

УДК 616-006.66

А. А. ТОЛПЕКО

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск

(Поступила в редакцию 03.02.2014)

Введение. В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее противоречивых и вместе с тем актуальных проблем в онкологии. Ни один орган не ассоциируется с таким большим количеством заболеваний у мужчин, как предстательная железа, но при этом о ее роли в организме известно очень мало. Парадокс РПЖ заключается в том, что, несмотря на ведущее место, занимаемое в структуре смертности в связи со злокачественными новообразованиями (ЗН), лишь у небольшого числа пациентов с впервые выявленным РПЖ в конечном итоге отмечаются летальные исходы, напрямую связанные с этим заболеванием [1]. Чаше РПЖ характеризуется медленным прогрессированием. Но как узнать, что выявленная опухоль не приведет к смерти в ближайшие 10 лет?

Для того, чтобы оценить прогноз для пациента, и, в частности, для определения стадии заболевания были предложены три совместных диагностических метода: определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) и индекс Глисона [2–6].

ПСА представляет собой протеазу плазмы крови, продуцируемую секреторными клетками простаты. Повышение уровня этого антигена в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом (рак, доброкачественная гиперплазия или воспаление простаты, инфекции мочевыводящих путей и др.). Необходимо также учитывать и увеличение концентрации ПСА в плазме с возрастом (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Допустимые нормальные значения ПСА у мужчин различных возрастных групп [10]

Возраст, лет	Уровень ПСА, нг/мл
40–49	0,0–2,5
50–59	0,0–3,5
60–69	0,0–4,5
70–79	0,0–6,5

П р и м е ч а н и е. ПСА – простатический специфический антиген.

Несмотря на то что подавляющее большинство случаев РПЖ выявляется при помощи ПСА-скрининга, в некоторых случаях при нормальном уровне маркера диагноз ставится на основании данных ПРИ [7, 8]. Поэтому скрининговые мероприятия должны включать как ПСА-диагностику, так и ПРИ.

Выраженное увеличение концентрации ПСА, а также наличие патологических признаков при выполнении ПРИ в ходе скрининга в соответствующих группах риска служат достаточным основанием для назначения трансректальной мультифокальной биопсии под контролем трансректального УЗИ [5].

Для оценки степени дифференцировки РПЖ используют получившую наибольшее распространение классификацию, предложенную канадским патоморфологом Глисоном (Gleason) [8]. Подсчет (сумма) по Глисону входит в классификацию аденокарциномы предстательной железы по системе TNM под символом G.

Значения суммы Глисона распределены следующим образом:

G_x – дифференцировка не может быть определена;

2–4 балла (G_1) – высокодифференцированное новообразование;

5–6 баллов (G_2) – умеренно дифференцированное;

7 баллов (G_3) – от умеренного к недостаточно дифференцированному;

8–10 баллов (G_4) – низкодифференцированное новообразование.

Классификация Глисона имеет важное прогностическое значение для определения патоморфологической стадии процесса и оценки результатов лечения РПЖ.

Таким образом, в настоящее время основную роль в прогнозировании и изучении течения заболевания играет гистологическая оценка злокачественности, осуществляемая при помощи шкалы Глисона. При низкой степени злокачественности (менее 6 баллов) опухоль имеет небольшой размер и растет медленно, не выходя за пределы простаты. При высокой степени злокачественности (7 баллов и выше) опухоль растет быстрее и часто прорастает капсулу простаты, может инфильтрировать соседние органы и ткани (семенные пузырьки, мочевого пузырь, прямую кишку) и метастазировать в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы (как правило, в кости, но иногда в легкие и печень).

Латентный рак, или рак простаты низкого риска. Гистологические исследования, проведенные при аутопсии предстательной железы у молодых мужчин (30–40 лет), показали, что в 20 % случаев имеются микроскопические очаги латентного (медленно растущего) РПЖ [9]. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, клинически заболевание не проявляется. Со временем очаги латентного рака постепенно увеличиваются и начинают утрачивать характерные черты дифференцировки [10].

Предлагается несколько терминов, относящихся к тем формам рака простаты, которые клинически не проявляются: ранний, инцидентальный, незначительный, латентный, «молчаливый», «спящий» и даже «доброкачественный». По мнению профессора Харьковской медицинской академии последипломного образования А. С. Переверзева, следует отличать *инцидентальную* форму рака простаты (клинически не проявляющуюся) от выявляемой случайными диагностическими находками *латентной* формы (медленно растущей и обнаруживаемой при патологоанатомическом вскрытии или в части образцов цистопростатэктомии, выполняемой при операции по поводу рака мочевого пузыря). По его мнению, правильным будет не делать различий в названиях, а использовать наиболее приемлемое и теперь уже общепринятое определение – **рак простаты низкого риска** [9].

Известно, что более чем у 25 % мужчин пожилого возраста имеются локусы раковых клеток в простате, которые могут оставаться в «молчаливом» состоянии долгие годы, а иногда всю жизнь.

Можно выделить следующие характеристики латентного РПЖ, или рака низкого риска [9]:

1) ПСА ≤ 10 нг/мл, шкала Глисона < 6 ;

2) встречаемость рака низкого риска – 25,8 %; у мужчин в возрасте 50 лет частота латентного рака среди всех форм РПЖ – 15–30 %, в возрасте 80 лет – 75 %;

3) статистически асимптомные виды РПЖ выявляются у 1 из 6 мужчин;

4) 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость составляет 87 %, т. е. риск развития РПЖ низкий (РПЖ может оставаться на этапе «спящего» или очень медленно прогрессирующего в течение первых 10–15 лет после диагностирования).

Уточнить частоту РПЖ в различных возрастных группах удастся только при вскрытии мужчин, умерших от неонкологических заболеваний. Первое сообщение относится к 1954 г. и принадлежит Л. М. Franks [9, 11]. Автор приводит данные о распространенности РПЖ – от 29 до 40 % в возрастных группах от 50 до 79 лет. Большинство обнаруженных опухолей имели небольшие размеры и были хорошо дифференцированными (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Частота рака простаты по данным аутопсии у мужчин в возрасте 50–79 лет [45]

Автор	50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет		Всего	
	Число аутопсий	Число случаев рака	Число аутопсий	Число случаев рака	Число аутопсий	Число случаев рака	Число аутопсий	Число случаев рака
Franks	38	11 (29 %)	53	16 (30 %)	70	28 (41 %)	210	69 (38 %)
Edwards и соавт.	31	3 (10 %)	54	10 (19 %)	48	12 (25 %)	173	25 (17 %)
Andrews и соавт.	38	2 (5 %)	39	7 (8 %)	22	7 (25 %)	142	17 (12 %)
Moore	56	9 (14 %)	77	18 (23 %)	63	13 (21 %)	304	51 (17 %)
Holund	23	2 (9 %)	56	7 (13 %)	93	24 (26 %)	223	50 (22 %)
Итого	186	27 (15 %)	279	58 (21 %)	296	77 (26 %)	1052	216 (21 %)

При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость пациентов с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями составляет 87 %, а пациентов с низкодифференцированными опухолями – 34 %. Риск смерти от РПЖ в различных возрастных группах при дифференцировке опухоли 2–4 балла по шкале Глисона составляет 4–7 %, 5 баллов – 6–11, 6 баллов – 18–30, 7 баллов – 42–70, 8–10 баллов – 67–80 % [12].

Скрининг рака простаты. Ежегодно в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ. Именно поэтому диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания. Однако противоречивые мнения по поводу целесообразности проведения скрининга обусловлены несоответствием методов массового обследования населения на наличие РПЖ критериям (условиям) проведения скрининга (Wilson, 1968) [13].

Для проведения скрининга необходимы следующие условия:

- 1) заболевание должно встречаться часто или быть достаточно тяжелым;
- 2) заболевание должно иметь надежно распознаваемую предклиническую фазу;
- 3) лечение заболевания должно быть эффективным;
- 4) лечение в доклинической стадии должно быть более эффективным, чем начатое позже;
- 5) доступность, дешевизна, точность, чувствительность, специфичность, простота, безопасность, повторяемость метода.

Основной целью скрининга должно являться снижение смертности. Увеличение случаев выявляемости заболевания, в том числе и на ранних стадиях, в некоторых случаях не меняет общей картины заболеваемости и смертности в популяции. Это связывают со следующими погрешностями:

- 1) ошибка времени опережения: скрининг способствует раннему выявлению опухоли, но лечение никак не может повлиять на течение заболевания и выживаемость пациентов [14];
- 2) источники ложной эффективности: во время скрининга находят злокачественное образование, которое, протекая вяло, долгое время не проявляется клинически.

Действительно, лишь у незначительного числа пациентов с РПЖ данное заболевание является непосредственной причиной летального исхода [12]. В идеале, скрининг должен выявлять не столько пациентов с РПЖ, сколько больных с агрессивной разновидностью этого заболевания. Несмотря на существование определенных подходов, направленных на дискриминацию индолентных и прогрессирующих форм РПЖ, следует признать, что на сегодняшний день эта проблема остается нерешенной.

С момента внедрения в диагностику РПЖ метода определения содержания ПСА заболевание все чаще выявляют на ранней стадии [2]. В США скрининг рака при помощи ПСА проводят ежегодно у всех мужчин старше 50 лет (однако в 2013 г. целесообразность его использования была пересмотрена). В 1995 г. в США в результате широкого применения этого анализа у мужчин, не предъявляющих жалоб на здоровье, были выявлены около 400 тыс. больных раком простаты. В том же году от рака этой локализации умерли приблизительно 38 тыс. пациентов. В европейских странах, где скрининг не проводили, было диагностировано 85 тыс. случаев рака простаты и зарегистрировано приблизительно 20 тыс. случаев смерти от него [15]. Эти данные говорят о гипердиагностике больных раком простаты, лечение которых не привело к существенному повышению выживаемости [6, 16, 17].

В связи с неспецифичностью ПСА как маркера РПЖ встает вопрос об эффективности его использования (табл. 3). С октября 2011 г. в США данный метод скрининга официально не рекомендуется.

Т а б л и ц а 3. Скрининг рака предстательной железы. Рекомендации (май 2011)

Организация	Рекомендации
USPSTF (Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям)	Доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать; нет в возрасте старше 75 лет; информированное обсуждение с желающими подвергаться скринингу
ACS (Американская ассоциация онкологов)	Не в пользу скрининга; после информированного обсуждения с желающими подвергаться скринингу: 1) ПСА +/- ПРИ в 50 лет (при ОПЖ >10 лет); 2) в 45 лет при высоком риске; 3) в 40 лет при очень высоком риске; 4) нет в возрасте старше 75 лет
NCCN (Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США)	ПСА + ПРИ в 40 лет; повтор – в 45 лет, если ПСА < 1 нг/мл; ежегодно после 50 лет; информированное обсуждение со всеми
AUA (Американская урологическая ассоциация)	ПСА + ПРИ в 40 лет; нет в в возрасте старше 75 лет (кроме ОПЖ >10 лет); информированное обсуждение со всеми
EAU (Европейская урологическая ассоциация)	Против национального скрининга; индивидуальный подход, обсуждение

П р и м е ч а н и е. ПСА – простатический специфический антиген, ПРИ – пальцевое ректальное исследование, ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.

В 2011 г. Ричард Аблин назвал использование ПСА для диагностики рака «неимоверно дорогостоящим бедствием публичного здравоохранения» (Ричард Аблин, профессор патологии университета Аризоны, открыл ПСА в 1970 г.). Подобное мнение обусловлено тем, что, несмотря на проводимый скрининг, смертность больных РПЖ не уменьшилась. И основной проблемой, с которой столкнулись американские специалисты, является вопрос причин смертности: опухолеспецифическая или неопухолеспецифическая [18].

Идеального диагностического теста на РПЖ, который бы соответствовал требованиям чувствительности и специфичности, на сегодняшний день нет. Основная задача науки в области диагностики ЗН простаты – поиск новых маркеров и разработка тестов, основанных на идентификации специфичных для рака простаты последовательностей нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) [19, 20]. Однако, учитывая то, что биология РПЖ изучена недостаточно, а индивидуальные особенности пациента практически не рассматривались, можно предположить, что, изучив все факторы риска, сопутствующие патологические процессы и их влияние на течение и биологию онкологического процесса, можно более точно выделять группы риска и/или более точно отбирать группы для скрининга. Возможно, именно тщательное изучение коморбидных состояний, влияния окружающей среды, факторов риска и других особенностей больного РПЖ смогло бы помочь в изучении основного вопроса, с чем мы имеем дело – с индолентной формой рака простаты или с высокоагрессивной.

Возраст и рак предстательной железы. Возраст – очень важный фактор риска рака простаты. Риск заболеть до 40 лет составляет примерно 1:10 000, в то время как на протяжении всей жизни каждому шестому мужчине будет поставлен диагноз рака простаты. Средний возраст больных РПЖ составляет 72–74 года. Примечательно, что как минимум 75 % мужчин в возрасте 85 лет и старше имеют гистологические изменения предстательной железы, соответствующие диагнозу «рак». Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев (90–97 %) присутствие островков злокачественного роста в простате не приводит к выраженной клинической манифестации, т. е. заболевание характеризуется индолентным течением [21, 22].

Коморбидные состояния при раке предстательной железы. По мере старения населения становится очевидным факт, что заболеваемость и смертность от злокачественных процессов возрастает по мере увеличения возраста. Однако распространение болезней сердечно-сосудистой системы, неврологических заболеваний, эндокринной патологии и др. также связано с возрастом. Не удивительно, что недавно проведенный NCI (National Cancer Institute) анализ выявил рост сопутствующих заболеваний с возрастом и у онкологических больных. На основании ретроспективного анализа, проведенного в г. Эйхховен (Нидерланды), показано, что чаще сопутствующие заболевания характерны для ЗН легких (58 %), почек (54 %), желудка (53 %), мочевого пузыря (53 %) и простаты (51 %) [22–30].

Проведенные в США многочисленные исследования выявили прямую зависимость сопутствующих заболеваний от продолжительности жизни больных раком простаты. Мужчины преклонного возраста с неагрессивным раком простаты имеют значительно более высокий риск смерти от других сопутствующих заболеваний – к такому выводу пришел доктор Дэвид Ф. Пенсон и его сотрудники из Университета Вандербильта в Нэшвилл [31]. Он подчеркнул, что, несмотря на преклонный возраст большинства пациентов и наличие у них сопутствующих заболеваний, лечение рака простаты у всех больных одинаково и отличается агрессивностью [32]. Больные РПЖ с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких средней или тяжелой стадии, сахарный диабет с поражением органов-мишеней, застойная сердечная недостаточность, инсульт, инфаркт миокарда, заболевания печени и заболевания периферических сосудов, были подвергнуты такому же лечению, что и пациенты без сопутствующих заболеваний. В итоге такие пациенты погибли от побочных эффектов агрессивного лечения или от других причин, а не от РПЖ. Кроме того, результаты исследования показали, что мужчины в возрасте 60 лет и старше, имевшие несколько сопутствующих заболеваний (три и более), умирали в течение 10 лет после установленного диагноза РПЖ. За 14 лет наблюдений за пациентами (начало исследования в 1990 г.) показатели смертности по разным причинам были следующими: без наличия сопутствующих заболеваний – 24 % пациентов, с одним сопутствующим заболеванием – 33 %, с двумя – 46 %, с тремя и более – 57 %. Кроме того, с возрастом недуги становились более опасными. Смертность увеличивалась до 40 % у мужчин от 61 до 74 лет и на 71 % у тех, кто старше 75 лет. Таким образом, речь идет о выборе использования агрессивной и неагрессивной терапии у больных раком простаты, имеющих сопутствующие заболевания. По мнению доктора Лазаро Репетто из больницы Сан-Ремо в Италии, у получавших неагрессивное лечение пациентов, у которых не было ни одного сопутствующего заболевания или имелось только одно, риск смерти от рака простаты (опухолеспецифическая смертность) был значительно выше, чем у тех, кто подвергался агрессивной терапии.

Представляет интерес исследование коморбидности при раке простаты, проведенное группой специалистов научных центров США в 2010 г. [33]. Важное значение имела и оценка влияния ПСА на результаты диагностики РПЖ у обследуемых. В исследовании участвовали 76 693 мужчины, больных РПЖ. Для облегчения ранжирования сопутствующие заболевания были разделены на группы: 1) нет либо имеются нетяжелые сопутствующие заболевания (минимальная коморбидность); 2) наличие как минимум одного тяжелого сопутствующего заболевания, способного увеличить риск смерти (либо от рака простаты, либо от самого сопутствующего заболевания) у мужчин 55–74 лет.

К тяжелым сопутствующим заболеваниям при раке простаты относили инфаркт миокарда, другие формы ИБС, артериальную гипертензию, сахарный диабет, инсульт, а также нарушение жирового обмена, некротический язвенный колит, болезнь Крона, синдром семейного полипоза, синдром Гарднера, хронический калькулезный холецистит, дивертикулез, бронхит, эмфизему легких, цирроз печени, гепатит.

К нетяжелым сопутствующим заболеваниям (минимальная коморбидность) относили артрит и остеопороз – заболевания, которые практически не способны повысить смертность от основных причин (от РПЖ или сопутствующего заболевания) у мужчин 55–74 лет, больных раком простаты.

В ходе исследования всем пациентам проводили диагностические мероприятия: при значении ПСА в сыворотке крови, равном 4 нг/мл, и/или при выявлении патологических изменений

при ПРИ на следующем этапе выполняли биопсию предстательной железы. Результаты ПСА-скрининга у мужчин, больных РПЖ без сопутствующих заболеваний либо с нетяжелыми сопутствующими заболеваниями, показали: 1) выявление злокачественного процесса на ранней стадии; 2) снижение риска смерти от РПЖ. Результаты ПСА-скрининга у мужчин, больных РПЖ и имевших хотя бы одно тяжелое сопутствующее заболевание, помогли в диагностике злокачественного процесса на ранних стадиях, однако не показали снижения риска смерти от рака простаты.

Полученные данные имеют следующее клиническое значение:

для больных раком простаты без или с нетяжелыми сопутствующими заболеваниями в результате диагностики с помощью ПСА, ПРИ и биопсии РПЖ выявляется чаще на ранних стадиях и радикальное лечение таких пациентов снижает смертность от РПЖ;

для больных раком простаты, имеющих хотя бы одно тяжелое сопутствующее заболевание, радикальное лечение злокачественного процесса не приводит к снижению смертности от рака простаты.

На основании изложенного выше, можно сделать следующие выводы: 1) учитывая тяжесть коморбидных состояний, пациент может умереть от других причин, не связанных с РПЖ; 2) при наличии тяжелой сопутствующей патологии у мужчин меньше шансов получить и перенести радикальное лечение рака простаты, поэтому целесообразно использование гормональной терапии или других нерадикальных методов. **Таким образом, применение ПСА оправдало себя у больных РПЖ без сопутствующих заболеваний либо с нетяжелыми сопутствующими заболеваниями, у которых этот метод снижает опухолеспецифическую смертность.**

В 2008 г. USPSTF (States Preventive Services Task Force) выпустили рекомендации по ранней диагностике РПЖ, согласно которым мужчинам в возрасте 75 лет и старше не рекомендуется проводить скрининг РПЖ методом определения уровня ПСА в крови. Исходя из этой рекомендации, данный контингент мужчин часто оставался без лечения.

По результатам исследования, проведенного Американской ассоциацией онкологов [34], 84 % мужчин (из общего числа, вошедших в исследование), не имевших сопутствующих заболеваний, прожили по меньшей мере 10 лет, мужчины в возрасте 75 лет и старше – в среднем 10 лет.

Десятилетняя выживаемость пациентов отмечалась и при наличии сопутствующих заболеваний: при сахарном диабете без повреждения органов-мишеней показатель составил 65 %, при сопутствующих заболеваниях периферических сосудов – 51, при сахарном диабете с повреждением органов-мишеней – 50, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) средней или тяжелой степени – 35 %.

Наиболее часто встречаемые коморбидные состояния у пациентов, больных раком предстательной железы. Согласно мета-анализу современных публикаций, были выделены основные коморбидные состояния у мужчин, больных раком простаты: ХОБЛ средней и тяжелой степени, бронхит, эмфизема легких, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, другие формы ИБС, артериальная гипертензия, инсульт, сахарный диабет с/без повреждения органов-мишеней, заболевания периферических сосудов, заболевания печени (цирроз, гепатит), хронический калькулезный холецистит, некротический язвенный колит, болезнь Крона, нарушение жирового обмена, синдром семейного полипоза, синдром Гарднера, дивертикулез и дивертикулит.

Гипотетически все вышеперечисленные заболевания можно было бы отнести и к факторам риска развития РПЖ, доказательством чему могут служить общие экзогенные или эндогенные факторы развития ЗН простаты и многих приведенных выше заболеваний (в настоящем случае являющихся сопутствующими заболеваниями РПЖ). Таким образом, эти факторы можно использовать для отбора групп лиц, участвующих в изучении эффективности использования скрининга рака простаты.

Приведем пример. В многочисленных исследованиях [35], в которых участвовали мужчины, исследователи Института Duke обнаружили значительную связь между ишемической болезнью сердца и РПЖ, что может свидетельствовать о единой причине, вызывающей эти две болезни. Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти взрослого населения во всем мире. Факторами риска в данном случае служат низкая физическая активность, артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина в крови, курение и диабет. В рандомизированном исследовании

довании участвовали 6390 мужчин. Проект продолжался 4 года, за это время все участники были подвергнуты взятию биопсии простаты вне зависимости от уровня их ПСА. Подробно был собран анамнез каждого обследуемого; наиболее информативными считались данные о массе тела, инциденты сердечно-сосудистых заболеваний, употребление алкоголя, лекарственных препаратов и многие другие. У мужчин, страдавших ИБС, риск развития РПЖ был на 35 % выше и имел тенденцию роста с течением времени.

Помимо соматических заболеваний немаловажную роль играет также онкологический анамнез. Как показывают недавние исследования [36], злокачественные процессы в анамнезе могут повышать риск развития РПЖ. К таким злокачественным образованиям относят почечно-клеточный рак (риск повышается на 69 %), рак мочевого пузыря (повышение риска на 14–51 %), меланому (повышение риска рака простаты на 15–50 %), аденокарциному легкого (повышение риска на 56 %), рак щитовидной железы.

Кроме того, по данным IARC (The International Agency for Research on Cancer), использование гамма- и рентгеновских лучей (например, с целью лечения ЗН различных локализаций) повышает риск развития рака простаты в будущем.

Приведем еще один пример. В США было проведено исследование, посвященное распространению и частоте коморбидных состояний у мужчин, больных РПЖ, и у мужчин той же возрастной группы с риском развития рака простаты (у которых ПСА > 2,5 нг/мл) [37]. По результатам исследования были выделены еще две группы сопутствующих раку простаты заболеваний: инфекции мочевыводящих путей (пятикратное увеличение заболеваемости в группе больных РПЖ), импотенция (3,5-кратное увеличение заболеваемости в группе больных раком простаты).

Прямые известные факторы риска развития рака предстательной железы.

Возраст – очень важный фактор риска рака простаты. У мужчин моложе 40 лет данная патология выявляется редко, но заболеваемость повышается с каждым десятилетием жизни.

Этнические и географические особенности. Наиболее высока заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60 % выше, чем у белых американцев), наименее высокая – у китайцев, проживающих в Китае.

Семейный анамнез. По мнению исследователей [38–42], от 5 до 10 % случаев рака простаты являются результатом наследственных генетических факторов. Случаи заболевания по мужской линии повышают риск развития рака простаты, при этом риск находится в обратной зависимости от возраста заболевшего.

Риск развития рака простаты может быть повышен и в семьях с отягощенным анамнезом рака молочных желез, рака яичников у родственников первой линии (матери, сестры). В подобных случаях связь между раком простаты и РМЖ может быть объяснена наследственной формой рака вследствие мутаций в генах *BRCA1/BRCA2* [43–45].

1. Увеличение индекса массы тела ассоциируется с 9–15 % повышением риска развития рака простаты или смертности вследствие него [46].

2. Алопеция в возрасте 40 лет ассоциируется с повышенным риском развития рака простаты в 81 % случаев у мужчин в возрастной категории до 55 лет и сниженным риском развития рака простаты в категории 75 лет и старше [47].

3. Длительный период курения повышает риск развития ЗН простаты на 11–22 %; у курильщиков наблюдается повышение показателя смертности от РПЖ на 14 % [48, 49].

4. Высокий уровень холестерина [50, 51] в крови увеличивает риск развития рака простаты в 2 раза. Согласно результатам современных исследований, употребление рыбы снижает риск развития рака простаты, что может в какой-то степени подтвердить связь ЗН предстательной железы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

5. Согласно мета-анализу, простатит повышает вероятность развития ЗН простаты на 60 % [30].

6. Некоторые пищевые продукты могут быть очень важными модуляторами развития РП; эти факторы риска включают жирную и/или мясную пищу, ликопин-содержащие продукты (снижают риск РПЖ), молочные продукты, кальций, витамин D.

Употребление масла и сыра (согласно новым исследованиям [52]) может повысить риск рака простаты на 35–45 %.

Факторы, сомнительно влияющие на риск РПЖ. Тестостерон участвует в злокачественном росте рака простаты, однако мужчины с высоким уровнем тестостерона в крови не входят в группу риска злокачественных новообразований предстательной железы. Риск развития РПЖ не зависит также и от уровня андрогенов и эстрогенов [53, 54].

Кроме того, согласно данным мета-анализа, не влияют на развитие РПЖ следующие факторы: уровень витаминов D [55], E [56], A, фолиевой кислоты [57] в крови; факт потребления красного или термически обработанного мяса; потребление алкоголя [58, 59]; потребление молочных продуктов (согласно данным новейших исследований [60]; напротив, ранее считалось, что молочные продукты способны повысить риск ЗН простаты [61]).

Факторы, снижающие риск рака предстательной железы (табл. 4).

1. Зеленый чай снижает риск рака простаты на 57 % [62].
2. Физическая активность снижает риск до 19 % [63].
3. Лекарственные препараты: найдена зависимость между уменьшением развития рака простаты на 17 % у лиц, употреблявших аспирин по 1 таблетке в течение предыдущих 12 мес. [64]; как показал мета-анализ, употребление же статинов не уменьшает риск.
4. Селен снижает риск развития РПЖ на 26–71 % [65, 66].
5. Продукты, содержащие ликопин (тип растительного витамина А), также способствуют снижению риска РПЖ на 16–24 % [67, 68]. Этот каротиноидный пигмент (нециклический изомер бета-каротина) содержится, например, в томатах (до 80 %), гуаве, арбузах. Однако имеются доказательства отсутствия корреляции между потреблением ликопина и риском РПЖ [69].
6. Соевые продукты (содержат фитоэстрогены) снижают риск РПЖ на 26–31 % [70].
7. У мужчин, употребляющих варфарин, риск рака простаты снижается на 17–31 % [71].

Т а б л и ц а 4. Химические агенты и пищевые продукты, благотворно влияющие на предстательную железу*

Агент	Продукт	Механизм действия
Ликопены	Томаты, фрукты, овощи	Антиоксиданты Торможение клеточного цикла
Пролифенолы	Чай (400 мг на чашку)	Антиоксиданты Воздействие на энзимные системы, индукция апоптоза Торможение EGF, высвобождение TNF
Изофлаваноиды	Зеленый чай	Антиоксиданты Активация TGF- β Торможение ангиогенеза
Витамин D	Томаты, фрукты, каротиноиды	Дифференцировка клеток Торможение роста клеток Индукция апоптоза
Витамин E	Семена растений	Антиоксиданты Антипролиферативное действие
Селен	Растения	Антиоксиданты Торможение роста клеток
Цинк	Вода, фрукты	Индукция апоптоза

* Цит. по: M. Iannucci, M. Nicolai, R. L. Tenaglia. European Urology Today, 2004.

Заключение. На настоящий момент хорошо изучена связь между риском рака простаты и возрастом, этническими и географическими особенностями, семейным анамнезом. Данные последних исследований подтверждают наличие большой совокупности факторов, которые могли бы играть важную роль в развитии рака у конкретного пациента. Снижают риск рака простаты зеленый чай, продукты, содержащие ликопин либо фитоэстрогены, некоторые микроэлементы, повышенная физическая активность и др.

Большинство выявленных факторов риска развития рака простаты на первый взгляд можно отнести к коморбидным состояниям: увеличение индекса массы тела, алопеция, высокий уровень

холестерина в крови, простатит в анамнезе и др. Однако сравнение этих данных и результатов, полученных в ходе исследования сопутствующих заболеваний у больных РПЖ, показало, что эти заболевания и состояния обусловлены общими экзогенными или эндогенными причинами. Так, в структуре коморбидных состояний при раке простаты имеют место болезни дыхательной системы, общим патогенетическим фактором которых служит курение. Найдена также достоверная связь между ишемической болезнью сердца и раком простаты: низкая физическая активность, артериальная гипертензия, высокий уровень холестерина в крови, курение и диабет.

Таким образом, изучение коморбидных состояний и факторов риска может помочь в ранней диагностике рака предстательной железы путем отбора групп риска, а также в изучении двух форм злокачественного процесса в железе: латентной и агрессивной.

Литература

1. *Damber J. E., Aus G.* // *Lancet*. 2008. Vol. 9625, N 17. P. 1710–1721.
2. *Horn G., Baumann W.* // *Z. Urol.* 1971. Bd. 64, H 4. S. 257–270.
3. *Oesterling J. E., Jacobsen S. J., Chute C. G.* et al. // *JAMA*. 1993. Vol. 270, N 7. P. 860–864.
4. *Ghosh A. T.* // *J. Cell Biochem.* 2004. Vol. 91, N 3. P. 528–539.
5. *Thompson I. M., Pauler D. K., Goodman P. J.* et al. // *New Eng. J. of Med.* 2004. Vol. 350, N 22. P. 2239–2246.
6. *Брюс Э. Ч., Томас Дж. Л.* Руководство по онкологии / пер. с англ. под общ. ред. акад. РАЕН, проф. В. А. Хайленко. М., 2011. – 656 с.
7. *Schroden F. N., van der Maas P., Beemsterboer P.* et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 1817–1823.
8. Онкология: клин. рекомендации / под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. 2-е изд., испр. и доп. М., 2009. – 928 с.
9. *Переверзев А. С.* // *Новости медицины и фармации*. 2012. Т. 409, № 7. С.
10. *Воробьев А. В.* // *Практ. онкология*. 2008. Т. 9, № 2. С. 71–81.
11. *Franks L. M.* // *J. Pathol. Bacteriol.* 1954. Vol. 68. P. 603–616.
12. *Albertsen P. C., Hanley J. A., Gleason D. F., Barry M. J.* // *JAMA*. 1998. Vol. 280. P. 975–980.
13. *Wilson J. M. G., Jungner G.* Principles and Practice of Screening for Disease / World Health Organization. Geneva, 1968.
14. *Chou R., Crosswell J. M., Dana T.* et al. // *Ann. of Intern. Med.* 2011. Vol. 155, N 11. P. 762–771.
15. NCIN. Mortality from prostate cancer. London, 2012.
16. *Jani A. B., Hellman S.* // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 1045–1053.
17. *Bul M., van den Bergh R. C., Rannikko A.* et al. // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61, N 2. P. 370–377.
18. *Ablin J. Richard* // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170, N 15. P. 1397–1399.
19. *Франк Г. Е.* // *Практ. онкология*. 2008. Т. 9, № 2. С. 65–70.
20. *Thomas G.* // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40, N 3. P. 310–315.
21. *Имянитов Е. Н.* // *Pract. Oncol.* 2008. Vol. 9, N 2. P. 57–64.
22. *Hall W. H.* // *Prostate Cancer and Prostatic Dis.* 2005. N 8. P. 22–30.
23. *Liu H.* // *J. Urol.* 2011. Vol. 185, N 6. P. 2045–2049.
24. *Neuzillet Y.* // *Prog. Urol.* 2007. Vol. 17, N 1. P. 35–40.
25. *Zhang H.* // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101, N 6. P. 935–939.
26. *Lehnert M.* // *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. 2012. Vol. 21, N 3. P. 398–402.
27. *Kellen E.* // *Eur. J. Cancer.* 2007. Vol. 43, N 11. P. 1694–1700.
28. *Hayat M. J.* // *Oncologist*. 2007. Vol. 12, N 1. P. 20–37.
29. *Bradford P. T.* // *Arch. Dermatol.* 2010. Vol. 146, N 3. P. 265–272.
30. *Dennis L. K., Lynch C. F., Torner J. C.* // *Urology*. 2002. Vol. 60. P. 78–83.
31. *Daskivich T. J.* // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 158, N 10. P. 1–11.
32. *Holmberg L., Bill-Axelsson A., Helgesen F.* et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, N 11. P. 781–789.
33. *Crawford E. D.* // *J. of Clin. Oncol.* 2010 (10.1200/JCO.2010.30.5979).
34. *Karim C.* // *J. Gen. Intern. Med.* 2012. Vol. 27, N 5. P. 492–499.
35. *Thomas J. A., Freedland S. J.* // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012. N 4. P. 576–581.
36. *Hemminki K.* // *Prostate*. 2005. Vol. 65, N 2. P. 188–194.
37. *Haojie Li* // *J. of Cancer Epidemiol.* 2012. Vol. 2012. Article ID 291704. – 13 p.
38. *Bruner D. W.* // *Int. J. Cancer.* 2003. Vol. 107, N 5. P. 797–803.
39. *Johns L. E.* // *BJU Int.* 2003. Vol. 91, N 9. P. 789–794.
40. *Kicicski M.* // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 10. P. e27130.
41. *Chen Y. C.* // *Prostate*. 2008. Vol. 68, N 14. P. 1582–1591.
42. *Zhang H.* // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101, N 6. P. 935–939.
43. *Easton D.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91, N 15. P. 1310–1316.
44. *Thompson D.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94, N 18. P. 1358–1365.
45. *Fachal L.* // *Prostate*. 2011. Vol. 71, N 16. P. 1768–1779.
46. *MacInnis R. J.* // *Cancer Causes Control*. 2006. Vol. 17, N 8. P. 989–1003.
47. *Muller D. C.* // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22, N 2. P. 209–215.

48. Huncharek M. // Am. J. Public Health. 2010. Vol. 100, N 4. P. 693–701.
49. Giovannucci E. // Int. J. Cancer. 2007. Vol. 121, N 7. P. 1571–1578.
50. Platz E. A., Till C., Goodman P. J. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18. P. 2807–2813.
51. Mondul A. M., Weinstein S. J., Virtamo J., Albanes D. // Cancer Causes Control. 2011. Vol. 22. P. 1545–1552.
52. Wright M.E., Bowen P. // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 131. P. 1396–1406.
53. Roddam A. W. // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100, N 3. P. 170–183.
54. Daniels N. A., Nielson C. M., Hoffman A. R., Bauer D. C. // Urology. 2010. Vol. 76, N 5. P. 1034–1040.
55. Hurst R., Hooper L., Norat T. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96. P. 111–122.
56. Key T. J., Appleby P. N., Allen N. E. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86. P. 672–681.
57. Qin X., Cui Y., Shen L. et al. // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 133, N 5. P. 1033–1041.
58. Rota M., Scotti L., Turati F. et al. // Eur. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 21. P. 350–359.
59. Bagnardi V., Blangiardo M., La Vecchia C., Corrao G. // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 85. P. 1700–1705.
60. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. // Nutr. Cancer. 2008. Vol. 60. P. 421–441.
61. Gao X., LaValley M. P., Tucker K. L. // J. Natl. Cancer Inst. 2005. Vol. 97. P. 1768–1777.
62. Zheng J., Yang B., Huang T. et al. // Nutr. Cancer. 2011. Vol. 63. P. 663–672.
63. Liu Y., Hu F., Li D. et al. // Eur. Urol. 2011. Vol. 60. P. 1029–1044.
64. Mahmud S. M., Franco E. L., Aprikian A. G. // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. P. 1680–1691.
65. Hurst R., Hooper L., Norat T. et al. // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96. P. 111–122.
66. Dennert G., Zwahlen M., Brinkman M. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 11, N 5.
67. Key T. J., Appleby P. N. // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86. P. 672–681.
68. Etmninan M., Takkouche B. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004. Vol. 13. P. 340–345.
69. Ilic D., Misso M. // Maturitas. 2012. Vol. 72. P. 269–276.
70. Yan L., Spitznagel E. L. // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 89. P. 1155–1163.
71. Pottegard A., Friis S., Hallas J. // Int. J. Cancer. 2012. Vol. 32, N 11. P. 2606–2612.

A. A. TOLPEKO

PROSTATE CANCER AND THE INFLUENCE OF COMORBID CONDITIONS ON THE CLINICAL COURSE

Summary

Today the problem of prostate cancer takes the leading place in the structure of mortality from malignant neoplasms, but only for a few of patients this disease is the direct cause of the death. The oncological aspect of the urology is the inability to distinguish those patients with prostate cancer that will occur latently for many years and sometimes for the whole life. This review gives the meta-analysis of the publications devoted to the study of risk factors and comorbid conditions in patients with prostate cancer, which can be used in practice to organize risk groups with a subsequent diagnosis of the malignant process at the early stages of the disease, and to study their impact on the development of latent or aggressive forms of prostate cancer.