

Медицинские науки

УДК 610-006.66

А.С. НИКОЛАЕВА
(nas1995@gmail.com)

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

АДЕНОКАРЦИНОМА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ И АНТИЭСТРОГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Онкоурологами в настоящее время применяется терапия эстрогенными препаратами гормон-зависимого рака предстательной железы. Однако роль эстрогенов неоднозначна: большое количество исследований показывает, что повышенный уровень эстрогенов может способствовать канцерогенезу.

В связи с этим, рядом авторов предложено внедрение антиэстрогенной терапии в урологическую практику; данный метод лечения может предотвратить как возникновение злокачественного процесса, так и его прогрессию.

Ключевые слова: рак предстательной железы, эстрогенная терапия, антиэстрогены, антиандрогены, эстрогеновые рецепторы.

Введение

Эстрогены, в частности диэтилstilбестрол (DES), широко применяются в качестве гормональной терапии рака предстательной железы. Однако эстрогены могут так же быть вовлечены в процесс канцерогенеза, что свидетельствует о неоднозначной роли половых гормонов [1]. Целью данного обзора является рассмотрение вопроса о целесообразности применения эстрогенов, а также рациональность применения антиэстрогенных и антиандрогенных препаратов в лечении и профилактики рака предстательной железы.

Эстрогены в качестве гормональной терапии рака предстательной железы

Диэтилstilбестрол (DES) является первым известным гормональным антинеопластическим препаратом, разработанным Huggins и Hodges в 1941 г. [1; 5]. В настоящее время низкие дозы DES используются в качестве терапии первой и второй линии. DES – сильный эстроген, который угнетает секрецию лютеинизирующего гормона по принципу обратной отрицательной связи, и, таким образом, опосредованно угнетает секрецию тестостерона, участвующего в канцерогенезе. Кроме того, известно, что DES повышает уровень гормон-связывающего белка в крови, снижая тем самым концентрацию свободного тестостерона [12]. DES оказывает прямое цитотоксическое воздействие на малигнизированные клетки предстательной железы, запуская апоптоз с помощью цитокинов и трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta) [7].

Роль эстрогенов в канцерогенезе рака предстательной железы

В результате проведения многочисленных крупных когортных исследований было установлено, что генетические полиморфизмы гена, кодирующего эстроген, ассоциированы с повышенным наследственным риском развития рака предстательной железы (РПЖ). Кроме того, в двух исследованиях указывается, что полиморфизм в кодоне 10 («эстрогеновый кодон альфа») и полиморфизмы участка -ГТГА- в участке ДНК, кодирующем эстроген, связаны с повышенным риском развития РПЖ [2; 13]. Известно, что оба гена Эстроген-альфа (ER- α) и Эстроген-бета (ER- β) в норме экспрессируются в стромальных и базальных клетках предстательной железы соответственно. Однако, в результате злокачественных преобразований, экспрессия ER- β снижается за счет метилирования CpG-динуклеотидных фрагментов цепи ДНК. Этот факт позволяет сделать вывод о том, что ER- β является геном, отвечающим за супрессию онкологических процессов [1; 2; 13]. В другом исследовании [15] была уста-

новлена связь развития андроген-индуцированного рака РПЖ в результате регулярного введения половых гормонов самцам крыс. В результате введения низких доз тестостерона частота возникновения новых случаев РПЖ колебалась от 5 до 10%; в группе, которой вводили эстрадиол, инцидентность РПЖ составила 35%. В группе, которой вводили тестостерон вместе с эстрадиолом, инцидентность рака предстательной железы достигала 100%. Большинство эстроген-тестостерон-индуцированных опухолей было обнаружено в периуретральной зоне предстательной железы [15].

Известно, что в течение жизни в организме мужчины количество синтезируемого тестостерона снижается пропорционально возрасту, однако уровень эндогенного эстрогена снижается незначительно. Индекс эстроген/тестостерон растет после 50–60 лет, что также говорит о вкладе нарушения баланса гормонов в развитие РПЖ. В некоторых эпидемиологических исследованиях была установлена слабая, статистически значимая связь (коэффициент корреляции Пирсона +0,3; $p < 0,05$) между риском развития рака простаты и уровнем циркулирующих эстрогенов [3; 6; 17; 4]. Кроме того, уровень эстрадиола в крови выше у мужчин, принадлежащих к негроидной расе, нежели у мужчин европеоидной расы. Известно, что риск РПЖ ассоциирован с расой и практически в 2 раза выше у лиц негроидной расы, чем у европеоидной [9].

Эстрогены оказывают максимальный канцерогенный эффект в сочетании с тестостероном; однако прямая зависимость не была установлена в клинических испытаниях; это предположение становится справедливым и статистически значимым в лабораторных исследованиях на животных.

Роль блокады эстрогеновых рецепторов в лечении и профилактике РПЖ

Идеи внедрения антиэстрогенных препаратов с целью профилактики и лечения РПЖ были основаны на небольшом, но успешном клиническом опыте, а также в некоторых исследованиях *invitro*. Антиэстрогены избирательно воздействуют на эстрогеновые рецепторы во многих тканях, в связи с чем были названы избирательными модуляторами эстрогеновых рецепторов (ИМЭР) [17; 9].

Некоторые применяющиеся в настоящий момент ИМЭР обладают смешанным антиэстрогеновым и проэстрогеновым действием. Например, препарат тамоксифен, известный как антагонист эстрогеновых рецепторов в ткани молочных желез и использующийся в лечении гормонально-зависимого рака молочных желез, является частичным агонистом эстрогеновых рецепторов в ткани эндометрия, повышая тем самым риск возникновения рака эндометрия. Этот существенный побочный эффект ограничивает его использование в онкологической практике. Другой ИМЭР – ралоксифен – также обладает смешанными агонист-антагонистическими свойствами: ралоксифен является агонистом эстрогеновых рецепторов, находящихся в костной ткани, уменьшая тем самым прогрессирование постменопаузального остеопороза, и, в то же время, является антагонистом эстрогеновых рецепторов в ткани молочных желез и эндометрия, снижая риск развития злокачественных опухолей в этих тканях.

Действие ИМЭР ралоксифена было изучено Neubauer et al. в культуре опухолевых клеток. Курс ралоксифена снижал частоту метастазирования аденокарциномы предстательной железы в легкие в зависимости от введенной дозы [10]. В другом исследовании (*invivo*) курс ИМЭР торимифена, введенный трансгенным мышам с раком простаты, уменьшил размеры опухоли [11]. Согласно механизму действия, торимифен, препарат второго поколения в ряду ИМЭР, является более избирательным антагонистом в отношении эстрогеновых рецепторов подтипа $ER\alpha$, нежели рецепторов подтипа $ER\beta$ [16]. Это дает преимущество торимифену над другими ИМЭР, т. к. бесконтрольная пролиферация эпителиальных клеток предстательной железы происходит при активации эстрогеновых рецепторов, относящихся именно к подтипу $ER\alpha$ [14]. Однако клинические исследования, оценивающие эффективность применения данного препарата у пациентов, имеющих РПЖ, показали неоднозначность действия торимифена. Так, в одном из исследований изучалась эффективность профилактики возникновения рака простаты у мужчин, имеющих высокодифференцированную интраэпителиальную неоплазию предстательной железы [8]. 514 пациентов были распределены в группы, получавшие соответственно 20, 40, 60 мг торимифена и в группу плацебо; терапия продолжалась 12 месяцев. Пациенты всех групп были подвергнуты повторной биопсии на 6-м и на 12-м месяцах. Риск возникновения РПЖ в группе, при-

нимавшей 20 мг препарата снизился по сравнению с плацебо-группой (24,4% и 31,2%, $p < 0,05$) на рубеже в 12 месяцев. Частота предотвращения возникновения РПЖ в течение года наблюдений составила 6,8 случаев на 100 мужчин, подвергшихся лечению. Несмотря на то, что дозы в 40 мг и 60 мг также оказались эффективными по сравнению с плацебо (40 мг, 29,2%; 60 мг, 28,1%) на 12-й месяц наблюдения, доза в 20 мг торимифена обладала наибольшей эффективностью в профилактике прогрессирования высокодифференцированной интраэпителиальной неоплазии. Однако на сегодняшний день ни в одном клиническом исследовании не была продемонстрирована эффективность лечения уже непосредственно существующего рака предстательной железы.

Возможная резистентность к профилактике и терапии ИМЭР связана с развитием гормон-нечувствительной опухоли и разнообразием патофизиологических путей канцерогенеза. Например, опухоли, возникшие преимущественно в результате оксидативного стресса (как следствие хронического простатита) будут менее или совсем не чувствительны к гормональной терапии [1; 5; 12].

Вывод

Во многих доклинических и клинических исследованиях была доказана связь между уровнем содержания эстрогенов, уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов и повышенным риском развития рака предстательной железы. На основании данных, полученных в доклинических и клинических исследованиях избирательных модуляторов эстрогеновых рецепторов, можно сделать вывод о возможной эффективности этих препаратов в лечении и профилактике аденокарциномы предстательной железы. Особо перспективным направлением в решении данной проблемы можно считать развитие персонализированной медицины, которая даст возможность разделить пациентов на группы лечения в зависимости от типа ткани: андроген-зависимые опухоли; андроген-эстроген-зависимые опухоли; опухоли, экспрессирующие преимущественно рецепторы EФ α ; опухоли, экспрессирующие преимущественно рецепторы EФ β . Учитывая разнообразные пути патогенеза злокачественных опухолей, целесообразно проводить комплексную терапию антиэстрогенными, антиандрогенными и антиоксидантными препаратами для достижения максимального эффекта.

Литература

1. Bosland M.C. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis // *Journal of the National Cancer Institute*. 2000. № 27. P. 39–66.
2. Burns-Cox N., Basketter V., Higgins B., Holmes S. Prospective randomised trial comparing diethylstilbestrol and flutamide in the treatment of hormone relapsed prostate cancer // *International Journal of Urology*. 2002. № 9. P. 431–434.
3. Cancel-Tassin G., Latil A., Rousseau F., et al. Association study of polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and prostate cancer risk // *European Urology*. 2003. № 44. P. 487–490.
4. Cheng J., Lee E.J., Madison L.D., Lazennec G. Expression of estrogen receptor beta in prostate carcinoma cells inhibits invasion and proliferation and triggers apoptosis // *FEBS Letters*. 2004. № 566. P. 169–172.
5. Ho S.M. Estrogens and anti-estrogens: key mediators of prostate carcinogenesis and new therapeutic candidates // *Journal of Cellular Biochemistry*. 2004. № 91. P. 491–503.
6. Leav I., Lau K.M., Adams J.Y., et al. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma // *American Journal of Pathology*. 2001. № 159. P. 79–92.
7. Malkowicz S.B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer // *Urology*. 2001. № 58 (2 suppl 1). P. 108–113.
8. 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 // *Journal of Urology*. 2006. № 176. P. 965–971.
9. Ross R., Bernstein L., Judd H., et al. Serum testosterone levels in healthy young black and white men // *Journal of the National Cancer Institute*. 1986. № 76. P. 45–48.
10. Ross R.K., Bernstein L., Lobo R.A., et al. 5-alpha reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males // *Lancet*. 1992. № 339. P. 887–889.
11. Shibutani S., Ravindernath A., Terashima I., et al. Mechanism of lower genotoxicity of toremifene compared with tamoxifen // *Cancer Research*. 2001. № 61, P. 3925–3931.
12. Steiner M.S., Raghov S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk // *World Journal of Urology*. 2003. № 21. P. 31–36.

13. Suzuki K., Nakazato H., Matsui H., et al. Genetic polymorphisms of estrogen receptor alpha, CYP19, catechol-O-methyltransferase are associated with familial prostate carcinoma risk in a Japanese population // *Cancer*. 2003. № 98. P. 1411–1416.
14. Takizawa I., Lawrence M.G., Balanathan P., Rebello R., Pearson H.B., Garg E., Pedersen J., Pouliot N., Nadon R., Watt M.J., et al. Estrogen receptor α drives proliferation in PTEN-deficient prostate carcinoma by stimulating survival signaling, MYC expression and altering glucose sensitivity // *Oncotarget*. 2015. № 6. P. 604–616.
15. Tanaka Y., Sasaki M., Kaneuchi M., et al. Polymorphisms of estrogen receptor alpha in prostate cancer // *Molecular Carcinogenesis*. 2003. № 37. P. 202–208.
16. Tribollet V., Barenton B., Kroiss A., Vincent S., Zhang L., Forcet C., Cerutti C., Perian S., Allioli N., Samarut J., et al. MiR-135a Inhibits the Invasion of Cancer Cells via Suppression of ERR α // *PLoS ONE*. 2016. № 11. e0156445.
17. Zhu X, Leav I, Leung YK, et al. Dynamic regulation of estrogen receptor-beta expression by DNA methylation during prostate cancer development and metastasis // *American Journal of Pathology*. 2001. № 159. P. 94–97.

ANASTASIYA NIKOLAEVA

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation (Sechenovskiy University)*

**ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE: THE ROLE OF ESTROGENS
AND ANTI-ESTROGEN DRUGS**

Estrogen therapy is widely known as an effective method of non-surgical treatment of prostate cancer, although paradoxically these hormones could be involved in primary incidence of paraneoplastic process. Antiestrogens have been suggested as both a chemopreventive and chemotherapeutic treatment, thereby inhibiting the development and progression of prostate cancer.

*Key words: prostate cancer, estrogen therapy, antiestrogen therapy,
antiandrogen therapy, estrogen receptors.*