

Cancer Research

2006 66

Химиопрофилактика рака предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени с помощью катехинов зеленого чая: результаты однолетнего исследования

Саверио Беттуцци, Маурицио Браузи, Федерика Рицци, Джованни Кастагнетти, Джанкарло Пераччия и Арналдо Корти

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

Saverio Bettuzzi,¹ Maurizio Brausi,² Federica Rizzi,¹ Giovanni Castagnetti,² Giancarlo Peracchia,² and Arnaldo Corti³

¹Department of Medicina Sperimentale, University of Parma, Parma; ²Urology, S. Agostino Hospital; and ³Department of Scienze Biomediche, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Abstract

Green tea catechins (GTCs) proved to be effective in inhibiting cancer growth in several experimental models. Recent studies showed that 30% of men with high-grade prostate intraepithelial neoplasia (HG-PIN) would develop prostate cancer (CaP) within 1 year after repeated biopsy. This prompted us to do a proof-of-principle clinical trial to assess the safety and efficacy of GTCs for the chemoprevention of CaP in HG-PIN volunteers. The purity and content of GTCs preparations were assessed by high-performance liquid chromatography [(–)-epigallocatechin, 5.5%; (–)-epicatechin, 12.24%; (–)-epigallocatechin-3-gallate, 51.88%; (–)-epicatechin-3-gallate, 6.12%; total GTCs, 75.7%; caffeine, <1%]. Sixty volunteers with HG-PIN, who were made aware of the study details, agreed to sign an informed consent form and were enrolled in this double-blind, placebo-controlled study. Daily treatment consisted of three GTCs capsules, 200 mg each (total 600 mg/d).

After 1 year, only one tumor was diagnosed among the 30 GTCs-treated men (incidence, 3%), whereas nine cancers were found among the 30 placebo-treated men (incidence, 30%). Total prostate-specific antigen did not change significantly between the two arms, but GTCs-treated men showed values constantly lower with respect to placebo-treated ones. International Prostate Symptom Score and quality of life scores of GTCs-treated men with coexistent benign prostate hyperplasia improved, reaching statistical significance in the case of International Prostate Symptom Scores. No significant side effects or adverse effects were documented. To our knowledge, this is the first study showing that GTCs are safe and very effective for treating premalignant lesions before CaP develops. As a secondary observation, administration of GTCs also reduced lower urinary tract symptoms, suggesting that these compounds might also be of help for treating the symptoms of benign prostate hyperplasia. (Cancer Res 2006; 66(2): 1234-40)

Химиопрофилактика рака предстательной железы у пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени с помощью катехинов зеленого чая: результаты однолетнего исследования

Саверио Беттуцци¹, Маурицио Браузи², Федерика Рицци¹, Джованни Кастагнетти², Джанкарло Пераччиа² и Арналдо Корти³

¹Отдел Экспериментальной Медицины Университета Пармы, Парма; ²Отделение Урологии больницы С.Августина; и ³Отдел Биомедицины Университета Модены и Реджо Эмилии, Модена, Италия

Способность катехинов зеленого чая ингибировать опухолевый рост была неоднократно показана на различных экспериментальных моделях. Последние исследования выявили, что порядка у 30% мужчин с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени (ПИН) диагностируется рак простаты в течение 1 года при повторной биопсии. Столь высокий риск развития рака позволяет проводить в данной группе исследования, направленные на изучение агентов для химиопрофилактики рака, и делать выводы с определенной степенью достоверности. Мы провели клиническое испытание, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности катехинов зеленого чая для предотвращения рака простаты у пациентов с ПИН высокой степени. Препарат зеленого чая, использованный в исследовании, был получен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии; его качественный и количественный состав был следующим: [(—)-эпигаллокатехин, 5.5%; (—)-эпикатехин, 12.24%; (—)-эпигаллокатехин-3-галлат, 51.88%; (—)-эпикатехин-3-галлат, 6.12%; всего катехинов, 75.7%; кофеин, <1%]. В двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование было включено шестьдесят мужчин с ПИН высокой степени, предварительно проинформированных о деталях исследования и подписавших информированное согласие. Суточная доза включала три капсулы препарата катехинов зеленого чая, по 200 мг каждая (всего 600 мг/день). По результатам года приема препарата, только одна опухоль была диагностирована в группе 30 пациентов, принимавших катехины зеленого чая (вероятность ≈3%), тогда как в группе 30-и мужчин, принимавших плацебо, были обнаружены девять раковых образований (вероятность 30%). Значения показателей общего простат-специфического антигена незначительно различались внутри изучаемых групп, но в группе пациентов, принимавшей катехины, эти показатели были достоверно ниже, чем в группе плацебо. Выраженность симптоматики, оцененная по шкале IPSS, также уменьшалась у мужчин, принимавших катехины, у которых ПИН сочеталась с ДГПЖ, и, что немаловажно, отмеченное уменьшение имело статистическую достоверность и сопровождалось улучшением качества жизни (QoL). Никаких существенных побочных эффектов или нежелательных явлений не было зарегистрировано. Данное исследование впервые продемонстрировало, что катехины зеленого чая эффективны и безопасны для лечения предраковых состояний и предотвращают их развитие. Кроме того, было отмечено, что пероральный прием катехинов зеленого чая также способствует уменьшению симптоматики нижних мочевых путей, что позволяет предположить эффективность этих соединений и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

(Cancer Res 2006; 66 (2): 1234-40)

Введение

Заболеваемость раком предстательной железы стабильно растет и в США, и Европе. Фактически рак простаты стал второй основной причиной всех связанных с раком случаев смертности

среди мужчин в западных странах, что представляет большую (и прогрессирующую) медицинскую и социальную проблему. На определенных стадиях, когда опухоль ограничена органом, радикальная простатэктомия или лучевая терапия могут быть «средством выбора», но после того, как опухоль принимает распространенный характер, гормональная терапия становится наиболее часто используемым методом лечения больных с этим заболеванием. Однако, в подавляющем количестве случаев прогрессирующего рака опухоль в конечном счете становится невосприимчивой к гормональной терапии, что делает ее неэффективной. Из-за неблагоприятного прогноза развития локализованных и распространенных опухолей имеет смысл ранняя идентификация потенциально излечимых стадий опухолевого роста. При этом ни разу не было показано, чтобы скрининг снижал смертность мужчин от рака. С другой стороны, тот факт, что ранние стадии рака развиваются в течение длительного времени, дает хорошую возможность для коррекции предраковых состояний. Таким образом, в свете настоящих представлений о течении заболевания, предотвращение развития рака кажется лучшим подходом, нежели его лечение.

Считается, что факторы, связанные с образом жизни, особенно такие, как диета, вносят основной вклад в появление и развитие рака. Хотя имеющиеся клинические свидетельства довольно малочисленны и разрознены, в нескольких эпидемиологических исследованиях отмечался более низкий уровень заболеваемости раком в Азиатских странах, где имеет место регулярное потребление зеленого чая (1), по сравнению с западными странами. При этом риск рака среди азиатских иммигрантов в США не отличался от среднего по стране, если первоначальные диетические привычки были отвергнуты (1). Недавнее исследование типа «случай-контроль», проведенное в Китае, показало, что потребление зеленого чая этиологически связано с риском развития рака, и предположило профилактический эффект зеленого чая против этого заболевания (2). Подобные данные наводят на мысль, что использование биологически активных молекул зеленого чая может быть эффективно с целью снижения риска развития рака предстательной железы.

Известно, что активные компоненты, обнаруженные в сухом остатке зеленого чая – это, главным образом, катехины. В наибольшем количестве в зеленом чае присутствуют (—)-эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), (—)-эпигаллокатехин (EGC), (—)-эпикатехин-3-галлат (ECG), и (—)-эпикатехин (EC). Для всех катехинов зеленого чая, и особенно для EGCG, противоопухолевые свойства неоднократно показаны *in vitro* и *in vivo* на моделях индуцированного рака у животных (3, 4). Систематические исследования биологических и биохимических свойств катехинов начались сравнительно недавно и направлены на поиск молекулярных механизмов, объясняющих эффект катехинов на раковые клетки. Принято считать, что эндокринные изменения, происходящие при употреблении катехинов или EGCG (5), и/или ингибирование 5-альфаредуктазы (фермент, преобразовывающий тестостерон в более активный андроген, 5-дигидротестостерон), обуславливают противоопухо-

Таблица 1. Полный список индивидуальных показаний

№ пациента	Возраст (a)	Общий ПСА на момент включения (b)	Объем простаты на момент включения, см ³ (c)	Объем простаты в конце исследования, см ³ (d)	Количество очагов ПИН против всех очагов, определенных на момент включения (e)	Общее количество очагов ПИН определенных в конце исследования (f)
(А) Группа плацебо						
1	56	7.00	45	50	4/8	10
2	71	8.20	90	90	1/8	10
3	61	8.00	38	32	2/8	10
4	56	1.15	25	28	1/8	10
5	78	7.00	35	35	1/10	12
6	61	4.22	43	40	4/8	12
7	74	19.19	52	50	2/10	12
8	59	21.70	75	75	2/10	10
9	68	5.60	60	65	3/8	8
10	70	7.12	70	73	6/10	10
11	61	4.33	36	36	1/12	10
12	68	5.61	35	38	1/12	12
13	73	3.30	45	45	2/14	12
14	60	4.92	85	85	1/12	12
15	74	2.82	28	30	1/10	12
16	58	5.40	35	32	1/8	8
17	71	5.25	38	38	6/10	12
18	55	9.90	70	70	1/8	10
19	70	6.77	70	70	1/12	12
20	59	5.32	22	22	1/10	10
21	64	8.53	80	80	1/8	12
22	63	5.80	60	60	3/12	12
23	74	15.22	33	33	4/10	10
24	72	2.64	25	23	1/10	10
25	68	9.40	100	100	3/12	14
26	68	35.70	35	35	1/10	12
27	57	6.11	0	60	1/10	12
28	68	4.76	45	45	1/10	10
29	56	2.07	25	26	1/10	12
30	60	6.07	38	35	1/8	12
Среднее значение ± стандартное отклонение	65.1 ± 6.8	7.9 ± 6.9	49.9 ± 21.5	50.0 ± 21.8	N/A	N/A
				Общее количество	296	330
				Общее количество монофокальных очагов ПИН	18	
				Общее количество мультифокальных очагов ПИН	12	
(В) Группа препарата						
31	62	15.61	56	50	1/10	12
32	57	5.50	45	48	1/10	10
33	54	8.33	55	48	1/12	12
34	61	8.00	52	58	1/8	12
35	63	5.13	68	70	2/10	12
36	75	7.93	43	45	3/10	12
37	48	4.50	38	35	1/10	10
38	68	7.40	55	60	1/8	10
39	65	5.50	35	30	2/12	12
40	63	4.22	35	33	2/12	12
41	70	17.00	42	45	1/10	10
42	70	9.88	26	25	6/10	12
43	70	6.40	32	31	4/10	12
44	64	6.41	35	37	1/10	12
45	69	10.43	90	95	5/10	14
46	65	6.78	38	42	2/8	10

(Продолжение на следующей странице)

Таблица 1. Полный список индивидуальных показаний

№ пациента	Возраст (а)	Общий ПСА на момент включения (b)	Объем простаты на момент включения, см ³ (с)	Объем простаты в конце исследования, см ³ (d)	Количество очагов ПИН против всех очагов, определенных на момент включения (е)	Общее количество очагов ПИН определенных в конце исследования (f)
(В) Группа препарата						
47	60	4.65	27	25	1/8	10
48	61	6.02	42	44	6/12	12
49	69	3.30	50	48	2/10	12
50	61	6.26	82	75	2/14	14
51	58	5.36	40	38	1/8	10
52	64	7.00	85	87	2/10	12
53	65	7.60	110	100	1/8	14
54	72	13.60	46	44	1/10	12
55	67	2.37	30	30	2/12	12
56	65	12.00	45	40	1/10	10
57	65	15.85	50	55	1/14	12
58	66	3.40	38	42	1/8	10
59	75	6.42	45	38	1/10	12
60	60	6.30	35	33	1/10	10
Среднее значение ± стандартное отклонение	64.4 ± 5.9	7.6 ± 3.8	49.0 ± 19.8	48.3 ± 19.5	N/A	N/A
				Общее количество	304	346
				Общее количество монофокальных очагов ПИН	17	
				Общее количество мультифокальных очагов ПИН	13	
(С) Статистический анализ						
Группа плацебо						
Среднее значение ± стандартное отклонение	65.1 ± 6.8	7.9 ± 6.9	49.9 ± 21.5	50.0 ± 21.8		0.813
P – значения (уровень значимости 95%, конец исследования против начала)						
Группа препарата						
Среднее значение ± стандартное отклонение	64.4 ± 5.9	7.6 ± 3.8	49.0 ± 19.8	48.3 ± 19.5		
P – значения (уровень значимости 95%, конец исследования против начала)						
P – значения (уровень значимости 95%, плацебо против препарата)	0.670	0.819	0.862	0.756		

ПРИМЕЧАНИЕ: а – возраст пациента во время диагноза; b – общий ПСА на момент включения в исследование; с – объем простаты во время включения; d – объем простаты в конце исследования; е – общее количество очагов ПИН против всех очагов, определенных на момент включения; f – общее количество очагов ПИН определенных в конце исследования у пациентов из группы плацебо (А) и из группы препарата (В). Статистический анализ (t-тест, С) показал, что никакие из рассмотренных переменных не различались значительно в двух группах с 95% уровнем значимости (возраст, P = 0.670; ПСА, P = 0.819; объем простаты во время включения, P = 0.862; объем простаты в конце исследования, P = 0.756). Кроме того, объемы простаты при включении в исследования не значительно отличались от объемов простаты в конце исследования и в группе плацебо (P = 0.813), и в группе препарата (P = 0.427).

левый эффект катехинов (6, 7). Мы ранее показали, что апоптоз может быть специфично вызван EGCG как в иммортализованных, так и в первичных линиях раковых клеток предстательной железы (клеточные линии PNT1A и PC-3 соответственно) путем активации каспазного каскада без какого-либо эффекта на нормальные клетки (использовали первичную культуру эпителиальных клеток предстательной железы (8)).

Модель аденокарциномы TRAMP хорошо известна – это модель рака, начинающегося *in situ* и заканчивающегося инвазивным

раком, которая отображает полный спектр прогрессии человеческого рака предстательной железы от простатической интраэпителиальной неоплазии до андроген-независимого рака (9, 10). Недавние исследования показали, что употребление катехинов может фактически предотвратить развитие рака в этой модели (11). Мы подтвердили эти наблюдения, показав, что пероральное употребление катехинов мышами TRAMP снижает риск развития у них рака в течение 24 недель от 100% до 20% без каких-либо побочных эффектов (8), и предположили, что действие катехинов

может быть опосредовано индукцией экспрессии кластерина (CLU). Ген CLU активно экспрессируется во время инволюции предстательной железы (12), но заингибирован в раковых клетках предстательной железы человека (13, 14) и, как ранее сообщалось нами, в клетках PNT1a и PC-3 приводит в действие антипролиферативные (15) и проапоптотические механизмы (16-19). В предстательной железе мышей TRAMP, потреблявших катехины, экспрессия CLU поддерживалась на высоком уровне и до индукции экспрессии/активации *casp-9*, и во время уменьшения экспрессии мРНК гистона H3 (специфический маркер пролиферации клеток; см. 8); соответствующий белок локализовался в ядре, где, как известно, и проявляется его проапоптотическая активность (17-19). Эти данные в целом подтверждают, что катехины проявляют мощный и избирательный проапоптотический эффект по отношению к раковым клеткам простаты *in vivo* и *in vitro*.

Однако, никаких однозначных клинических данных, демонстрирующих эффективность катехинов как профилактических агентов при раке предстательной железы к настоящему времени не получено. Таким образом, клинические исследования для оценки безопасности этих агентов и их эффективности в предотвращении рака просто необходимы (20). Результаты наших доклинических исследований побудили нас провести данное испытание с целью оценить возможную эффективность катехинов зеленого чая для предотвращения рака предстательной железы.

Чтобы получить эту информацию как можно быстрее, исследование было проведено в группе из 60 мужчин с диагнозом ПИН (ПИН высокой степени), которая является предраковым состоянием (21), и в большом количестве случаев заканчивается обнаружением раковых образований в течение года (22, 23). Поскольку в настоящее время такие пациенты не получают никакого лечения до тех пор, пока рак не будет диагностирован, наше исследование имеет перспективную цель заполнить этот «терапевтический вакуум». Главной целью исследования являлось выявление возможных различий в частоте обнаружения рака предстательной железы в группе мужчин, принимающих катехины, по сравнению с группой плацебо. Промежуточной целью было определение возможных изменений уровня общего простат-специфического антигена (ПСА) на фоне приема катехинов, а так же возможных изменений в симптоматике нижних мочевых путей (СНМП) по IPSS (24) и QoL (25) у мужчин, у которых ПИН сопутствует ДГПЖ.

Материалы и Методы

Дизайн исследования. В исследование включали мужчин – добровольцев с диагнозом ПИН высокой степени. В настоящее время в Италии при этом состоянии стандартно рекомендуют динамическое наблюдение, подразумевающее регулярные биопсии простаты каждые 3 – 6 месяцев с целью выявления возможного рака (21, 26). Недавние исследования определили риск развития инвазивного рака простаты в течение 1 года при повторной биопсии у мужчин с ПИН высокой степени как 30% (22, 23). Эти данные дают основания предполагать, что в ближайшем будущем значимость терапии ПИН высокой степени может сильно возрасти, став важным подходом для предотвращения рака предстательной железы. Клинические выгоды от появления эффективных средств терапии ПИН включают уменьшение заболеваемости раком, улучшение качества жизни, отсрочку хирургического вмешательства или лучевой терапии, увеличение интервала между инвазивными процедурами (26).

Целью исследования являлось выявление возможности применения катехинов для предотвращения малигнизации у мужчин, находящихся в группе риска по раку предстательной железы. 60 добровольцев, у которых диагностирована ПИН высокой степени и которые обычно не получают никакой терапии, были включены в это двойное – слепое, плацебо-контролируемое исследование. Поскольку ПИН высокой степени сама по себе обнаруживается довольно редко, набор пациентов занял 18 месяцев, пока достаточное количество мужчин не было включено в группу препарата и группу контроля. Пациенты распределялись по груп-

пам случайным образом (простой рандомизацией). Мужчин приглашали на информационное собеседование в течение 2 недель после постановки диагноза и предлагали принять участие в исследовании, предварительно подписав информированное согласие. В тот же день пациентов определяли либо в группу препарата, либо в группу плацебо и выдавали соответствующие препараты. Все процедуры проводились согласно стандартам, применяемым к двойному – слепому методу исследования. Комплаентность оценивали, контролируя количество использованных возвращенных блистеров. Благодаря высокому уровню мотивации у мужчин, с повышенным риском развития рака предстательной железы, все принявшие участие в исследовании прошли полный курс назначенного лечения, так что комплаентность была одинаково высока в обеих группах. Пациенты, попавшие в группу препарата, получали три капсулы в день, каждая из которых содержала 200 мг катехинов, что, в пересчете на суточную дозу составляет 600 мг. Препарат катехинов обладал высоким качеством, его точный качественный и количественный состав был подтвержден с помощью жидкостной хроматографии, как было описано ранее (8). Состав следующий: EGCG, 5.5 %; EC, 12.24 %; EGCg, 51.8 %; ECG, 6.12 %; общее количество катехинов, 75.7 %; кофеин <1 %. Во второй группе мужчины получали плацебо (три идентичных капсулы в день). Изначально предполагалось отслеживать только случаи диагностики рака в обеих группах после года применения препаратов. Однако для получения более полной информации о возможности предотвращения рака простаты с помощью катехинов мы сочли необходимым отслеживать также возможные изменения уровня общего ПСА и возможные изменения в СНМП, что оценивали с помощью IPSS и QoL. ПСА определяли до приема катехинов и каждые 3 месяца в течение всего исследования, а показания IPSS и QoL до приема и после 3 месяцев приема в случаях, когда ПИН сопутствовала ДГПЖ, и пациент при этом не получал какую-либо другую терапию. В случае диагностирования рака пациентов исключали из исследования.

Критерии включения. Возраст 45 – 75 лет; ПИН высокой степени, диагностированная на основании биопсии из 8 – 18 точек в зависимости от объема простаты. Все пациенты приняли участие в исследовании добровольно. Они были проинформированы о деталях исследования и подписали форму информированного согласия.

Критерии исключения. Возраст старше 75 лет; мужчины, употребляющие зеленый чай или продукты, в состав которых входят катехины; вегетарианцы; мужчины принимающие антиоксиданты или антиандрогены. Пациенты с диагностированным раком.

Результаты клинического исследования и последующие исследования. Обследования и определение общего ПСА проводили каждые 3 месяца с момента включения в исследование, а результаты заносяли в медицинскую карту. Спустя шесть и 12 месяцев после начала исследования, каждому пациенту была сделана биопсия из 8 – 14 точек в зависимости от объема предстательной железы. Пациенты, у которых неожиданно проявлялось повышение уровня ПСА или какие-либо иные симптомы, имеющие отношение к заболеваниям простаты (обнаруженные, например, во время осмотра уролога), направлялись на биопсию раньше запланированного времени по усмотрению врача. Во время всего исследования урологи находились в непрерывном контакте с пациентами, чтобы обнаружить любые возможные неблагоприятные явления или побочные эффекты.

Определение уровня общего ПСА. Все образцы сыворотки анализировали в одной и той же центральной лаборатории при больнице с помощью коммерчески доступного иммунолюминиметрического теста для количественного определения человеческого простат-специфического антигена в сыворотке и плазме.

Результаты

Главная цель исследования: выявляемость рака простаты в двух группах. В Таблицу 1 внесены индивидуальные показания всех пациентов из группы плацебо (А) и группы препарата

(В): а – возраст пациента во время диагноза; b – общий ПСА на момент включения в исследование; с – объем простаты во время включения; d – объем простаты в конце исследования; e – общее количество очагов ПИН против всех очагов, определенных на момент включения; f – общее количество очагов ПИН определенных в конце исследования; общее количество монофокальных и мультифокальных очагов ПИН. Результаты анализа этих данных (среднее значение ± стандартное отклонение) также представлены (С). Статистический анализ (t-тест) показал, что ни какие из рассмотренных переменных не различались значительно в двух группах с 95% уровнем значимости (возраст, $P = 0.670$; ПСА, $P = 0.819$; объем простаты во время включения, $P = 0.862$; объем простаты в конце исследования, $P = 0.756$). Кроме того, объемы простаты при включении в исследование не значительно отличались от объемов простаты в конце исследования и в группе плацебо ($P = 0.813$), и в группе препарата ($P = 0.427$). Многомерный анализ вышеупомянутых переменных не показал существенных различий между группами во время постановки диагноза с достоверностью 99.99%. Таким образом, ни одна из этих переменных не может быть связана с различием в распространенности рака в двух группах, которое показано в Таблице 2. После 1 года исследования среди 30 мужчин, ежедневно получавших катехины, был диагностирован только один случай рака, т.е. уровень заболеваемости составлял приблизительно 3%. В тоже время, в группе плацебо было выявлено 9 случаев рака (также среди 30 мужчин), что соответствует уровню 30% (21, 22), и согласовывается с предыдущими оценками риска. В частности, 6 случаев рака были обнаружены в группе плацебо в течение первых шести месяцев, а еще три раковых образования были найдены в конце исследования – по результатам биопсии за 12-месячный период. Единственный случай рака, выявленный в группе препарата, был обнаружен через 12-месяцев приема катехинов. В целом, это предполагает 90% эффективность катехинов зеленого чая в предотвращении развития рака предстательной железы у мужчин, находящихся в группе риска (Таблица 2). Статистический анализ подтверждает достоверность этого результата ($P < 0.01$; Таблица 2).

Промежуточная цель исследования: значения общего ПСА сыворотки крови. Известно, что при ПИН уровень общего ПСА существенно не увеличивается. У 60 пациентов, участвовавших в исследовании, показатели ПСА во время включения варьировали в интервале от 0.70 до 35.70 нанограммов/мл (среднее значение 7.7 нанограмма/мл). У 30 мужчин группы плацебо ПСА варьировал от 1.15 до 35.70 нанограммов/мл (среднее, 7.97 нанограммов/мл), тогда как у мужчин, принимавших катехины, это значение колебалось от 0.70 до 15.85 нанограммов/мл (среднее 7.57 нанограмма/мл). Уровень ПСА не учитывался при распределении пациентов по группам, следовательно, средний уровень ПСА был почти одинаков в обеих группах в начале исследования (Таблица 1С). Прием катехинов не привел к значительному изменению среднего показателя ПСА в данной группе в течение исследования, возможно, из-за высоких различий индивидуальных показаний в группах

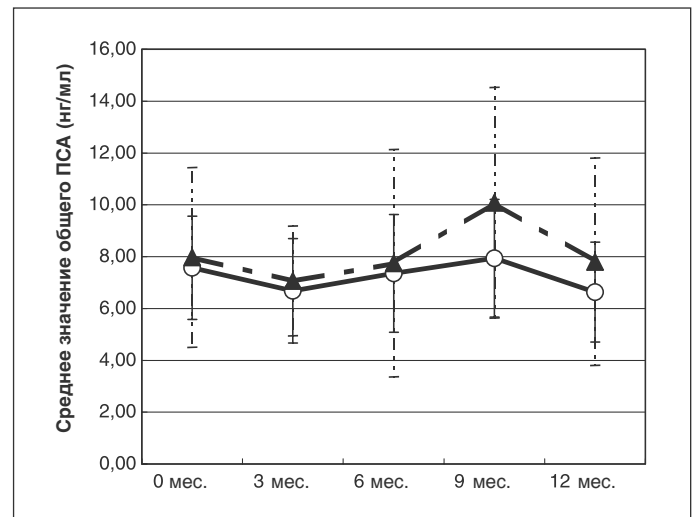


Рис. 1. Изменение общего ПСА (среднее значение ± стандартное отклонение) у пациентов из группы плацебо (▲) и группы препарата (○) в течение 1 года.

(рис. 1). В любом случае, полезно отметить, что средние значения общего ПСА всегда были ниже в группе препарата относительно контроля, и у мужчин, принимавших катехины, наблюдалась тенденция к стабилизации среднего уровня ПСА.

Промежуточная цель исследования: изменения СНМП по шкале IPSS и QoL. В группе плацебо у 18 мужчин из 30, и у 17 из 30 в группе препарата наблюдалась ДГПЖ. Мы оценивали СНМП в начале исследования и после 3 месяцев приема препаратов по IPSS (27) и QoL (25). Мужчины, участвовавшие в исследовании согласились не принимать других средств для снятия СНМП в течение 3-х месячного наблюдения. Изменения в СНМП показаны в Таблице 3. В группе мужчин, принимавших препарат катехинов в течение 3 месяцев, было выявлено уменьшение индекса симптоматики IPSS, небольшое, но статистически значимое ($P < 0.05$) по сравнению с плацебо. Улучшение по IPSS было отмечено у 65% пациентов из группы препарата. Кроме того, значение индекса качества жизни QoL уменьшилось у 35% мужчин из этой же группы, что являлось статистически достоверным фактом ($P = 0.08$), тогда как никаких изменений не было обнаружено у мужчин, принимавших плацебо.

Нежелательные явления и побочные эффекты. Никаких существенных побочных эффектов или неблагоприятных явлений не было зарегистрировано в течение исследования, что показали регулярные осмотры, проводимые урологами каждые 3 месяца. В исследовании были отмечены только два случая диареи в каждой группе, что было расценено как весьма мягкий побочный эффект. Эти редкие события не были связаны с приемом катехинов, поскольку их количество в группе препарата было равно количеству в группе плацебо (два против двух), и они спонтанно исчезли

Таблица 2. Выявляемость рака предстательной железы в группе плацебо и в группе препарата по результатам биопсии через 6 и через 12 месяцев после начала исследования.

Группа исследования	Биопсия после 6-ти месяцев исследования	Биопсия после 12-ти месяцев исследования	Общее количество выявленных РПЖ из общего кол-ва пациентов в группе	Выявляемость рака предстательной железы
Плацебо	6 из 30	3 из 24*	9 из 30	30%
Катехины	0 из 30	1 из 30	1 из 30	3.3%
P – значение (уровень значимости 95%, плацебо против препарата)				<0.01

* 6 пациентов, у которых был обнаружен рак предстательной железы по результатам биопсии через 6 месяцев исследования, были исключены из исследования. Статистический анализ показал, что различия выявляемости рака предстательной железы в двух группах носят статистически значимый характер.

Таблица 3. Изменения в СНМП оцененные по шкале IPSS и QoL через 3 месяца исследования в группе плацебо и в группе препарата.

	Среднее значение индекса симптоматики IPSS до начала исследования	Среднее значение индекса симптоматики IPSS через 3 месяца исследования	P-значение	Количество мужчин отмечавших уменьшение симптоматики IPSS (%)	Среднее значение индекса качества жизни QoL до начала исследования	Среднее значение индекса качества жизни QoL через 3 месяца исследования	P-значение	Количество мужчин отмечавших уменьшение индекса качества жизни QoL (%)
Плацебо	8.27	7.00	0.14	46	1.30	1.47	0.27	7
Катехины	11.12	9.12	0.14	65	2.06	1.76	0.08	35

В таблице указаны результаты статистического анализа и P-значения (уровень значимости 95%) в подтверждение того факта, что уменьшение баллов по IPSS статистически достоверно ($P < 0.05$)

сами собой в течение 3 дней, таким образом, пациенты, у которых выявились эти проблемы, продолжили участие в исследовании.

Обсуждение

Насколько нам известно, это – первое исследование, объективно показывающее, что катехины зеленого чая обладают мощным противораковым действием и способны предотвращать развитие рака предстательной железы у человека. В целом, наши данные предполагают, что эффективность катехинов у мужчин группы риска может достигать 90% при пероральном приеме препарата. Таким образом, прием катехинов зеленого чая может быть эффективным способом терапии предраковых состояний у мужчин, находящихся в группе риска, заполняя собой своего рода терапевтическую пустоту (21) и позволяя использовать возможную лекарственную профилактики рака до его появления. Если наши данные подтвердятся, они смогут повлиять на картину заболеваемости раком предстательной железы, значительно снизив уровень этой болезни просто за счет доступности катехинов зеленого чая для пожилых мужчин или мужчин группы риска, что, в свою очередь, имеет огромное социальное и клиническое значение, особенно для стран Запада. Тот факт, что никаких побочных эффектов или нежелательных явлений отмечено не было, подтверждает, что катехины зеленого чая, по крайней мере, в дозировке, используемой здесь, безопасны для человека. Это было также показано ранее (28). В рамках подготовки к будущим испытаниям было проведено исследование с целью определения безопасности и фармакокинетики полифенолов зеленого чая при пероральном приеме, а именно чистого EGCG или полифенола E, а также определенной очищенной фракции полифенолов, очень схожей по составу с препаратом, использованным в данном исследовании (28). Предварительные клинические испытания показали, что полифенол E эффективен для предотвращения цервикальных повреждений, связанных с вирусом папилломы человека (29).

Стоит заметить, что нами также выявлено незначительное, но статистически достоверное улучшение индекса клинической симптоматики IPSS у 65% мужчин, принимавших катехины зеленого чая, у которых кроме ПИН наблюдалась ДГПЖ. Улучшения были также зарегистрированы и по шкале QoL у тех же самых мужчин. Это означает, что прием катехинов зеленого чая может быть эффективным и для уменьшения признаков ДГПЖ, хотя возможные

механизмы их влияния на симптоматику еще не до конца ясны. Поскольку этот результат не сопровождался существенным уменьшением объема простаты (Таблица 1С), это влияние, по-видимому, вряд ли связано с возможным антиандрогенным действием. К сожалению, вследствие того, что наше исследование не было специально разработано для исследования потенциальных эффектов катехинов зеленого чая на ДГПЖ, предоставить дополнительных данных по этому поводу не представляется возможным. Таким образом, положительное влияние на СНМП, зарегистрированное здесь, нужно рассматривать скорее как многообещающее наблюдение, дающее почву для будущего исследования, нацеленного на выявление других потенциальных преимуществ, сопровождающих прием катехинов зеленого чая.

Кажется весьма вероятным, что обнаруженный профилактический эффект катехинов зеленого чая в предотвращении развития рака предстательной железы может быть быстро подтвержден в более масштабном исследовании. Учитывая, что все добровольцы, зарегистрированные в этом исследовании, были «южного типа», будет особенно важно проверить, эффективен ли прием катехинов зеленого чая у мужчин других этнических групп. Последующее 5 летнее наблюдение пациентов, принимавших участие в данном исследовании, а также дополнительное исследование, подразумевающее прием катехинов в течение 5 лет, в большей степени подтвердят и расширят наши представления об их действии, о том, насколько полученный результат связан с предотвращением рака или лишь с его отсрочкой, и позволят оценить возможные отрицательные эффекты, вызванные долгосрочным приемом катехинов зеленого чая. Кроме того, сравнение гистологических особенностей опухолей, диагностированных в этих двух группах, также поможет нам выявить возможное влияние катехинов на дифференциацию клеток, на клинические стадии и агрессивность рака, на цели, которые не могли быть достигнуты до настоящего времени. Важность этой проблемы подтверждает и недавнее сообщение, показывающее, что финастерид снижает риск развития рака предстательной железы на 28.8% при 7-летнем приеме, но очевидно, что опухоли высокой градации (7-10 по шкале Глисона) достоверно выявлялись более часто в группе финастерида, чем в группе плацебо (30). Количество злокачественных опухолей, обнаруженных нами в конце данного исследования, было слишком мало, чтобы оценить эффект катехинов при той или иной стадии рака.

Литература

- Nelson WG, De-Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:366–81.
- Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 2004;108:130–5.

- Liao S, Kao YH, Hiipakka RA. Green tea: biochemical and biological basis for health benefits. *Vitam Horm* 2001;62:61–94.
- Liao S, Umekita Y, Guo J, Kokontis JM, Hiipakka RA. Growth inhibition and regression of human prostate and breast tumors in athymic mice by tea epigallocatechin gallate. *Cancer Lett* 1995;96:239–43.

- Kao YH, Hiipakka RA, Liao S. Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology* 2000;141:980–7.
- Liao S, Hiipakka RA. Selective inhibition of steroid 5 α -reductase isozymes by tea epicatechin-3-gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:833–8.

7. Hiiipakka RA, Zhang HZ, Dai W, Dai Q, Liao S. Structure-activity relationships for inhibition of human 5 α -reductases by polyphenols. *Biochem Pharmacol* 2002; 63:1165–76.
8. Caporali A, Davalli P, Astancolle S, et al. The chemopreventive action of catechins in the TRAMP mouse model of prostate carcinogenesis is accompanied by clusterin over-expression. *Carcinogenesis* 2004;25:2217–24.
9. Gingrich JR, Barrios RJ, Morton RA, et al. Metastatic prostate cancer in a transgenic mouse. *Cancer Res* 1996; 56:4096–102.
10. Kaplan-Lefko PJ, Chen TM, Ittmann MM, et al. Pathobiology of autochthonous prostate cancer in a pre-clinical transgenic mouse model. *Prostate* 2003;55: 219–37.
11. Gupta S, Hastak K, Ahmad N, Lewin JS, Mukhtar H. Inhibition of prostate carcinogenesis in TRAMP mice by oral infusion of green tea polyphenols. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:10350–5.
12. Bettuzzi S, Hiiipakka RA, Gilna P, Liao ST. Identification of an androgen-repressed mRNA in rat ventral prostate as coding for sulphated glycoprotein 2 by cDNA cloning and sequence analysis. *Biochem J* 1989;257:293–6.
13. Bettuzzi S, Davalli P, Astancolle S, et al. Tumor progression is accompanied by significant changes in the levels of expression of polyamine metabolism regulatory genes and clusterin (sulfated glycoprotein 2) in human prostate cancer specimens. *Cancer Res* 2000;60:28–34.
14. Scaltriti M, Brausi M, Amorosi A, et al. Clusterin (SGP-2, ApoJ) expression is downregulated in low- and high-grade human prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;108:123–30.
15. Bettuzzi S, Scorcioni F, Astancolle S, Davalli P, Scaltriti M, Corti A. Clusterin (SGP-2) transient overexpression decreases proliferation rate of SV40-immortalized human prostate epithelial cells by slowing down cell cycle progression. *Oncogene* 2002;21:4328–34.
16. Scaltriti M, Bettuzzi S, Sharrard RM, Caporali A, Caccamo AE, Maitland NJ. Clusterin overexpression in both malignant and nonmalignant prostate epithelial cells induces cell cycle arrest and apoptosis. *Br J Cancer* 2004;91:1842–50.
17. Caccamo AE, Scaltriti M, Caporali A, et al. Cell detachment and apoptosis induction of immortalized human prostate epithelial cells are associated with early accumulation of a 45 kDa nuclear isoform of clusterin. *Biochem J* 2004;382:157–68.
18. Scaltriti M, Santamaria A, Paciucci R, Bettuzzi S. Intracellular clusterin induces G2-M phase arrest and cell death in PC-3 prostate cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:6174–82.
19. Caccamo AE, Scaltriti M, Caporali A, et al. Ca(2+) depletion induces nuclear clusterin, a novel effector of apoptosis in immortalized human prostate cells. *Cell Death Differ* 2005;12:101–4.
20. Moyers SB, Kumar NB. Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev* 2004;62:204–11.
21. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2004;17:360–79.
22. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629–33.
23. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1079–85.
24. O'Leary MP. Quality of life and sexuality: methodological aspects. *Eur Urol* 2001;40 Suppl 43:13–48.
25. Grumann M, Schlag PM. Assessment of quality of life in cancer patients: complexity, criticism, challenges. *Onkologie* 2001;24:10–5.
26. Steiner MS. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer risk reduction. *World J Urol* 2003;21:15–20.
27. Denis LJ. Future implications for the management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1994;25 Suppl 21:29–34.
28. Chow HH, Cai Y, Hakim IA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. *Clin Cancer Res* 2003;9:3312–9.
29. Ahn WS, Yoo J, Huh SW, et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. *Eur J Cancer Prev* 2003;12:383–90.
30. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215–24.