

А.З. Винаров, А.В. Амосов, Е.А. Безруков, Д.В. Бутнару

Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова

# Химиопрофилактика рака простаты: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

**Проблема рака предстательной железы (РПЖ) – одна из наиболее актуальных и социально значимых. По данным аутопсийного материала, РПЖ встречается у 30-40% мужчин старше 50 лет, умерших не от рака простаты. Клинически значимые формы развиваются в среднем у 13%, а умирает от рака простаты около 3% мужчин (1, 2).**

**З**аболеваемость РПЖ в России на 2000 год составила 13,6 на 100 тыс. населения, что соответствует 4 месту по уровню заболеваемости, а по уровню прироста за период с 1990 по 2000 гг. рак простаты находится на 2 месте (63,9%) (3). За 11 лет (с 1989 по 2000 гг.) число впервые выявленных случаев заболевания увеличилось более чем в 2 раза – с 5,5 до 11,6 тыс. Смертность за эти же годы увеличилась с 6,5 до 7,8 на 100 тыс. населения (3).

Более 8 из 10 пациентов, страдающих РПЖ, – это мужчины старше 65 лет. Ожидается, что к 2050 году про-

цент населения старше 65 лет увеличится в Германии с 16 до 24%, в Италии – с 14 до 22%, в США – с 11 до 18%, а в Японии – с 9 до 22% (4).

Увеличение продолжительности жизни и старение мужского населения закономерно приводят к росту заболеваемости РПЖ.

В настоящее время признается ступенчатая теория канцерогенеза, в которой отмечают 3 последовательных этапа: инициацию, промоцию и прогрессию (5). Признается, что опухолевые клетки имеют «неправильный геном». Процесс опухолевого перерождения – это длительный процесс накопления генетических дефектов (6). Значимую роль в патогенезе повреждения молекул ДНК, мутагенезе и развитии раковых болезней у человека отводят свободным радикалам (7). На этапе инициации и промоции повреждения ДНК не достигают критического уровня, а фенотипически (т.е. на гистологическом уровне) они проявляются предраковым изменением эпителия, что в случае предстательной железы представлено простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН ВС) или атипической мелкожелезистой пролиферацией – ASAP (atypical small acinar proliferation). С течением времени повреждения ДНК достигают необратимого критического уровня, и развивается рак простаты *in situ*. В дальнейшем он приобретает способность к инвазивному и метастатическому росту. На основании многочисленных клинических, эпидемиологических, молекулярно-генетических и гистохимических исследований выявлена интимная связь ПИН ВС, ASAP и РПЖ.

Таким образом, непосредственным гистологическим субстратом, на который с целью профилактики РПЖ может быть направлено воздействие потенциальных химиопрофилактических агентов, является ПИН ВС и ASAP.

Следует отметить особенности эпидемиологии рака простаты в глобальном масштабе (рисунок 1).

Наиболее высокая заболеваемость, как отмечалось, встречается в западных странах: в США – от 44,3 до 100,2 (в зависимости от расы и места проживания), в Швеции – 44,4, в Швейцарии – 36,3 на 100 тыс. населения; наиболее низкая – в юго-восточном регионе: в Шанхае – 0,8, в Японии – около 4, в Гонконге – 5,1, в Индии – 6,8 на 100 тыс. населения (8). То есть заболеваемость в Азии в 100 с лишним раз ниже, чем в Северной Америке (9).

Заболеваемость раком простаты среди китайцев, мигрировавших в США (Лос-Анджелес), составляет 19,8 на 100 тыс. населения, т.е. более чем в 20 раз выше, чем в Китае. Аналогичная картина отмечается и среди японцев: заболеваемость японцев в США составляет от 32,9 до 34,4 на 100 тыс. населения (9), т.е. в 8,5 раз выше, чем в Японии (10).

Анализ эпидемиологических данных позволяет сделать вывод, что заболеваемость РПЖ зависит не только от генетических и расовых факторов, но также обусловлена особенностями региона проживания. Большинство ученых склонны считать, что под «особенностями региона» следует подразумевать особенности рациона (11).

Диета, богатая различными антиоксидантами (витамины Е, С, А, каротиноиды и др.) и фитостероидными

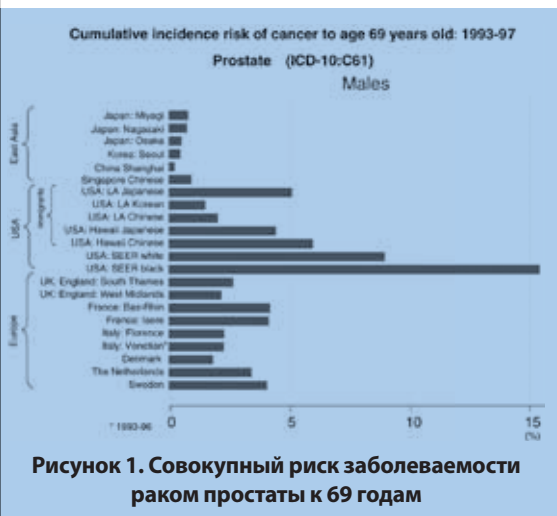


Рисунок 1. Совокупный риск заболеваемости раком простаты к 69 годам

**Таблица. Исследования по профилактике рака простаты**

Субъект исследования	Объект исследования	Количество участников	Статус исследования	Результат исследования
Здоровые мужчины	Селен и витамин Е: монотерапия или их комбинация. SELECT	35533	Получены результаты (2009)	Ни селен, ни витамин Е в виде монотерапии или в комбинации: селен + витамин Е неэффективны в профилактике развития рака простаты
Здоровые мужчины (The Physicians' Health Study II)	Витамин С и витамин Е	14461	Окончено	Ни витамин С, ни витамин Е в виде монотерапии или в комбинации: витамин С + витамин Е неэффективны в профилактике развития рака простаты
Здоровые мужчины	Финастерид или Плацебо. PCPT	18882	Окончено	Снижение риска РПЖ на 25%
Повышен ПСА + отрицательная биопсия. Высокий риск рака простаты	Дутастерид или Плацебо. REDUCE	8231	Окончено	Снижение риска РПЖ на 23,5%
Выявленная ПИН ВС	Торемифен	1200	Окончание исследования – в 2010 г.	Ожидаются

(флавоноиды и изофлавоноиды), характерная для населения Азии и Средиземноморья, обуславливает более низкую частоту РПЖ, чем характер питания в Западной Европе и США (12), где в основном потребляется высококалорийная пища и преобладает гиподинамия.

В качестве химиопротективных агентов рака простаты исследуются следующие: ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы (финастерид, дутастерид), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (торемифен), селен, витамины Е, С, А, Д; каротиноиды (ликопин,  $\beta$ -каротин), селен, компоненты зеленого чая и изофлавоноиды сои (генистеин, диадзеин), нестероидные противовоспалительные препараты и другие.

В таблице представлены основные исследования по профилактике рака простаты, осуществляемые в мире.

SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial) (13) – крупное рандомизированное интервенционное исследование, спонсируемое Национальным институтом рака США. Дизайн исследования: здоровые мужчины старше 50 лет были разделены на 4 группы, получающие: селен, витамин Е, селен и витамин Е, плацебо. Результаты исследования указывают: ни селен, ни витамин Е, ни их комбинация не приводят к снижению риска развития рака простаты (14).

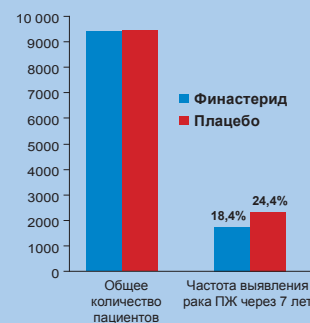
Тем не менее Dolph L. Hatfield, Vadim N. Gladyshev (15) указывают на необходимость исследований, которые помогут лучше понять биологическую роль селена в организме, чтобы использовать данный микроэлемент с наибольшей выгодой для человека.

PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) (16) – первое крупномасштабное исследование по профилактике рака простаты. Финастерид – ингибитор

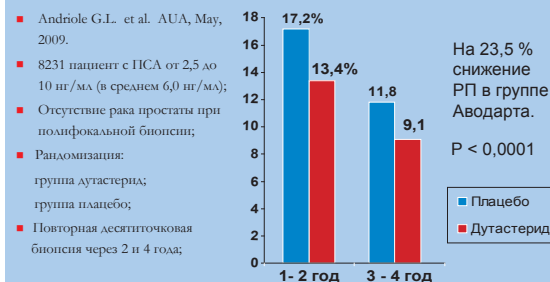
5- $\alpha$ -редуктазы II типа. Дизайн исследования: в исследовании участвовали мужчины в возрасте от 55 лет и старше с нормальными данными пальцевого ректального исследования простаты и уровнем простатспецифического антигена (ПСА) 3 нг/мл и менее. Испытуемые были разделены на 2 группы: I группа получала финастерид 5 мг/сут., II – плацебо. Длительность наблюдения – 7 лет. В случае повышения уровня ПСА выше 4 нг/мл в ходе наблюдения рекомендовалась биопсия простаты. После окончания исследования всем больным рекомендовалось пройти биопсию вне зависимости от уровня ПСА. Результаты: частота выявления РПЖ в группе финастерида оказалась на 24,8% меньше, чем в группе плацебо (рисунок 2).

Однако в группе финастерида частота рака с высоким показателем Глисона (7-10) была выше. Эти данные вызвали многочисленные дебаты. Тем не менее после корректировки результатов исследования (по плотности биоптатов) оказалось, что финастерид снижает риск рака простаты как с высоким, так и с низким показателем Глисона (17). Объяснение следующее: финастерид, уменьшая общий объем простаты, не влияет на объем имеющейся низкодифференцированной опухоли, тем самым повышая выявляемость рака с высоким показателем Глисона при повторной биопсии.

REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) (18) – 4-летнее проспективное рандомизированное мультицентровое плацебо-контролируемое III фазы исследование (дутастерид – ингибитор 5- $\alpha$ -редуктазы обоих типов). Пациентам 50-75 лет с повышенным уровнем ПСА (2,5-10 нг/мл) и наличием ПИН ВС в течение 4 лет назначали дутастерид 0,5 мг/сут. Кон-

**Профилактика развития рака простаты: исследование PCPT**


Частота выявления рака ПЖ в группе финастерида на 24,8% меньше, чем в группе плацебо

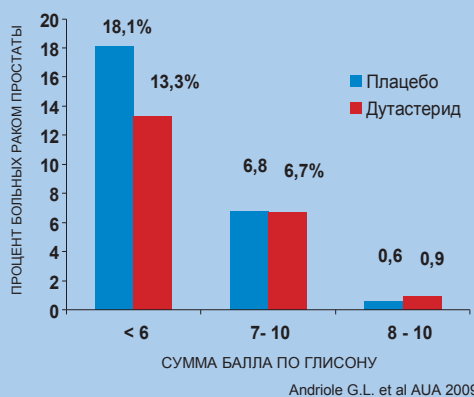
**Рисунок 2. Результаты исследования PCPT**
**Профилактика развития рака простаты : исследование REDUCE**

**Рисунок 3. Результаты исследования REDUCE**

трольная биопсия простаты выполнялась через 12 и 24 месяца.

Результаты: в группе дутастерида снижение рака простаты на 23,5% (рисунки 3, 4).

Торемифен (Toremifene) относится к группе селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. В 2006 г. опубликованы данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (фаза IIB) (19). Дизайн исследования: пациенты (всего 514 мужчин) с выявленной ПИН ВС в течение года получали торемифен в

## Профилактика развития рака простаты : исследование REDUCE.



**Рисунок 4. Результаты исследования REDUCE: различия по степени дифференцировки опухоли**

дозировке 20 мг/сут., 40 мг/сут., 60 мг/сут. или плацебо. Повторные биопсии выполняли через 6 и 12 месяцев. Результаты: каждая из трех доз торемифена приводила к снижению риска развития рака простаты. Наиболее эффективной оказалась дозировка 20 мг/сут., при которой риск развития РПЖ снижался на 48,2% (9,1% vs 17,4%,  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой плацебо. Побочные эффекты в группах достоверно не отличались от плацебо. Сумма баллов по Глиссону достоверно не отличалась в подгруппах. Результаты данного исследования послужили толчком для

более углубленного изучения влияния торемифена на риск развития рака простаты.

В настоящее время (с 2005 по 2010 гг.) проводится исследование (20) (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Efficacy and Safety Study of Toremifene Citrate for the Prevention of Prostate Cancer in Men With High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) по профилактике рака простаты у мужчин с ПИН ВС. Дизайн исследования: мужчины 30 лет и старше (всего рекрутировано 1590 добровольцев) с выявленной ПИН ВС в течение 36 месяцев получают 20 мг/сут. торемифена цитрата или плацебо. Контрольные биопсии выполняются через 12, 24 и 36 месяцев от начала приема препарата. Результаты исследования планируется получить в феврале 2010 года.

Селен (L-Selenium-Based Chemoprevention Of Prostate Cancer Among Men With High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) (21) – двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование (фаза III) по профилактике рака простаты у мужчин с ПИН ВС. Дизайн исследования: мужчинам старше 40 лет с диагностированной ПИН ВС в течение 3 лет назначают селен-метионин в дозировке 200 мкг/сут. или плацебо. Контрольные обследования пациентов прово-

дятся 2 раза в год в течение 2 лет, далее 1 раз в год в течение 8 лет. Результаты будут оцениваться на основании контрольной биопсии простаты.

Соя, витамин Е, селен (A double blind, placebo-controlled, randomized study of combination vitamin E, selenium and soy product in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia) (22) – двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование по профилактике рака простаты у мужчин с ПИН ВС. Дизайн исследования подобен предыдущим. Пациентам с ПИН ВС в течение 3 лет назначали пищевую добавку, содержащую сою, витамин Е, селен (дозировку не указаны) или плацебо. Через 12, 24 и 36 месяцев выполнялась биопсия простаты. Результаты получены в этом году (23). К сожалению, данная комбинация (соя, витамин Е, селен) не приводит к снижению риска развития рака простаты. Рак простаты выявлен у 26,4% мужчин, что не отличается от группы плацебо.

Проблема профилактики рака простаты актуальна. Поиск путей профилактики поможет глубже понять механизмы возникновения рака простаты. Результаты исследований указывают на эффективность профилактики РПЖ пока главным образом с помощью ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы (финастерид и дутастерид).

## Литература

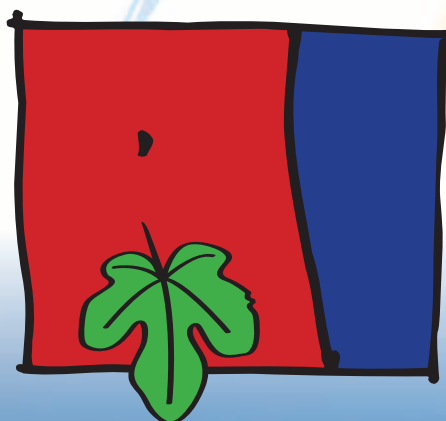
- Seidman H., Mushinski M.H., Gelb S.K., Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer: United States. (Abstract) // Cancer J Clin. 1985; 35: 36-56.
- Coates M., Armstrong B. Cancer in NSW. Incidence and Mortality. 1994; 58-59.
- Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 437-439.
- Carter H.B., Coffey D.S. The prostate: an increasing medical problem. Prostate cancer. 1990; 16: 39-48.
- Мазо Е.Б., Мешков В.В.. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. М.: Гэотар-мед, 2001. С. 10-11.
- Мушкхамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. С. 501.
- Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. Lawrence J. Marnett, James N. Riggins, and James D. West.
- Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J. (eds), Powel J. Cancer incidence in five Continents, vol. VI, IARC Scientific Publication, №20, Lyon (1992).
- Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: the argument for // Eur. Urol. 1996; Vol. 29, Suppl. 2: 3-9.
- Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты. В материалах Европейской школы онкологов. «Рак простаты». М., 1997.
- Kolonel L.N., Hankin J.H., Whittemore A.S., Wu A.H., Gallagher R.P., Wilkens L.R., John E.M., Howe G.R., Dreon D.M., West D.W. and Paffenbarger R.S., Jr. (2000) Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 9, 795-804.
- Norrish A.E., Jackson R.T., Sharpe S.J., Skeaff C.M. Prostate cancer and dietary carotenoids // Am. J. Epidemiol. 2000; Vol. 151: 119-123.
- Klein E.A., Thompson I.M., Lippman S.M., Goodman P.J., Albanes D., Taylor Ph. R., Coltman C. SELECT: the selenium and vitamin E cancer prevention trial // Urol. Oncol. 2003; Vol. 21: 59-65.
- Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J., Lucia M.S., Thompson I.M., Ford L.G., Parnes H.L., Minasian L.M., Gaziano J.M., Hartline J.A., Parsons J.K., Bearden J.D. 3rd, Crawford E.D., Goodman G.E., Claudio J., Winquist E., Cook E.D., Karp D.D., Walther P., Lieber M.M., Kristal A.R., Darke A.K., Arnold K.B., Ganz P.A., Santella R.M., Albanes D., Taylor P.R., Probstfeld J.L., Jagpal T.J., Crowley J.J., Meyskens F.L. Jr, Baker L.H., Coltman C.A. Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // JAMA. 2009 Jan 7; 301(1): 39-51. Epub 2008 Dec 9.
- Dolph L. Hatfield and Vadim N. Gladyshev. The Outcome of Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) Reveals the Need for Better Understanding of Selenium Biology Mol Interv. 2009 February; 9(1): 18-21.
- Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // N Engl J Med. 2003; 349: 215-24.
- Kaplan S.A., Roehrborn C.G., Meehan A.G., Liu K.S., Carides A.D., Binkowitz B.S., Heyden N.L., Vaughan E.D. Jr. PCPT: Evidence that finasteride reduces risk of most frequently detected intermediate- and high-grade (Gleason score 6 and 7) cancer // Urology. 2009 May; 73(5): 935-9. Epub 2009 Mar 28.
- Andriole G., Bostwick D., Brawley O., Gomella L., Marberger M., Tindall D. et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial // J Urol. 2004; 172: 1314-7.
- Price D., Stein B., Sieber P., Tutrone R., Bailen J., Goluboff E., Burzon D., Bostwick D., Steiner M. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial // J Urol. 2006 Sep; 176(3): 965-70; discussion 970-1.
- <http://www.gtxinc.com/Pipeline/Toremifene20mg.aspx?Sid=3>
- Marshall J.R., Sakr W., Wood D., Berry D., Tangen C., Parker F., Thompson I., Lippman S.M., Lieberman R., Alberts D., Jarrard D., Coltman C., Greenwald P., Minasian L., Crawford E.D. Design and progress of a trial of selenium to prevent prostate cancer among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Aug; 15(8): 1479-84.
- [http://webapps.cihrrsc.gc.ca/funding/detail\\_e?pResearchId=1530482&p\\_version=CS&p\\_language=E&p\\_session\\_id=638778](http://webapps.cihrrsc.gc.ca/funding/detail_e?pResearchId=1530482&p_version=CS&p_language=E&p_session_id=638778)
- Fleshner et al. Randomized trial of combination vitamin E, selenium and soy protein among men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN). The Journal of Urology, 2009; 181 (4): 263 DOI: 10.1016/S0022-5347(09)60750-3.

**Фокусин**<sup>®</sup>  
ТАМСУЛОЗИН

**ПЕНЕСТЕР**  
финастерид

ДОКСАЗОЗИН  
**ЗОКСОН**

Комбинированная терапия препаратами  $\alpha_1$ -адреноблокаторов и ингибиторов  $5\alpha$ -редуктазы признана терапией выбора у пациентов с высоким риском прогрессии ДГПЖ<sup>1</sup>

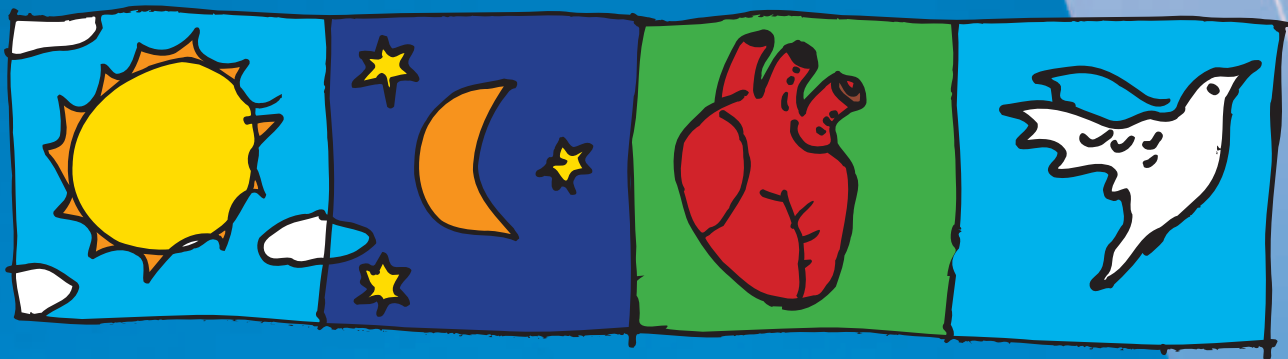


**Комбинированная терапия:**<sup>2,3</sup>

- Существенно уменьшает прогрессию доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ)
- Снижает риск острой задержки мочи
- Уменьшает риск хирургического вмешательства
- Клинически значимо улучшает качество жизни пациентов

# ЖИЗНЬ В ФОКУСЕ

Современный подход к терапии ДГПЖ



RU.GNL.09.12.01

1. В. Е. Охриц, А. Б. Богданов, Е. И. Велиев. Особенности лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных с высоким риском прогрессии заболевания. Лечащий врач, февраль 2008, стр. 82-85, № 2. 2. JD McConnell et al. The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med. 349: 25; 2003: 2387-2398. 3. А. Б. Богданов, И. В. Лукьянов, Е. И. Велиев. Эффертивность и безопасность комбинированного применения доксазозина и финастерида при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Трудный пациент. № 3, том 5; 2007, стр.41-45.

**НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. Перед назначением препаратов ознакомьтесь с полным вариантом инструкции**

Рег. уд.: ЛС-001633 (фокусин)  
П №014395/01 (зоксон)  
ЛС-000133 (пенестер)

ООО «ЗЕНТИВА Фарма»  
119017, Москва, Б.Ордынка, 40/4-604  
тел.: 721-16-66/67/68, факс: 721-16-69  
e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru

**ZENTIVA**  
Компания Группы санofi-авентис