变可明显地改变该受体蛋白的正常功能。在肿瘤进展过程中的不断累积出现神经-内分泌性 (NE) 肿瘤细胞明显反映了前列腺干细胞的分化潜能。由于缺乏核 AR, NE 肿瘤细胞是雄激素非敏感性细胞, 但它们能生成 NE 生长因子, 后者能促进邻近的外分泌性肿瘤细胞的生长。NE 肿瘤细胞缺乏增殖性活性和凋亡功能, 更进一步有助于药物治疗抵抗的形成。当雄激素撤退治疗后, 前列腺癌细胞获得了通过受体介导途径利用雌激素和黄体素的能力。转移性和复发性前列腺癌中 ER α 和 PR 的出现, 为晚期前列腺癌药物治疗中的抗雌激素治疗和抗黄体素治疗提供了新的治疗靶点