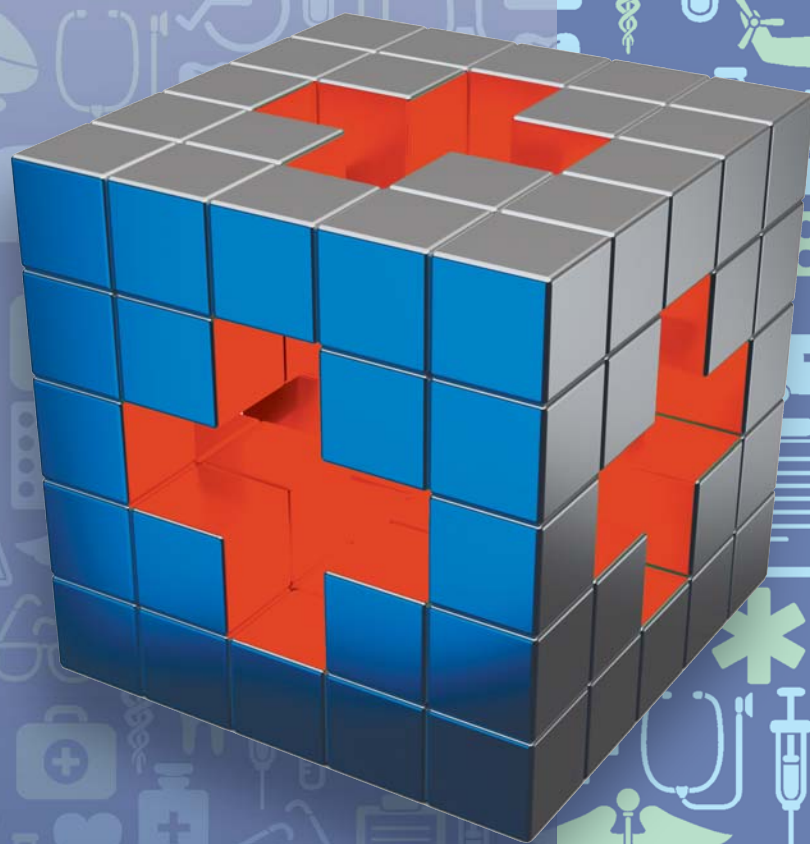




МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ

№ 26, 2015



Роль КЛИНИКА / ХИРУРГИЯ / УРОЛОГИЯ

Новые перспективы в профилактике рака предстательной железы

к.м.н. Е.И. Карпов

ГБУ РО «Городская больница № 6», медицинский центр «Гармония», Рязань

Для цитирования. Карпов Е.И. Новые перспективы в профилактике рака предстательной железы // РМЖ. 2015. № 26. С. 1576–1578.

В настоящее время заболеваемость раком простаты устойчиво возрастает на 3% в год. Его называют «онкологической бомбой замедленного действия». Важно отметить, что рак предстательной железы (РПЖ) – это болезнь, развивающаяся в течение не одного года. Процесс перерождения нормальной ткани в опухолевую зависит от ряда внутренних и внешних факторов и занимает от 3 до 20 лет. Промежуток времени от здоровой ткани до клинически и патологически значимого рака простаты, которому предшествуют состояния простатической интраэпителиальной неоплазии низкой (LPIN) и высокой (HPIN) степени в предстательной железе, составляет порядка 23–30 лет [1].

По данным ВОЗ, заболеваемость РПЖ постоянно увеличивается во всем мире, а в нашей стране в структуре онкологической заболеваемости он занимает 3-е место после злокачественных новообразований легких и желудка. До 40% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и уже 70% мужчин старше 80 лет имеют различные стадии рака простаты. К врачу с запущенным заболеванием в T3-T4 стадии и метастазами обращаются примерно половина заболевших.

Причины возникновения рака простаты крайне многообразны и окончательно не выяснены. Среди основных патогенетических аспектов формирования рака простаты необходимо отметить следующие:

1) в трансформированных клетках простаты наблюдаются многочисленные изменения экспрессии (синтеза) генов, которые контролируют пролиферацию: повышение уровня образования факторов роста и их рецепторов, активация сигнальных каскадов, ассоциированных с андрогеновыми рецепторами и рецепторами эстрогенов, повышение активности эмбриональных сигнальных путей, характерных для стволовых клеток (что обеспечивает пролиферацию, миграцию, метастатическую активность);

2) нарушение экспрессии генов и белков, контролирующих апоптоз (данный механизм обеспечивает выживание опухолевых клеток, развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратам);

3) генетические мутации и эпигенетические факторы, «сигнальные» белки, ответственные за более поздние стадии канцерогенеза (опухолевый неангиогенез – это новообразование сосудов, снабжающих растущую опухоль кислородом и питательными веществами и отвечающих за инвазию).

Для опухолевых клеток характерны патологический клеточный рост и неангиогенез, нарушение апоптоза, способность к инвазии и метастазированию. В настоящее время к этим признакам добавляется воспалительный компонент – неинфекционное «асептическое» воспаление (из-за активации провоспалительных сигнальных каскадов в клетках с ано-

мально высокой пролиферацией) и наличие особой категории недифференцированных опухолевых клеток – «опухолевые стволовые клетки» (являются родоначальниками и своеобразным резервным пулом растущей злокачественной опухоли).

Необходимо отметить, что в трансформированной клетке выходит из строя не один, а несколько регуляторных молекулярных механизмов, позволяющих ей уйти от программируемой клеточной гибели – апоптоза, и дать начало зарождающейся опухоли [1].

РПЖ относится к так называемым «хроническим» опухолям, для которых характерны высокая частота возникновения и медленный рост.

Основные ресурсы современной профилактики рака простаты находятся в области предупреждения ранней инициации гипер- и неопластических процессов, а значит, в том числе и правильном лечении воспалительных заболеваний данного органа.

Классические представления о механизмах канцерогенеза простаты базируются на ключевой роли андрогенных рецепторов (AR), которые рассматривались в качестве единственного фактора развития опухоли простаты и, как следствие, основной лекарственной мишени, на блокирование которой должно быть направлено действие лекарственных препаратов. Действительно, андрогены и андрогенные рецепторы являются ключевыми элементами развития рака простаты, поэтому андрогенная блокада остается терапией выбора при диссеминированном раке простаты уже многие десятилетия. Андрогенная блокада примерно в 80% случаев приводит к успеху – подавляется клеточная пролиферация и индуцируется апоптоз. Однако спустя 12–18 (максимум 36) мес. у всех пациентов наблюдается рецидивирование заболевания и развивается гормональная резистентность.

При этом лишь для ингибиторов 5 α -редуктазы имеются убедительные данные о способности тормозить канцерогенез в предстательной железе [2].

Но детальный анализ результатов крупномасштабных клинических исследований выявил у ингибиторов 5 α -редуктазы ряд серьезных неблагоприятных эффектов. Соотношение «риск/польза» для ингибиторов 5 α -редуктазы ставит под сомнение возможность их применения у вполне здоровых мужчин с целью химиопрофилактики РПЖ [2].

Не оправдались надежды на применение в качестве химиопрофилактики цинка, селена, витаминов E, C, A при РПЖ (исследования PHS II, SELECT) [3-5].

В настоящее время у достаточно большого количества лекарственных препаратов, пищевых и непищевых веществ выявлена способность тормозить канцерогенез в предстательной железе.

Наиболее привлекательными являются вещества, полученные из пищевых продуктов, т. к. особенностями профилактики являются длительные (иногда пожизненные) курсы приема препаратов. Другими преимуществами являются отсутствие токсичности, а также множественная противоопухолевая активность (т. е. воздействие одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза).

Два наиболее известных вещества – это индол-3-карбинол (I3C) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG). I3C содержится в большом количестве в овощах семейства крестоцветных (капуста белокочанная, цветная капуста, брокколи, брюссельская капуста).

I3C относится к мощным онкопротекторам, который модулирует метаболизм эстрогенов в печени, уменьшая долю канцерогенных метаболитов. Также он блокирует биохимическую активность α -рецепторов для эстрогена в эпителиальных и опухолевых клетках и клеточный цикл опухолевых клеток, обеспечивая мощную антиоксидантную защиту и способствуя апоптозу.

За многолетнюю историю исследований по I3C показано, что это вещество обладает высокой избирательной противоопухолевой активностью. Вначале полагали, что I3C оказывает влияние только на те клетки, в которых эстрогены являются факторами, провоцирующими пролиферацию, т. е. I3C подавляет образование и рост гормонозависимых опухолей [6, 7]. Однако позже установили, что I3C вызывает апоптоз опухолевых клеток вне зависимости от наличия эстрогеновых рецепторов.

Антипролиферативная активность I3C распространяется как на эстроген-зависимые, так и эстроген-независимые клетки, где пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогена (т. е. не имеющие эстрогеновых рецепторов). Рост таких клеток чаще всего зависит от активности ростовых факторов, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), фибробластический фактор роста (FGF), в т. ч. фактор роста кератиноцитов (FGF-7 или KGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I). В отсутствии какого-либо препятствия ростовые факторы активируют свои рецепторы, обладающие киназной активностью. I3C, проникая в клетку, блокирует множество сигнальных путей, препятствуя фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки [8].

I3C обладает мощным антипролиферативным эффектом, позволяющим ингибировать воспаление, рост и пролиферацию опухолевых клеток, в т. ч. зараженных вирусом папилломатоза, а также рост новых сосудов. Кроме того, отмечен прямой апоптотический эффект I3C на опухолевые клетки: I3C усиливает экспрессию естественных опухолевых супрессоров, которые, в свою очередь, являются ингибиторами циклин-зависимой киназы (CDK) – основного стимулятора опухолевого клеточного цикла [9, 10].

Установлен еще один эффект I3C: он вызывает апоптоз клеток, зараженных вирусом папилломатоза человека, в т. ч. теми типами вируса, которые обладают онкогенным потенциалом [11, 12]. Из-за сложностей, которые сопровождают лечение папилломатоза слизистых, данное свойство делает I3C незаменимым противовирусным препаратом при параллельном воздействии на Т-клеточное звено иммунитета.

Клинические исследования, в которых I3C применяли для лечения рецидивирующего папилломатоза гортани, показали, что он снижает папилломатозный рост в

клеточных культурах и является эффективным в опытах на животных [13, 14].

EGCG – флавоноид, содержащийся в зеленом чае. Зеленый чай обладает способностью защищать организм от различных видов рака, включая рак легких, рак простаты и рак молочной железы [15–17].

EGCG – самый сильный антиоксидант из 4 основных чайных катехинов, в 25–100 раз сильнее, чем витамины С и Е. Поэтому зеленый чай уменьшает количество свободных радикалов в организме человека, в определенной мере предотвращая возникновение рака.

Отмечено, что в странах, где традиционно население употребляет зеленый чай в больших количествах, самый низкий уровень заболеваемости РПЖ [18].

В основе антипролиферативной активности EGCG лежит его способность блокировать развитие воспалительных реакций. Цитокины IL-8, TNF- α , активируемый ими NF- κ B являются основными факторами, вовлеченными в развитие воспаления. Оно имеет место при всех заболеваниях с пролиферативным и (или) аутоиммунным компонентом, среди которых наиболее трудноизлечимыми являются атеросклероз, псориаз, полиартриты, эндометриоз, мастопатии, а также при доброкачественных и злокачественных новообразованиях. Показано, что EGCG ингибирует TNF-опосредованную активацию NF- κ B [19, 20]. Кроме того, NF- κ B ингибируется также через блокаду другого пути, индуцируемого IL-1 [21]. Инактивация обоих сигнальных путей достигается благодаря уникальной возможности EGCG вмешиваться на любом уровне провоспалительных сигнальных каскадов. Показано, что в клетках-мишенях IL-1 и TNF- α EGCG является ингибитором IRAK-киназы (ИЛ – ассоциированной цитоплазматической киназы), вовлеченной в IL-1-индуцированный сигнальный каскад, блоком фосфорилирования субъединицы p65 NF- κ B. В отсутствие NF- κ B нарушается экспрессия IL-8 – основного хемоаттрактанта и стимулятора миграции моноядерных лейкоцитов (лимфоцитов) и нейтрофилов в зону воспаления. Кроме того, IL-8 также стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

EGCG эффективно ингибирует активность некоторых предвестителей металлопротеиназ – MMP-2 и MMP-9 [21]. Подобная активность достигается даже при такой концентрации EGCG, которая наблюдается у людей, употребляющих небольшое количество чашек зеленого чая ежедневно.

Опухолевый неоангиогенез характеризуется усиленной экспрессией VEGF и его рецепторов, что способствует улучшению трофики новообразований. Появление новых сосудов в опухоли – классический пример патологического неоангиогенеза. Существенный вклад в противоопухолевую стратегию вносит блокада ангиогенеза. Блокирование VEGF или его рецепторов (VEGF-B, VEGF-C и VEGF-D) почти полностью прекращает пролиферативную активность в эндотелии сосудов. Это означает, что антиангиогенные факторы вносят существенную коррекцию в пролиферативную реакцию. Показано, что EGCG значительно снижает уровень VEGF и плотность его рецепторов *in vitro* [22].

EGCG ингибирует активность эпидермального фактора роста и индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток, что поддерживает гипотезу, высказанную в работе Shaahen et al., о том, что VEGF является фактором выживания опухолевого эндотелия [23]. Блокирование VEGF на транскрипционном и белковом уровне ведет к апоптозу эндотелиальных клеток

внутри опухолей, что не только ингибирует неогенез, но и коммитирует сами опухолевые клетки к апоптозу.

Применение зеленого чая, возможно, может предупредить возникновение РПЖ на фоне предопухолевых состояний. В небольшом (60 пациентов) рандомизированном двойном слепом исследовании показано, что прием катехинов зеленого чая в течение 1 года (в капсулах по 600 мг/сут) снизил возникновение РПЖ на фоне интраэпителиальной неоплазии в 10 раз – с 30 до 3%. Следует отметить, что при контрольной биопсии, выполненной через 6 мес. после начала лечения, в контрольной группе РПЖ был обнаружен у 6 из 30 больных, тогда как в группе пациентов, получавших катехины зеленого чая, таких случаев не было [24, 25].

Идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых I3C и EGCG и опосредующих все патогенетические звенья злокачественного роста. Противоопухолевая активность I3C и EGCG установлена в отношении огромного числа предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и тканей [15–17].

Зарубежные исследования (клиническое наблюдение, проведенное в 3 научных центрах Италии [24, 25]) подтвердили высокую эффективность катехинов зеленого чая в профилактике развития РПЖ. Противоопухолевая активность I3C и EGCG проявляется независимо от гормонального статуса (наличия гормональных рецепторов), клеток-мишеней. Способность I3C и EGCG оказывать противоопухолевый эффект на трансформированные клетки простаты сегодня доказана не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях [26].

В качестве источника I3C и EGCG возможно применение биологически активной добавки ПростаДоз, содержащей I3C, EGCG. Также в состав препарата входят экстракт плодов карликовой пальмы, витамин Е, цинк, селен. ПростаДоз практически не имеет противопоказаний, не оказывает токсического воздействия на организм даже при длительном применении и не вызывает осложнений.

Применение ПростаДоза в качестве профилактического и терапевтического средства при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, интраэпителиальной неоплазии простаты (PIN) имеет большую перспективу, доказательную базу и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. 484 с.
2. Thompson I.M. Jr, Goodman P.J., Tangen C.M. et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 369. P. 603–610.
3. Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial // *Urol. Oncol.* 2003. Vol. 21. P. 59–65.

4. Gaziano M., Robert J. Glynn, William G. Christen et al. Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men: The Physicians' Health Study II, a Randomized Controlled Trial // *JAMA.* 2009. Vol. 7. 301(1). P. 52–62.
5. Leitzmann M.F., Stampfer M.J., Michaud D.S. et al. Dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. P. 204–216.
6. Michnovicz J.J., Bradlow H.L. Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22(3). P. 227–229.
7. Wattenberg L.W., Laub W.D. Inhibitors of polycyclic hydrocarbon induced neoplasia by naturally occurring indoles // *Cancer Res.* 1978. Vol. 38. P. 1410–1413.
8. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8(4). P. 1228–1236.
9. Brandi G., Paiardini M., Cervasi B. et al. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines // *Cancer Res.* 2003. Vol. 15, 63(14). P. 4028–4036.
10. Cover C.M., Hsieh S.J., Cram E.J. et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells // *Cancer Res.* 1999. Vol. 15, 59(6). P. 1244–1251.
11. Coll D.A., Rosen C.A., Auburn K. et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol // *Am. J. Otolaryngol.* 1997. Vol. 18(4). P. 283–285.
12. Stanley M. Genital human papillomavirus infections-current and prospective therapies // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 200. Vol. 31. P. 117–124.
13. Соподатский Ю.Л., Киселев В.И., Онуфриева Е.К. и др. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола // *Вестн. оториноларингологии.* 2006. № 1. С. 46–48.
14. Rosen C.A., Bryson P.C. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results // *J. Voice.* 2004. Vol. 18 (2). P. 248–253.
15. Chinni S.R., Sarkar F.H. Akt inactivation is a key event in indole-3-carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8(4). P. 1228–1236.
16. Michnovicz J.J. Environmental modulation of estrogen metabolism in humans // *Int. Clin. Nutr. Intern. J. Obesity.* 1998. Vol. 22. P. 227–229.
17. Michnovicz J.J., Adlercreutz H., Bradlow H.L. Changes in levels of urinary estrogen metabolites after oral indole-3-carbinol treatment in humans // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89(1). P. 718–723.
18. Nelson W.G., De-Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 366–381.
19. Jeong W.S., Kim I.W., Hu R. et al. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway // *Pharm. Res.* 2004. Vol. 21(4). P. 661–670.
20. Vayalil P.K., Katiyar S.K. Treatment of epigallocatechin-3-gallate inhibits matrix metalloproteinases-2 and -9 via inhibition of activation of mitogen-activated protein kinases, c-jun and NF-kappaB in human prostate carcinoma DU-145 cells // *Prostate.* 2004. Vol. 1, 59(1). P. 33–42.
21. Garbisa S., Sartor L., Biggin S. et al. Tumor gelatinases and invasion inhibited by the green tea flavanol epigallocatechin-3-gallate // *Cancer.* 2001. Vol. 91. P. 822–832.
22. Tang F.Y., Nguyen N., Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of Akt molecule // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 106(6). P. 871–878.
23. Shaheen R.M., Davis D.W., Liu W. et al. Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59(21). P. 5412–5416.
24. Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with highgrade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2006. Vol.66. P.1234–1240.
25. Saverio Bettuzzi, Maurizio Brausi et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechinahius in volunteers with high-grade PIN: A preliminary report from a one-year proof-of-principle study // *Cancer Res.* 2000. Vol. 66(2). P. 1234–1240.
26. Brausi M., Rizzi F., Bettuzzi S. Chemoprevention of human prostate cancer by green tea catechins: two years later. A follow-up update // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 54 (2). P. 472–473.