



Городская  
больница № 6,  
Рязань

Медицинский  
центр  
«Гармония»,  
Рязань

# Профилактика рака предстательной железы: современное состояние проблемы

Е.И. Карпов

Адрес для переписки: Евгений Иванович Карпов, urologkarpov@yandex.ru

*Рассмотрены вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения рака предстательной железы. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что можно влиять на процессы опухолевого роста, в том числе с помощью химиопрофилактики. К химиопрофилактике относят использование синтетических или натуральных фармакологических агентов, которые способны замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его или полностью подавить. Более подробно рассмотрен эффект применения таких химиопрофилактических агентов, как индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, химиопрофилактика, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат

## Эпидемиология

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость раком предстательной железы, который называют «онкологической бомбой замедленного действия», устойчиво растет во всем мире (приблизительно на 3% в год). В нашей стране в структуре онкологической заболеваемости рак предстательной железы занимает третье место после злокачественных новообразований легкого и желудка. До 40% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и 70% мужчин старше 80 лет страдают раком простаты. При этом примерно полови-

на пациентов обращаются к врачу уже с заболеванием в запущенной стадии и наличием метастазов [1].

## Патогенез

Причины возникновения рака простаты многообразны и окончательно не выяснены. Однако можно выделить некоторые молекулярные механизмы патогенеза данного заболевания.

Во-первых, в трансформированных клетках простаты наблюдаются многочисленные изменения экспрессии (синтеза) генов, которые контролируют пролиферацию. Так, регистрируется по-

вышенный уровень образования факторов роста и их рецепторов, активируются сигнальные каскады, ассоциированные с андрогенными рецепторами и рецепторами эстрогенов, повышается активность эмбриональных сигнальных путей, характерных для стволовых клеток. Все эти компоненты придают трансформированным клеткам простаты агрессивные свойства, стимулируют их пролиферацию, миграцию и метастатическую активность [2–5].

Во-вторых, в простатических клетках, вставших на путь злокачественного перерождения, нарушена экспрессия генов и белков, контролирующих апоптоз (данный механизм обеспечивает выживание опухолевых клеток, развитие резистентности к химиотерапевтическим препаратам) [6].

В-третьих, есть данные, раскрывающие роль генетических мутаций и эпигенетических факторов в возникновении рака предстательной железы, а также сигнальных белков, ответственных за более поздние стадии канцерогенеза, – опухолевый неогенез (новообразование сосудов, снабжающих растущую опухоль кислородом и питательными веществами и отвечающих за инвазию).



## Лечение

Классические представления о механизмах канцерогенеза простаты базируются на ключевой роли андрогенных рецепторов, которые рассматривались в качестве единственного фактора в развитии опухоли простаты и, как следствие, основной лекарственной мишени. Именно на блокирование андрогенных рецепторов 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) месяцев у пациентов наблюдается рецидив заболевания и развивается гормональная резистентность.

Таким образом, все существующие подходы к лечению действенны лишь у пациентов с локализованными гормонзависимыми формами опухолей. В случае прогрессии заболевания, развития метастазов и появления гормонрефрактерности все проводимые мероприятия становятся неэффективными. Прогрессирование рака простаты на фоне гормональной терапии – главная проблема современной онкоурологии.

Один из способов решения данной проблемы состоит в применении таргетной противоопухолевой терапии, избирательно направленной на коррекцию ключевых звеньев процесса опухолеобразования. Появление противоопухолевых препаратов направленного (таргетного) действия стало возможным только после установления и всестороннего изучения молекулярных механизмов канцерогенеза. Что отличает раковую клетку от нормальной? Для опухолевых клеток характерны патологический клеточный рост и неоангиогенез, 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 аномально высокой пролиферацией) и наличие особой категории недифференцированных опухолевых клеток (родоначальники и своеобразный резервный пул растущей злокачественной опухоли). Главными мишенями таргетных противоопухолевых препаратов, избирательно поражающих трансформированные клетки, являются ключевые белковые молекулы – участники вышеперечисленных биологических процессов, а также некоторые гены (онкогены, опухоль-супрессорные гены) и ферменты, участвующие в клеточной трансформации.

В трансформированной клетке нарушен не один, а несколько регуляторных молекулярных механизмов, что позволяет ей избежать программируемой клеточной гибели – апоптоза – и дает начало зарождающейся опухоли [7]. В этой связи терапия направленного действия при раке простаты эффективна только, если «бьет» одновременно по нескольким, минимум трем-четырем молекулярным мишеням («мультифокальная», или «мультимолекулярная», таргетная терапия). Иначе говоря, пациент принимает три-четыре препарата, которые влияют на разные звенья канцерогенеза: подавляют пролиферацию, усиливают апоптоз опухолевых клеток, блокируют опухолевый неоангиогенез. Однако наряду с эффективностью комбинированная химиотерапия характеризуется повышенной токсичностью.

## Химиопрофилактика

Рассмотрим клинический случай. У пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при пальцевом исследовании был обнаружен небольшой узел в предстательной железе. На ультразвуковом исследовании простаты определен гипоэхогенный участок. Уровень простатичес-

кого специфического антигена – 5,8 нг/мл. При биопсии простаты злокачественных клеток не выявлено. Мужчине был рекомендован повторный осмотр через три месяца. С одной стороны, это еще не патологический процесс, который требует оперативного лечения, с другой стороны, такое состояние – уже не норма. С точки зрения врача эта тактика называется наблюдением, с точки зрения пациента – мучительное ожидание, с точки зрения фармакотерапии – терапевтический вакуум. Можно ли как-то повлиять на изменения в предстательной железе на данном этапе? В клинических рекомендациях по лечению рака простаты Европейской ассоциации урологов (2015) указано, что «в настоящее время нельзя дать четких рекомендаций по профилактическим мероприятиям из-за отсутствия убедительных данных» [1]. Так можно ли что-то предпринять?

Рак предстательной железы относится к так называемым хроническим опухолям, для которых характерны высокая частота возникновения и медленный рост [8]. Путь от здоровой ткани до клинически и патологически значимого онкологического процесса, которому предшествует состояние простатической интраэпителиальной неоплазии низкой и высокой степени в предстательной железе, может занимать 20–30 лет.

На сегодняшний день имеются экспериментальные и клинические исследования, показывающие возможность влияния на процессы опухолевого роста. Главные надежды в предотвращении развития рака предстательной железы связывают с активной онкохимиопрофилактикой и ранней доклинической диагностикой опухоли.

Ключевые моменты, которые лежат в основе химиопрофилактики рака, можно определить следующим образом. Во-первых, рак может быть контролируемым и управляемым, но только на ранних стадиях формирования опухоли, когда процессы клеточной трансформации не приняли необратимого характера. Во-вторых,

Урология



негативный сигнал, который подталкивает зарождающийся опухолевый клон к безудержному росту, можно прервать.

К химиопрофилактике относят использование синтетических или натуральных фармакологических агентов, способных замедлить скорость развития опухолевого процесса, обратить его или полностью подавить [9, 10].

В качестве химиопрофилактических агентов рака рассматриваются такие препараты, как ингибиторы 5-альфа-редуктазы, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, нестероидные противовоспалительные средства, альфа-1-адреноблокаторы.

При этом лишь для ингибиторов 5-альфа-редуктазы имеются убедительные данные о способности тормозить канцерогенез в предстательной железе [11, 12]. Однако детальный анализ результатов крупномасштабных клинических исследований выявил у ингибиторов 5-альфа-редуктазы ряд серьезных побочных действий. Соотношение «риск/польза» для ингибиторов 5-альфа-редуктазы ставит под сомнение возможность их применения у вполне здоровых мужчин с целью химиопрофилактики рака предстательной железы [13]. Не оправдались надежды на применение в качестве химиопрофилактики рака предстательной железы цинка, селена, витаминов E, C, A [14, 15].

## Индолы и флавоноиды в химиопрофилактике рака предстательной железы

Все больше специалистов начинают исследовать возможности использования в химиопрофилактике рака препаратов на основе веществ природного происхождения, обладающих способностью тормозить канцерогенез в предстательной железе [16, 17]. Следует отметить преимущества таких препаратов. Во-первых, это отсутствие токсичности и, следовательно, возможность их длительного применения (онкохимиопрофилактика подразумевает долгосрочные, иногда пожизненные курсы). Во-вторых, множественная противоопухолевая активность (то есть воздействие одновременно на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза).

Два наиболее известных вещества – индол-3-карбинол (indole-3-carbinol) и эпигаллокатехин-3-галлат (epigallocatechin-3-gallate). Индол-3-карбинол, который в большом количестве содержится в овощах семейства крестоцветных: белокачанной, цветной, брюссельской капусте, брокколи, – относится к мощным онкопротекторам. Он модулирует метаболизм эстрогенов в печени, уменьшая долю канцерогенных метаболитов. Кроме того, индол-3-карбинол блокирует биохимическую активность альфа-рецепторов для эстрогена в эпителиальных и опухолевых клетках и клеточный цикл опухолевых клеток, обеспечивая мощную антиоксидантную защиту и способствуя апоптозу.

Эпигаллокатехин-3-галлат – флавоноид, содержащийся в зеленом чае, самый активный из четырех основных чайных катехинов антиоксидант: в 100 раз более эффективный, чем витамин C, и в 25 раз более действенный, чем витамин E. Предполагается, что результатом значительной антиоксидантной активности является защита клеток от поражения свободными радикалами, индуцируемыми различными

канцерогенными воздействиями. Можно сказать, что употребление зеленого чая уменьшает количество свободных радикалов в организме человека, в определенной мере предотвращая возникновение рака, включая рак легкого, простаты и молочной железы [18, 19]. Отмечено, что в странах, где население традиционно употребляет зеленый чай в больших количествах, самый низкий уровень заболеваемости раком предстательной железы. Зарубежные исследования, в частности клиническое наблюдение, проведенное в трех научных центрах Италии [20, 21], подтвердили высокую эффективность катехинов зеленого чая в профилактике развития рака предстательной железы.

Идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом и опосредующих все патогенетические звенья злокачественного роста. Противоопухолевая активность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата установлена в отношении предопухолевых и опухолевых заболеваний различных органов и тканей.

Противоопухолевая активность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата проявляется независимо от гормонального статуса (наличия гормональных рецепторов) клеток-мишеней. Способность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата оказывать противоопухолевый эффект в отношении трансформированных клеток простаты сегодня доказана не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях [20, 21].

Источником индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата может послужить биологически активная добавка ПростаДоз. В состав ПростаДоза также входят экстракт плодов карликовой пальмы, витамин E, цинк, селен. ПростаДоз практически не имеет противопоказаний, не оказывает токсического воздействия на орга-

Способность индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата оказывать противоопухолевый эффект в отношении трансформированных клеток простаты сегодня доказана не только в лабораторных экспериментах, но и в рандомизированных клинических исследованиях.

Источником индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата может послужить биологически активная добавка ПростаДоз

# ПростаДоз®

ЗДОРОВЬЕ ПРОСТАТЫ  
БЕЗ СКРЫТЫХ УГРОЗ

СИМПТОМЫ

ПОСЛЕДСТВИЯ



ПРОСТАТОПРОТЕКТОР  
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

**ОНКОПРОТЕКТОРНОЕ  
ДЕЙСТВИЕ  
ДВУХ КОМПОНЕНТОВ**

- **ЭКСТРАКТ TEAVIGO™**
- **ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ**

- Экстракт плодов *Serenoa Repens*
- Цинк • Селен • Витамин E

МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «НИЖФАРМ», РФ 603950, Нижний Новгород, ГСП-458, ул.Салганская, 7  
Тел.: +7 831 278 8088, факс: +7 831 430 7213. СОГР RU.77.99.11.003.E.005050.06.14.  
Имеются противопоказания.

STADA  
C I S

реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ





низм даже при длительном применении и не вызывает осложнений. Применение ПростаДоза в качестве химиопрофилактического и терапевтического средства при

доброкачественной гиперплазии предстательной железы, интраэпителиальной неоплазии простаты, а также в качестве безопасного негормонального лекарственного

средства для первичной и вторичной химиопрофилактики рака предстательной железы имеет основания и требует дальнейшего изучения. ☺

## Литература

1. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. Guidelines on prostate cancer. EAU, 2015 // www.uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\_LRV2-2015.pdf.
2. Karhadkar S.S., Bova G.S., Abdallah N. et al. Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis // Nature. 2004. Vol. 431. № 7009. P. 707–712.
3. Mimeault M., Pommery N., Henichart J.P. New advances on prostate carcinogenesis and therapies: involvement of EGF-EGFR transduction system // Growth Factors. 2003. Vol. 21. № 1. P. 1–14.
4. Olsen C.L., Hsu P.P., Glienke J. et al. Hedgehog-interacting protein is highly expressed in endothelial cells but down-regulated during angiogenesis and in several human tumors // BMC Cancer. 2004. Vol. 4. P. 43.
5. Zhu H., Mazor M., Kawano Y. et al. Analysis of Wnt gene expression in prostate cancer: mutual inhibition by WNT11 and the androgen receptor // Cancer Res. Vol. 64. № 21. P. 7918–7926.
6. Lee E.C., Tenniswood M. Programmed cell death and survival pathways in prostate cancer cells // Arch. Androl. Vol. 50. № 1. P. 27–32.
7. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. М.: Димитрийд Групп, 2009.
8. Singh R.P., Agarwal R. Mechanisms of action of novel agents for prostate cancer chemoprevention // Endocr. Relat. Cancer. 2006. Vol. 13. № 3. P. 751–778.
9. Hong W.K., Sporn M.B. Recent advances in chemoprevention of cancer // Science. 1997. Vol. 278. № 5340. P. 1073–1077.
10. Kelloff G.J., Lieberman R., Steele V.E. et al. Agents, biomarkers, and cohorts for chemopreventive agent development in prostate cancer // Urology. 2001. Vol. 57. № 4. Suppl. 1. P. 46–51.
11. Ercole B., Parekh D.J. Methods to predict and lower the risk of prostate cancer // ScientificWorldJournal. 2011. Vol. 11. P. 742–748.
12. Rittmaster R.S. Chemoprevention of prostate cancer // Acta Oncol. 2011. Vol. 50. Suppl. 1. P. 127–136.
13. Theoret M.R., Ning Y.M., Zhang J.J. The risks and benefits of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate-cancer prevention // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 2. P. 97–99.
14. Gaziano J.M., Sesso H.D., Christen W.G. et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial // JAMA. 2012. Vol. 308. № 18. P. 1871–1880.
15. Dunn B.K., Richmond E.S., Minasian L.M. et al. A nutrient approach to prostate cancer prevention: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // Nutr. Cancer. 2010. Vol. 62. № 7. P. 896–918.
16. Thompson I.M. Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 3. Pt. 2. P. S9–S13.
17. Van Poppel H., Tombal B. Chemoprevention of prostate cancer with nutrients and supplements // Cancer Manag. Res. 2011. Vol. 3. P. 91–100.
18. Chinni S.R., Li Y., Upadhyay S. et al. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells // Oncogene. 2001. Vol. 20. № 23. P. 2927–2936.
19. Yang C.S., Maliakal P., Meng X. Inhibition of carcinogenesis by tea // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002. Vol. 42. P. 25–54.
20. Bettuzzi S., Brausi M., Rizzi F. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study // Cancer Res. 2006. Vol. 66. № 2. P. 1234–1240.
21. 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.

## Prophylaxis of Prostate Cancer: Current Status of the Problem

Ye.I. Karpov

City Hospital No 6, Ryazan

Medical Center 'Harmony', Ryazan

Contact person: Yevgeny Ivanovich Karpov, urologkarpov@yandex.ru

Issues of epidemiology, pathogenesis and treatment of prostate cancer are discussed in the paper. Experimental and clinical studies demonstrate an opportunity to influence on tumor growth including use of chemotherapy. Synthetic or natural pharmacological agents able to retard, reverse or fully inhibit tumor growth are applied to perform chemotherapy. Use of such chemoprophylactic agents as indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate were discussed in more detail.

**Key words:** prostate cancer, chemotherapy, indole-3-carbinol, epigallocatechin-3-gallate