



THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT

WWW.HEALTHANDENVIRONMENT.ORG
info@healthandenvironment.org

PROSTATE CANCER

Рак простаты

**Тед Шеттлер, доктор медицины, магистр здравоохранения
Научный директор [Science and Environmental Health Network](#)**

26 апреля 2003 г.

Заболеваемость, смертность, тенденции

Рак простаты является наиболее часто диагностируемым видом рака у мужчин в США. Ежегодно диагностируют более 300 тыс. новых случаев рака простаты, что составляет около 30% всех новых случаев рака у мужчин и ежегодно от этой болезни умирают более 40 тыс. человек. Среднегодовые показатели заболеваемости составляют около 155/100.000 для белых мужчин и 230/100.000 для черных мужчин в США. Заболеваемость раком простаты резко увеличилась в период с 1992 по 1997 г. В значительной степени, но не полностью, это повышение можно отнести на счет улучшения диагностики с использованием тестирования на специфический простатический антиген. Хотя показатели смертности при этом не увеличились столь же резко, сохраняется устойчивая тенденция к увеличению как среди белых, так и среди черных мужчин. Благодаря более ранней диагностике и улучшению методов лечения стандартизированная по возрасту смертность среди белых и черных мужчин в последние годы значительно сократилась ([Chu et al. 2003l](#)).

Демографические факторы

Самая низкая заболеваемость раком простаты наблюдается в странах Азии, а самая высокая - в Скандинавии ([Lin and Lange 2000](#)). В США, мужчины афроамериканского происхождения сталкиваются с гораздо более высоким риском заболевания раком простаты и смерти от этой болезни по сравнению с белыми мужчинами. У афроамериканца, проживающего в Сан-Франциско, риск развития рака простаты в 120 раз превышает соответствующий риск для китайца, живущего в Китае. Любопытно отметить, что практически во всех изученных странах частота рака простаты тесно коррелирует с частотой рака груди ([Coffey 2001](#)). Это позволяет предположить, что эти два вида рака связаны с общими причинами. Нормальные ткани груди и предстательной железы имеют несколько сходных черт. Эти ткани чувствительны к действию гормонов и содержат рецепторы эстрогенов,

андрогенов и прогестерона. Специфический простатический антиген, обычно присутствующий в тканях предстательной железы, присутствует и в тканях груди.

Хотя у мужчин азиатского происхождения меньше вероятность развития клинических признаков рака простаты, основанное на результатах вскрытия исследование показывает, что у японских мужчин также развивается латентный (выявляющийся гистологически, но не клинически) рак простаты в раннем возрасте ([Yatani et al. 1988](#), [Shiraishi et al. 1994](#)). У проживающих в Японии японских мужчин установлен заметный рост латентного рака простаты в период с 1965-1979 до 1982-1986 гг. Риск развития клинически определяемого рака простаты у японских мужчин увеличивается, когда они иммигрируют в США, хотя заболеваемость раком простаты среди проживающих в США японских мужчин остается намного ниже чем у белых мужчин ([Shimizu et al. 1991](#)).

Развитие рака простаты

Развитие рака простаты проходит несколько этапов, он становится распространенным заболеванием у взрослых мужчин и часто обнаруживается у старых мужчин, умирающих от других причин. Образованию клинически определяемого рака простаты предшествует последовательность различных изменений, которые могут протекать в течение многих лет ([Cater et al. 1990](#)). В то же время, отдельные опухоли могут развиваться гораздо более агрессивно. Ранние стадии развития рака простаты могут оставаться незаметными в течение многих лет, что затрудняет изучение этого заболевания. Хотя при вскрытии старых мужчин часто случайно выявляют рак простаты, установлено также значительное повышение случаев этого заболевания и в случае более молодых мужчин ([Sakr et al. 1993](#)). В Калифорнии у 152 мужчин в возрасте до 50 лет, которые умерли от других причин, при вскрытии микроскопические признаки рака простаты были обнаружены у 34% мужчин возрастной группы 40 - 49 лет и у 27% мужчин возрастной группы 30 - 39 лет. Клеточные изменения (интраэпителиальная неоплазия простаты), которые могут указывать либо на прогрессирующий рак, либо на предрасположенность к раку простаты, были обнаружены у 9% мужчин в возрастной группе 20 - 29 лет. В исследовании на основе результатов вскрытия, которое проводили в Детройте, рак простаты также был выявлен у небольшой части тридцатилетних мужчин, а с увеличением возраста частота рака простаты увеличивалась ([Sakr et al. 1994](#)).

Результаты исследований на животных, которые рассматриваются ниже, указывают, что первоначальные стадии развития рака простаты могут относиться к ранним этапам развития организма. Тенденции и демографические различия скорее всего могут объясняться генетическими и экологическими факторами, которые способствуют процессам, приводящим в конечном итоге к развитию клинически определяемого рака простаты. И действительно, даже у отдельного человека ход развития каждой микроскопической клетки опухоли простаты может существенно отличаться в зависимости от генетических и экологических факторов ([Lange 1994](#)).

В комплексе, данные для животных и для человека указывают, что рак простаты обычно начинается в раннем возрасте и является результатом стимулирования последовательности событий, а не результатом внезапного перерождения ранее нормальной ткани в злокачественную опухоль. Эту гипотезу подтверждают данные, указывающие на влияние различных факторов в раннем возрасте на риск развития рака простаты. Следует также отметить, что аналогичная гипотеза, связанная с развитием рака груди у женщин, подтверждается значительным объемом фактических данных.

Причины рака простаты

Генетические факторы:

Рак простаты - это сложное заболевание, связанное с взаимодействием генетических и экологических факторов. Основной причиной 5 - 10% случаев рака простаты могут быть унаследованные доминантные факторы предрасположенности ([Steinberg et al. 1990](#)). Вероятно, это происходит с участием вызывающих предрасположенность генов с высокой и низкой пенетрантностью. Риск развития рака простаты увеличивается в 2 - 4 раза при наличии рака простаты у близких родственников, а особенно значительно он увеличивается, когда рак простаты у близкого родственника развивается в раннем возрасте. В исследовании рака простаты у монозиготных и бизиготных близнецов делают вывод, что на долю генетических факторов приходится примерно 42% риска развития рака простаты, а на долю экологических факторов - остальные 58% ([Lichtenstein et al. 2000](#)). Хотя такой вывод представляется несколько упрощенным представлением о сложном заболевании с высокой вероятностью взаимодействия между генетическими и экологическими факторами, но полученные данные указывают, что важны как наследственность, так и среда обитания.

К генам, для которых в той или иной степени установлена причинно-следственная связь с раком простаты относятся гены, связанные с ферментом 5-альфа-редуктазой (это фермент превращает тестостерон в дигидротестостерон), рецептором витамина Д, рецепторами андрогенов и аналогичными рецепторами, факторами роста, а также гены, подавляющие развитие опухолей. Некоторые данные позволяют предположить, что ген предрасположенности к развитию рака груди также влияет на риск развития рака простаты ([Rosen et al. 2001](#)).

Экологические факторы:

Исторически сложилось так, что исследования экологических переменных, которые могут влиять на риск развития рака простаты, были в основном связаны со средой обитания взрослых мужчин с этим заболеванием, включая такие факторы как питание и профессиональную деятельность. Определенные подсказки дают также демографические различия в заболеваемости. В то же время, случай с диэтилстильбестролом (ДЭС) продемонстрировал важность учета внешних факторов в период внутриутробного развития. У дочерей женщин, принимавших ДЭС в период беременности, наблюдался значительно повышенный риск развития рака репродуктивных органов в подростковом или зрелом возрасте. Исследования

на животных также показывают, что внутриутробная экспозиция по диоксину может резко изменить дифференциацию тканей молочной железы, что повышает чувствительность к воздействию канцерогенов у взрослых животных ([Brown 1999](#)). В результате, внимание исследователей постепенно начала привлекать внешняя среда на самых ранних стадиях жизни, поскольку она может влиять на вероятность развития рака через много лет. Изучение влияния экологических факторов на риск развития рака простаты также следовало этой общей тенденции и ниже рассматриваются основные полученные результаты.

Географические факторы:

Помимо исследования близнецов, возможная роль экологических факторов в развитии клинически диагностируемого рака простаты подтверждается различными данными. Во-первых, риск рака простаты повышается у мужчин, которые мигрируют из стран с низким уровнем заболеваемости в страны с высоким уровнем ([Haenzel and Kurihara 1968](#); [Dunn 1975](#); [Angwafo 1998](#)). Эти данные особенно убедительны для выходцев из стран Азии, иммигрирующих в страны Запада. Результаты ранних исследований указывали, что проживающие в США черные мужчины подвержены намного более высокому риску рака простаты по сравнению с черными мужчинами, живущими в Африке ([Ahluwalia et al. 1981](#); [Angwafo 1998](#)). В то же время, эти результаты могут вводить в заблуждение в связи с различиями в доступе к медицинской помощи, в контроле заболеваемости и в возрастном распределении населения. В систематическом исследовании черных мужчин в Нигерии было установлено, что заболеваемость раком простаты в действительности намного превышает ранее полученные показатели и может достигать уровня заболеваемости для черных мужчин в США ([Osegbe 1997](#)).

Потребление жира и красного мяса:

В ряде исследований было установлено, что потребление жира с пищей является одним из факторов риска развития рака простаты ([Lin and Lange 2000](#); [Rose et al. 1986](#); [West et al. 1991](#)). Некоторые исследования показывают, что уровень потребления животных жиров более тесно связан с риском рака простаты по сравнению с потреблением растительных масел и жиров рыбы ([Giovannucci et al. 1993](#); [Gann et al. 1994](#)). При высоком содержании животных жиров в пище, риск рака простаты может повышаться до 3,5 раз.

В более недавних исследованиях изучали влияние потребления мяса с пищей и установили, что потребление красного мяса существенно повышает риск развития рака простаты ([Kolonel 1996](#), [Michaud et al. 1996](#), [Nelson et al. 2001](#)). Такое повышение риска более тесно связано с потреблением красного мяса, чем с общим потреблением мяса и (по меньшей мере частично) не зависит от общего потребления жиров. При приготовлении красного мяса образуются различные ароматические амины и для многих из них в исследованиях на животных установлен канцерогенный эффект. Один из представителей этой группы соединений - 2-амино-1-метил-6-фенилимидазол[4.5.b]пиридин является мощным канцерогеном, вызывающим рак простаты у грызунов.

Одна из теорий предполагает, что потребление красного мяса или животного жира способствует перерождению малоактивных и недиагностируемых опухолей простаты в более агрессивные и легко выявляемые опухоли. Эта теория подтверждается тем, что у мужчин азиатского происхождения, питание которых соответствует западной модели (с более высоким содержанием животных жиров), наблюдается повышенный риск развития клинически диагностируемого рака простаты, по сравнению с теми, кто питается более традиционной азиатской пищей, хотя при этом частота гистологически диагностируемых опухолей простаты без клинических проявлений у мужчин азиатского и западного происхождения примерно одинакова.

Питание может влиять на риск развития рака простаты за счет воздействия на эндокринную систему. В одном исследовании было установлено снижение (по сравнению с контрольной группой) уровня эстрона в сыворотке крови у японских мужчин, которые помимо обычной пищи употребляли соевое молоко ([Nagata et al. 2001](#)). Концентрации тестостерона и эстрогена оставались аналогичными и неизменными. В другом исследовании, у больных раком простаты в ЮАР, которые переходили на питание западного типа, было установлено повышение уровней эстрона ([Hill et al. 1982](#)). Хотя значение этих изменений остается неясным, соотношение тестостерон : эстроген может быть более адекватным показателем риска чем абсолютные концентрации каждого из этих гормонов.

В исследованиях на животных было установлено, что питание беременных самок может влиять на экспрессию рецепторов андрогенов и эстрогенов в тканях предстательной железы у их потомства, что может повлиять на риск развития рака простаты. В исследовании на крысах, например, включение генистейна (эстрогенный компонент сои и других растительных продуктов) в рацион питания беременных самок в концентрациях, сопоставимых с уровнями для человека, употребляющего сою, приводило к сокращению рецепторов эстрогена и андрогена в предстательной железе у их мужского потомства ([Fritz et al. 2002](#)). У взрослых крыс, получавших генистейн с кормом также наблюдалось понижение активности рецепторов андрогенов и эстрогенов в тканях предстательной железы.

Кадмий:

Кадмий является установленным канцерогеном для человека и его связывали с раком простаты на основе эпидемиологических исследований и исследований на лабораторных животных ([Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1997](#); [Waalkes 2000](#)). Релевантность некоторых исследований на грызунах для человека остается сомнительной, поскольку предстательная железа у некоторых видов грызунов существенно отличается от предстательной железы человека. Тем не менее, у одного вида грызунов с дорсолатеральной предстательной железой, сходной с предстательной железой человека, экспозиция по кадмию с продуктами питания приводит к появлению зависящих от дозы, пролиферативных, напоминающим предшествующее развитию рака состояние изменениям в этой части предстательной железы ([Waalkes et al. 1999](#)). В некоторых исследованиях

было установлено повышение концентрации кадмия в тканях пораженной раком предстательной железы по сравнению с нормальными тканями простаты ([Brys et al. 1997](#); [Waalkes and Rehm 1994](#)). Исследования *in vitro* также показывают, что кадмий может вызывать злокачественное перерождение здоровых клеток предстательной железы человека ([Achanzer et al. 2001](#)).

Для населения в целом основными источниками экспозиции по кадмию являются продукты питания и табачный дым. Суточное поступление кадмия у курильщиков может вдвое превышать соответствующие показатели для некурящих. Профессиональная экспозиция может также встречаться у сварщиков, работников металлургии или рабочих, связанных с изготовлением кадмий-содержащих продуктов, таких как аккумуляторы или пластики ([Agency for Toxic Substances and Disease Registry 1997](#)). У некоторых людей наблюдается более активное всасывание кадмия в желудочно-кишечном тракте, в частности у людей с истощенными запасами кальция или железами в организме. Люди с естественно низкими уровнями металлотионеина (индуцируемое соединение, связывающее кадмий и другие тяжелые металлы) также могут подвергаться повышенному риску токсичного воздействия кадмия. Повышенные уровни кадмия в некоторых продуктах питания могут быть связаны с почвами, в которые вносили кадмий-содержащие активный ил или минеральные удобрения. Кроме того, в некоторых почвах может наблюдаться повышенный естественный уровень кадмия ([Alloway and Jacson 1991](#); [Piscator 1985](#)).

Пестициды:

В ряде опубликованных работ подтверждается причинно-следственная связь между экспозицией по пестицидам и раком простаты. Например, многие исследования профессиональных заболеваний указывают на повышенную заболеваемость раком простаты и/или смертность среди фермеров и занятых в области применения пестицидов ([Sharma-Wagner et al. 2000](#); [Dich and Wiklund 1998](#); [van der Gulden et al. 1995](#); [Janssens et al. 2001](#); [Mills 1998](#); [Fleming et al. 1999](#); [Fleming et al. 1999](#); [Keller-Byrne et al. 1997](#); [Kross et al. 1996](#)). Хотя некоторые из этих исследований относятся к корреляционным и не включают данных о фактической экспозиции по пестицидам, отклонения в оценке экспозиции в рамках эпидемиологического анализа скорее будут ложнонегативными, а не ложнопозитивными. Особый интерес представляют исследования, связанные с рабочими, которые применяют пестициды, поскольку среди них наблюдается общий позитивный эффект за счет более здорового образа жизни и сокращение заболеваемости, связанной с алкоголем и курением. В одном исследовании клеток рака простаты человека *in vitro* было показано, что несколько хлорорганических пестицидов, один пиретроид и один фунгицид вызывают пролиферацию андроген-зависимых раковых клеток ([Tessier and Matsumura 2001](#)).

Экспозиция по другим экологическим факторам и риск рака простаты - важность времени воздействия

В последние годы особое внимание уделялось изучению присутствующих в

окружающей среде веществ, нарушающих эндокринные процессы и их воздействия на здоровье человека и диких животных ([Colborn and Clement 1992](#); [National Research Council 1999](#); [Colborn et al. 1996](#); [Schettler et al. 1999](#)). Эти исследования поднимают важный вопрос об особой чувствительности развивающегося организма к воздействию гормонально активных веществ при уровнях экспозиции, которые оказывают минимальное воздействие на взрослых или не оказывают на них никакого воздействия. Низкоуровневая экспозиция по гормонально активным веществам в процессе развития может привести к необратимым последствиям, если она происходит в периоды особой уязвимости.

Развитие предстательной железы у плода происходит под контролем гормонов плода и материнских гормонов, включая тестостерон, эстроген и пролактин. Кроме того важную роль играют и различные факторы роста. В нормальном развитии предстательной железы важную роль играет тестостерон, который под действием ферментов превращается в дигидротестостерон. Определенную роль также играют и эстрогены ([Adams et al. 2002](#)). При нормальном развитии предстательной железы, в протоках железы плода образуется чешуйчатая метаплазия, но к моменту рождения она обычно исчезает. В то же время, если плод подвергается воздействию повышенного уровня эстрогена, то такие изменения сохраняются ([Shapiro 2000](#)). Роль пролактина в нормальном развитии предстательной железы не совсем понятна, но он усиливает действие тестостерона и также непосредственно стимулирует рост предстательной железы ([Jannulis et al. 2000](#)). У мужчин с доброкачественной гиперплазией простаты наблюдается повышенный уровень пролактина ([Saroff et al. 1980](#)).

В докладе 1980 г. отмечалось, что при внутриутробной экспозиции человека по диэтилстильбестролу (ДЭС) или по ДЭС и другим гормонам их уровни коррелируют с увеличением протоков простаты и повышением количества клеток Лейдига в семенниках ([Driscoll and Taylor 1980](#)). Исследования на грызунах показывают, что малодозовая пренатальная экспозиция по эстроген-подобным веществам вызывает усиление активности эстроген-связывающих рецепторов и увеличение предстательной железы ([Gupta 2000](#); [vom Saal et al. 1997](#)). Более высокие пренатальные дозы ДЭС подавляют регулируемую рецепторами андрогенов и приводят к снижению веса предстательной железы. Кроме того, наблюдаются и другие признаки феминизации самцов. Постнатальная экспозиция по эстрогенам обычно приводит к уменьшению размера предстательной железы и ее чувствительности к андрогенам ([Naslund and Coffey 1986](#)). В исследованиях на грызунах было также установлено, что кратковременная неонатальная экспозиция по эстрогенам блокирует нормальные процессы дифференциации эпителиальных клеток предстательной железы ([Habermann et al. 2001](#)). В зрелом возрасте у животных, которых подвергали экспозиции по эстрогенам в неонатальный период, обнаруживаются признаки предраковых изменений (дисплазия). Одним из выводов, которые можно сделать на основе этих исследований, является то, что именно время нарушения нормальных уровней гормонов и факторов роста, которые регулируют рост предстательной железы и дифференциацию ее клеток, оказывает самое сильное влияние как на природу, так и на величину наблюдаемых изменений.

Еще один "экологический эстроген" - бисфенол А (компонент эпоксидных смол, поликарбонатов и стоматологических материалов, экспозиция населения в целом по которому невелика), вызывает увеличение предстательной железы у мышей при низкоуровневой внутриутробной экспозиции (экспозиция беременной самки порядка 20-50 мкг/кг./день) ([Nagel et al. 1997](#); [Gupta 2000](#)). Пренатальная экспозиция по бисфенолу А также приводит к изменениям в дифференциации клеток ткани, окружающей протоки предстательной железы (стромы) ([Ramos et al. 2001](#)). Хотя бисфенол А обладает сродством к рецептору эстрогена, которое на несколько порядков ниже, чем у эстрадиола, он не связывается белками крови так же активно как эстрадиол и, следовательно, его уровень в клетках может быть выше. В исследовании на животных показано, что бисфенол А стимулирует выделение пролактина ([Steinmetz et al. 1997](#)). Недавнее исследование клеток рака простаты показывает, что в очень низких концентрациях бисфенол А активирует рецепторы андрогенов и запускает пролиферацию раковых клеток (независимо от тестостерона) ([Wetherill et al. 2002](#)).

В комплексе, все эти исследования указывают, что экспозиция по гормонально активным веществам в процессе внутриутробного развития может вызывать необратимые изменения, связанные с процессами роста и развития предстательной железы, включая размеры этого органа, дифференциацию клеток и уровни гормональных рецепторов. Экспозиция по эстроген-подобным веществам в процессе развития может привести к повышению риска последующего развития рака простаты (в зависимости от генетических и экологических факторов, действующих на последующих этапах жизни) ([Santti et al. 1994](#)). Такая последовательность событий предполагает, что исследование таких факторов риска рака простаты как питание, профессиональная деятельность и другие экологические переменные должно охватывать период внутриутробного развития и детство, а не только период зрелого возраста.

Резюме

Рак простаты является наиболее часто диагностируемым видом рака у мужчин в США и от него ежегодно умирают более 40 тыс. человек. У афроамериканских мужчин риск рака простаты выше чем у белых. Риск развития рака простаты заметно ниже у мужчин азиатского происхождения, проживающих в Азии, но когда они переселяются в западные стран, риск заболевания резко увеличивается. Исследования на основе результатов вскрытия показывают, что развитие рака простаты начинается в гораздо более раннем возрасте, чем считалось ранее, хотя клинические проявления рака простаты выявляются лишь в более позднем возрасте.

Причины развития рака простаты не совсем понятны. В 5 - 10% случаев основную роль играют генетические факторы, а в других случаях их роль не столь велика. Вероятнее всего, важными определяющими факторами риска рака простаты являются взаимодействия между генами и экологическими факторами. К

известным экологическим факторам риска развития рака простаты относятся потребление красного мяса, животные жиры в пище и экспозиция по кадмию и пестицидам.

Недавние исследования для человека и животных показывают, что риск развития рака простаты в течение жизни зависит от событий в период внутриутробного развития, в детстве и в зрелом возрасте, включая экспозицию по загрязнителям окружающей среды. В частности, в ранний период жизни важную роль играют загрязнители, обладающие эстрогенными свойствами.