



РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОЛОГИИ И КАНЦЕРОГЕНЕЗА

УДК 616-006.021 + 616.65

© С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова

В статье дана оценка результатов 69 симультанных и сочетанных эндовидеохирургических операций у урологических больных с патологией верхних мочевых путей и варикоцеле в сравнении с соответствующими монооперациями. Показана возможность и целесообразность выполнения симультанных и сочетанных операций на почках, верхних мочевых путях и органах брюшной полости с применением эндовидеохирургических методов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; эпидемиология; этиология; канцерогенез; обзор.

Рак предстательной железы (РПЖ) является медленно, но прогрессивно развивающимся заболеванием, которое с течением времени и при достаточной продолжительности жизни больного приводит к появлению клинических симптомов и смерти [3].

Принято считать, что РПЖ — заболевание мужчин старшего возраста, однако, согласно последним исследованиям, примерно у 30% мужчин в возрасте 30–40 лет и у 60% — свыше 60 лет при анализе биопсийного материала обнаруживаются признаки аденокарциномы простаты. Заболеваемость РПЖ устойчиво возрастает на 3% в год, это «онкологическая бомба замедленного действия» [16].

Ежегодно в мире выявляется 400 тыс. новых случаев и около 200 тыс. человек каждый год умирает от РПЖ [4]. В таблице представлены сведения о степени риска развития рака предстательной железы в разных странах мира.

Выявлены существенные различия в заболеваемости РПЖ в разных странах: так, в Швеции ежегодно диагностируют 48 новых случаев РПЖ на 100 тысяч мужского населения, в то время как в Сингапуре — только 3,5 случая. У 30% 50-летних и 50% 70-летних мужчин обнаруживают латентную форму РПЖ. При наблюдении за такими пациентами в течение 8–10 лет лишь у каждого пятого развивается инвазивный рак [8]. В России показатель заболеваемости РПЖ составляет 20,08 на 100 тыс. мужского населения. Среднегодовой прирост заболеваемости — 8,7%, а суммарный прирост заболеваемости за десятилетний период с 1996 по 2006 год — 129,4%, что опережает прирост заболеваемости всеми другими видами рака [1].

Выделяют *клиническую форму* РПЖ, когда имеется клиническая симптоматика болезни; *скрытую форму* (редкая форма опухоли) — occult prostate cancer, для которой характерно раннее метастазирование, первичная опухоль клинически не выявляется; *латентную форму* — впервые выявляется на аутопсии, не развивается до клинической формы и не влияет на продолжительность жизни больного. В США риск развития клинической формы рака предстательной железы (от 0 до 74 лет) достигает 15%. Латентная форма обнаруживается в 40% аутопсий у больных, умерших от других заболеваний в возрасте старше 80 лет. Возникает вопрос: это медленный рост опухоли или это два разных вида опухоли [14, 17, 18]?

Доказано, что имеют место наследственные факторы риска РПЖ. Болезнь чаще встречается у родственников, больных раком простаты (4-кратный риск). Риск развития болезни выше у сыновей, чьи матери страдали раком молочной железы, а также у дочерей отцов, страдающих РПЖ, выше риск рака молочной железы [3].

Воспалительный процесс рассматривают как фактор риска развития РПЖ. Связь между канцерогенезом и предшествующим ему хроническим воспалением проявляется в повышенном общем уровне мутагенности в очаге хронического воспаления (или *мутагенном потенциале воспаления*), усиленном вследствие воспаления образовании ключевых молекул — участников провоспалительных сигнальных каскадов, участия в канцерогенезе провоспалительного клеточного микроокружения [6, 15]. Мутагенный потенциал воспаления — это свободные радикалы, высокорезактивные фор-

Таблица 1

Степень риска развития рака предстательной железы в разных странах мира

Страны	Риск развития рака простаты
США, Канада, Западная Европа, Австралия	Очень высокий
Восточная Европа, Азия	Минимальный
Америка: афроамериканцы коренное население и эмигранты	В 2 раза больше С одинаковой частотой
мормоны, евреи	Высокий
Ближний Восток	Низкий (за исключением Израиля)
Израиль (нееврейского происхождения)	Низкий
Центральная Африка	4–10 / 100,000
Южная Африка	23 / 100,000
Северная Америка	60–65 / 100,000

мы кислорода и азота, образуемые макрофагами и другими фагоцитами в очагах хронического воспаления. Свободные радикалы могут прямо или опосредованно реагировать с ДНК эпителиальных и стромальных клеток и вызывать различные генетические мутации [9].

Доказано, что в регуляции канцерогенеза клеток простаты играют большую роль гормональные сигнальные каскады. Эмбриональное развитие простаты находится в полной зависимости от синтеза тестостерона. На этой же стадии происходит превращение тестостерона при участии 5- α -редуктазы в более активный андроген — 5-дигидротестостерон (ДНТ), который и определяет морфогенез простаты. Второй важный элемент — *андрогеновый рецептор*. Андрогеновые рецепторы принимают немаловажное участие в регуляции синтеза ПСА. Как известно, ПСА — гликопротеид, относящийся к классу сериновых протеиназ, который в норме секретируется в протоки простаты, обеспечивая протеолитическую деградацию высокомолекулярных белков, синтезируемых в семенных пузырьках, предотвращая коагуляцию семенной жидкости. Уровень ПСА в неизменной предстательной железе примерно в 1000000 раз выше, чем в плазме крови. При развитии РПЖ уровень ПСА в плазме крови повышается за счет структурных нарушений в протоках простаты. На фоне трансформации эпителиальных простатических клеток ПСА активно секретируется во внеклеточную жидкость и попадает в общий кровоток. Андрогеновые рецепторы регулируют экспрессию гена, отвечающего за продукцию ПСА [10].

В последние годы доказано, что важную роль в возникновении РПЖ и опухолевой прогрессии играют процессы ангиогенеза (неоваскуляризации). Под воздействием васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) происходит рост новых сосудов в очаге опухоли, что стимулирует процессы пролиферации и миграции [7].

Немаловажное значение в развитии РПЖ принадлежит стволовым клеткам. Экспериментально доказано наличие в простате стволовых клеток с большим потенциалом к обновлению и дифференцировке. Стволовые клетки локализованы в клеточном слое базальной мембраны. В настоящее время ведутся научные исследования опухолевых стволовых клеток простаты, как потенциальных мишеней противораковой терапии [4, 12].

Некоторые генетические мутации, несомненно, способны вызывать РПЖ. Так, делеция р 53 опухоль-супрессорного гена вызывает его инактивацию и безудержную пролиферацию аномальных клеток простаты. Популярна теория «множественного удара» индукции рака простаты, согласно которой мутации, возникающие в разных генах, определяют возникновение тех или иных форм предрака или РПЖ, а также процессы озлокачествления и опухолевой прогрессии, то есть процессы перерождения клеток простаты от нормальных — в простатическую интраэпителиальную неоплазию (предрак), микроскопический латентный, локально-инвазивный и метастатический РПЖ. При этом наиболее надежными диагностическими критериями различий между неоплазией и раком являются размер опухоли, наличие разрыва базального слоя клеток и степень злокачественности по шкале Глисона [13, 5].

Важно отметить, что возникновение РПЖ — многоступенчатый процесс. Последовательное развитие от нормальной клетки к микроскопическому новообразованию, местному (локальному), а затем к метастатическому РПЖ включает в себя активацию онкогенов, уничтожение подавляющих генов (tumor suppressor genes) и потерю генов, подавляющих распространение опухоли (invasion suppressor genes), например E-cadherin, расположенного на хромосоме 16q, а также мутации экзона 9 гена BRG1 хромосомы 19 p13 [2].

Таким образом, причины возникновения РПЖ многообразны и окончательно не выяснены. Установлено, что в трансформированных клетках простаты наблюдаются многочисленные изменения экспрессии генов, контролирующих пролиферативные процессы. В частности, регистрируется повышенный уровень образования факторов роста и их рецепторов; активируются сигнальные каскады, ассоциированные с андрогеновыми рецепторами и рецепторами эстрогенов, отмечается повышенная активность характерных для стволовых клеток эмбриональных путей. Происходят изменения экспрессии генов и белков, вовлеченных в регуляцию апоптоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 3. — 132 с.
2. Аль-Шукри С. Х., Боровец С. Ю. Значимость мутаций гена BRG1 при рецидивировании рака предстательной железы после радикальной простатэктомии // Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. Тюмень, 2005. С. 444.
3. Аль-Шукри С. Х., Ткачук В. Н. Опухоли мочеполовых органов: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000. 309 с.
4. Al-Hajj M., Clarke M. F. Self-renewal and solid tumor stem cells // *Oncogene*. 2004. Vol. 23, № 43. P. 7274–7282.
5. De Marzo A. M., Nelson W. G., Isaacs W. B., Epstein J. I. Pathological and molecular aspects of prostate cancer // *Lancet*. 2003. Vol. 361, Part 9361. P. 955–964.
6. Dennis L. K., Lynch C. F., Torner J. C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer // *Urology*. 2002. Vol. 60, № 1. P. 78–83.
7. Fox W. D., Higgins B., Maiese K. M. et al. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2002. № 8. P. 3226–3231.
8. Gittes R. F. Carcinoma of the prostate // *N. Engl. J. Med.* 1991. P. 1892–1893.
9. Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer // *Cell*. 2000. Vol. 7, № 100. P. 57–70.
10. Hara T., Miyazaki H., Lee A. et al. Androgen receptor and invasion in prostate cancer // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68, № 4. P. 1128–1135.
11. Jemal A., Clegg L. X., Ward E. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival // *Cancer*. 2004. Vol. 101, № 1. P. 3–27.
12. Massard C., Deutch E., Soria J. Tumor stem cell-targeted treatment: elimination or differentiation // *Ann Oncol.* 2006. Vol. 17, № 11. P. 1620–1624.
13. Mimeault M., Batra S. K. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies // *Carcinogenesis*. 2006. Vol. 27, № 1. P. 1–22.
14. McNeal J. E., Alroy J., Leav I. et al. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis // *Am. J. Clin. Pathol.* 1988. Vol. 90, № 2. P. 23–32.
15. Platz E. A., De Marzo A. M. Epidemiology of inflammation and prostate cancer // *J. Urol.* 2004. Vol. 171, № 2. P. 36–40.
16. Sakr W. A., Billis A., Ekman P. et al. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2000. Vol. 205, № 1. P. 11–18.
17. Wingo P. A., Tong T., Bolden S. Cancer statistics // *Cancer. J. Clin.* 1995. Vol. 45, № 1. P. 8–30.
18. Wingo P. A., Tong T., Bolden S. Cancer statistics // *Cancer. J. Clin.* 1995. Vol. 45, № 2. P. 127–128.

PROSTATE CANCER: SOME ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND CARCINOGENESIS FOR PROSTATE CANCER

Al-Shukri S. Kh., Borovets S. Ju.

✧ **Summary.** In the literature review some modern data concerning epidemiology, etiology and carcinogenesis for prostate cancer are contained based on the Russian and foreign scientific sources.

✧ **Key words:** prostate cancer; epidemiology; etiology; carcinogenesis; review.

Сведения об авторах:

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Боровец Сергей Юрьевич — д. м. н., с. н. с. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Al-Shukri Salman Khasunovich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Borovets Sergey Yur'evich — doctor of medical science. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: sborovets@mail.ru.