

*Е. С. Бокун^{1,2}, Н. Б. Конончук^{1,2}, С. Л. Поляков³,
А. И. Ролевич³, Л. Н. Суслов³, Н. П. Митьковская¹*

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»²,
ГУ «Республиканский научно-практический центр
онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»³*

Новообразования предстательной железы занимают второе место среди злокачественных опухолей у мужчин в Республике Беларусь. В терапии рака предстательной железы применяются методики хирургической и медикаментозной кастрации, позволяющие увеличить ожидаемую продолжительность жизни пациентов. При этом наблюдается увеличение риска развития и прогрессирования уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии. Проведение гормональной терапии предрасполагает к снижению мышечной массы, развитию висцерального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности и других компонентов метаболического синдрома, повышению общего кардиоваскулярного риска. Изучение эффектов гормонотерапии позволит усовершенствовать профилактику и лечение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих раком предстательной железы.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, гормональная терапия, кардиоваскулярный риск.*

***E. S. Bokun, N. B. Kononchuk, S. L. Polyakov,
A. I. Rolevich, L. N. Suslov, N. P. Mitkovskaya***

HORMONAL TREATMENT OF PROSTATE CANCER AS AN ADDITIONAL CARDIOVASCULAR FACTOR

Neoplasms of the prostate occupy the second place among malign tumors in men in Belarus. Surgical and medical castrations are used in the therapy of prostate cancer, allowing to increase the life expectancy of patients. Thus there is an increased risk of development and progression of existing cardiovascular disease. Carrying out hormonal treatment predisposes to muscle mass reduction, visceral obesity, dyslipidemia, insulin resistance and other components of metabolic syndrome, increasing total cardiovascular risk. Studying the effects of hormone therapy will improve the prevention and treatment of cardiovascular complications in patients with prostate cancer.

Key words: *prostate cancer, hormonal treatment, cardiovascular risk.*

В структуре заболеваемости, смертности, инвалидности в разных странах мира лидируют сердечно-сосудистые и онкологические болезни. По данным Белорусского канцер-регистра за 2012 г., новообразования предстательной железы преобладают в структуре онкологической заболеваемости и по частоте занимают второе место среди всех злокачественных опухолей у мужчин, составляя 15,3% [12]. Благодаря своевременной диагностике и современным методам лечения за последние десять лет отмечается увеличение пятилетней скорректированной выживаемости пациентов с онкологическими болезнями, которая в 2012 году составила для злокачественных новообразований предстательной железы I–II стадии 78,9%.

Стратегия лечения гормонозависимого рака предстательной железы (РПЖ) включает андрогенную депривацию – снижение уровня циркулирующих андро-

генов и предотвращение их воздействия на опухоль [1]. В клинической практике применяются методики хирургической и медикаментозной кастрации. Билатеральная орхизектомия направлена на удаление источника андрогенов, а целью медикаментозного воздействия является подавление продукции тестостерона.

На фоне высокой выживаемости мужчин, страдающих РПЖ, после прохождения комбинированной терапии всё большее значение приобретают возникающие у пациентов нарушения со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Достигаемая в результате комбинированной терапии андрогенная депривация приводит к развитию компонентов метаболического синдрома (МС) как дополнительных факторов повышенного кардиоваскулярного риска.

В современных рекомендациях Европейской Ассоциации Урологии (EAU) указывают на наличие следую-

щих отсроченных эффектов депривации: сексуальной дисфункции, приливов, повышенной утомляемости, развития остеопороза, осложнённого неметаболическими переломами костей, дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности (ИР), повышения общего кардиоваскулярного риска [5].

Метаболический синдром

Согласно положениям консенсуса Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) МС представляет собой комплекс кардиоваскулярных факторов риска у лиц с инсулинорезистентностью, выступающей в качестве связующего звена между нарушением углеводного и липидного обменов. Критерии МС Международной диабетической федерации (2005 г.) включают центральное (абдоминальное) ожирение, повышение уровня триглицеридов, снижение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышение гликемии натощак, артериального давления [2]. У пациентов с МС риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений значительно выше [32]. Метаболические нарушения у пациентов с РПЖ после проведения гормонотерапии имеют определённые особенности.

Ожирение

В 2005 году Lee H. указывал на раннее возникновение конституциональных изменений как неблагоприятного проявления депривации, сопровождающегося значительными изменениями в соотношении жировой и мышечной массы в течение первых 12 месяцев наблюдения [18]. Андрогенная депривация приводит к снижению мышечной массы на фоне повышения доли жировых отложений.

В проспективных исследованиях с участием мужчин с неметаболическим РПЖ, сокращение мышечной массы составило 2,7–3,8%, увеличение доли жировых отложений составило 9,4–11,0% в течение первого года наблюдения [25, 26].

В исследовании с участием 79 пациентов Smith M. R. с коллегами изучали изменения массы тела, соотношение мышечной и жировой тканей в течение 12 месяцев. На фоне снижения уровня тестостерона на 79% прирост массы тела составил 1,8%, содержание жировой ткани повысилось на 11%, а мышечной – снизилось на 3,8%. Снижение мышечной массы, в свою очередь, ассоциировано с гиподинамией [26].

Прослеживается тенденция к преобладанию равномерного подкожного ожирения над висцеральным на фоне проведения андрогенной депривации пациентам с РПЖ. В 2005 году Vohar R. S. опубликовал аналогичные данные по результатам наблюдения 30 мужчин старше 60 лет, в течение 6 месяцев получавших терапию лютеинизирующего гормона рилизинг гормоном (ЛГРГ). Контрольную группу составили 25 здоровых мужчин, не страдавших новообразованиями предстательной железы. Через 6 месяцев снижения мышечной массы у здоровых мужчин не наблюдалось, при этом в исследуемой группе содержание жировой

ткани возросло на 9,5%, в отличие от контрольной группы мужчин со снижением этого показателя на 3,8% [6].

На сегодняшний день активно изучается взаимосвязь ожирения и агрессивности РПЖ на генетическом уровне [19]. Хотя не доказано влияние наличия компонентов МС на риск развития РПЖ, есть убедительные данные об их влиянии на течение и прогноз опухолевого процесса, в том числе тяжесть побочных эффектов андрогенной депривации [13].

Инсулинорезистентность и сахарный диабет

ИР является распространённым нарушением обмена веществ, лежащим в основе сахарного диабета 2 типа и одновременно являющимся независимым фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно определению Американской диабетологической ассоциации (ADA) в патогенезе ИР ведущая роль принадлежит нарушению метаболического и молекулярно-генетического ответа как на экзогенный, так и на эндогенный инсулин [10]. Происходят изменения в инсулиноопосредованном метаболизме глюкозы в жировой ткани, скелетных мышцах и печени. При достаточной концентрации инсулина снижается реакция на него инсулинчувствительных тканей. ИР приводит к нарушению жирового, углеводного, белкового обменов, а также к изменению регуляции транскрипции генов, синтеза ДНК, процессов клеточного и тканевого роста и дифференцировки.

Проведение андрогенной депривации повышает тощачковый инсулин плазмы крови, что свидетельствует о развитии ИР у мужчин с РПЖ. Smith M. R. с соавторами указывали на снижение чувствительности к инсулину на фоне гормональной терапии уже в течение 3 месяцев наблюдения в проспективном исследовании с участием мужчин, не страдавших сахарным диабетом [27]. Отсроченное влияние депривации на ИР изучено недостаточно.

Уменьшение мышечной массы снижает захват глюкозы и влияет на гликогенез. Представляют интерес результаты исследования с участием 29 пациентов, прошедших полный курс гормональной терапии, а также 24 пациентов в контрольной группе. Развитие ИР в группе получавших гормональную терапию определялось уже к 3 месяцам наблюдения, а к 9 месяцам этот показатель увеличился на 43%. При этом уровень глюкозы значимо не изменился [15].

В американском исследовании в 2010 году были проанализированы данные пятилетнего наблюдения за 37446 пациентами, страдавшими РПЖ. Уже в течение первых 6 месяцев наблюдения прослеживалась тенденция к увеличению риска развития сахарного диабета, а также возникновения инфаркта миокарда на фоне проводимой андрогенной депривации [17].

Взаимосвязь между гормональной терапией РПЖ и развитием сахарного диабета 2 типа изучалась Keating N. L. в 2006 г. в ходе анализа данных 73196 мужчин, опухолевый процесс у которых был выявлен с 1992 по 1999 годы. Применение в лечении ЛГРГ было связано с существенно более высоким риском возникно-

□ **Обзоры и лекции**

вения сахарного диабета, ишемической болезни сердца, развития инфаркта миокарда в сравнении с соответствующей контрольной группой пациентов, не получавших гормональное лечение [16].

Дислипидемия и другие метаболические изменения

Андрогенная депривация приводит к росту уровня общего холестерина и триглицеридов. В проспективном исследовании в течение года Smith M. R. с коллегами наблюдали 40 пациентов, страдавших РПЖ. Прирост общего холестерина составил – 9%, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – 7%, ЛПВП – 11%, триглицеридов – 27% [25]. Многие из выявленных изменений стали очевидны уже через 3 месяца наблюдения.

Характерными признаками МС являются снижение уровня адипонектина и повышение концентрации факторов воспаления. В проведенных исследованиях применение андрогенной депривации приводило к росту уровня адипонектина и не влияло на уровни С-реактивного протеина или других провоспалительных показателей (таблица) [22, 24].

Сравнительная характеристика компонентов МС и некоторых биохимических и конституциональных показателей у пациентов с РПЖ на фоне проведения гормонотерапии [22]

Показатель	Метаболический синдром	Изменения на фоне гормонотерапии у пациентов с РПЖ
АД	↑	Не изменяется
Обхват талии	↑	↑
Коэффициент талия/бедро	↑	Не изменяется
Триглицериды	↑	↑
ЛПВП	↑	↑
Накопление жира	Висцеральное	Подкожное
Адипонектин	↓	↑
С-реактивный протеин	↓	Не изменяется

Кардиоваскулярный риск

В 2006 г. Braga-Basaria M. с соавторами опубликовали данные о предрасположенности к развитию компонентов МС в группе из 18 пациентов в сравнении со здоровыми мужчинами и пациентами с РПЖ, не получавшими лечение. Возрастной состав контрольных групп соответствовал составу исследуемой [7]. Пациенты, которым была проведена андрогенная депривация, были склонны к росту окружности талии, повышению уровня триглицеридов, глюкозы крови натощак.

Тем не менее, в отличие от классических признаков МС, для данных пациентов более характерным было развитие равномерного подкожного ожирения, первоначального повышения ЛПВП с последующим снижением их уровня, отсутствие роста артериального давления и коэффициента талия/бедро.

Пациенты, страдающие РПЖ в старших возрастных группах, получающие лечение в виде гормонотерапии, имеют склонность к постепенному росту кардиоваскулярного риска на фоне плавного снижения

уровня тестостерона. В то же время пациенты, перенесшие билатеральную орхиэктомию, имеют более высокий непосредственный риск в условиях резкого падения уровня гормона в крови [29].

Со временем накопились данные, указывающие на протективную роль тестостерона в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы. За последнее десятилетие различными авторами показано, что низкий уровень тестостерона связан с развитием таких факторов риска, как абдоминальное ожирение, атеросклероз, нарушение липидного обмена [8, 5]. В то же время при отдельном изучении данных в различных возрастных категориях показана протективная роль тестостерона в старших группах пациентов [11, 30].

В крупном проспективном исследовании Year V. B. была показана взаимосвязь между возникновением острых тромбозов у пожилых мужчин и снижением уровня циркулирующего тестостерона наряду с другими факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [31]. Есть данные о связи низкого уровня свободного тестостерона в крови и ухудшения показателей индекса интима-медия общей сонной артерии у пожилых мужчин независимо от кардиоваскулярных факторов риска [20]. По данным метаанализа с использованием базы данных MEDLINE продолжительная андрогенная депривация предрасполагает к снижению минеральной плотности костной ткани, развитию неметаболических переломов хрупких костей [14, 28].

В 2007 году был проведен ретроспективный анализ ряда исследований в базе данных SEER-Medicare. Изучались данные 22816 мужчин с установленным с 1992 по 1996 годы диагнозом карциномы предстательной железы. Пациенты, которым была проведена андрогенная депривация, уже спустя 1 год наблюдения имели на 20% больший риск развития новых неблагоприятных кардиоваскулярных явлений по сравнению с пациентами группы контроля. При этом эти выводы были обоснованы при проведении как краткосрочной, так и длительной терапии [23].

Продолжается изучение взаимосвязи гормональной терапии с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Несмотря на наличие в различных исследованиях указаний на несвязанное с продолжительностью андрогенной депривации повышение кардиоваскулярного риска, нет убедительных данных о соответствующем повышении смертности [9]. Так отсутствие соответствующей корреляции показано в исследовании RTOG 92-02. Из 348 зафиксированных смертельных исходов 57 были классифицированы как смерти, связанные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Метаанализ нескольких рандомизированных исследований, итоги которого были подведены в 2011 году, подтвердил отсутствие существенного повышения риска смертности [21]. При этом противоположные данные были получены для пациентов уже имевших ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе [4].

По литературным данным даже краткосрочное проведение гормональной терапии может быть связано

с повышением кардиоваскулярной заболеваемости. Тем не менее, точные данные о минимальной длительности депривации, приводящей к развитию побочных эффектов, малочисленны. Проведён ряд исследований, в которых показано, что андрогенная депривация является дополнительным фактором риска кардиоваскулярной патологии. Несмотря на увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, данные о влиянии противоопухолевой терапии на смертность от болезней системы кровообращения противоречивы.

Таким образом, изучение механизмов развития осложнений гормональной терапии у пациентов, страдающих РПЖ, позволит проводить своевременную профилактику, коррекцию лечения, выделить факторы риска, формирующие предрасположенность к наиболее тяжёлым осложнениям, в т. ч. определить контингент пациентов с генетической предрасположенностью к развитию компонентов МС.

Учитывая высокую частоту регистрации злокачественных новообразований предстательной железы, а также негативные кардиоваскулярные эффекты противоопухолевой терапии, способствующие снижению качества и продолжительности жизни вследствие развития сердечно-сосудистой патологии, существует необходимость изучения риска её развития, генетической предрасположенности, а также разработки тактики ведения, схем лечения и профилактики кардиоваскулярных осложнений у пациентов, получающих комбинированную терапию. Большую роль может сыграть вторичная профилактика, в т. ч. проведение антиагрегантной и гиполипидемической терапии, установление контроля артериального давления и уровня глюкозы крови, повышение физической активности, снижение индекса массы тела в соответствии с принципами здорового образа жизни.

Литература

1. Велиев, Е. И. Гормональная терапия рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9 (2). – С. 98–103.
2. Митьковская, Н. П. Сердце и метаболический риск / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, Л. И. Данилова. – Минск: Беларусь наука, 2008. – 277 с.
3. Океанов, А. Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012) / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, Л. Ф. Левин / под ред. О. Г. Сукошко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2013. – 373 с.
4. Barkin, J. Risks, benefits, and approaches to hormonal blockade in prostate cancer. Highlights from European Association of Urology Meeting, March 20–24, 2015, Madrid, Spain // *The Canadian Journal of Urology*. – 2015. – Vol. 22. – P. 7847–7852.
5. Boyanov, M. A. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes, visceral obesity and partial androgen deficiency / M. A. Boyanov [et al.] // *Aging Male*. – 2003. – Vol. 6. – P. 1–7.
6. Boxer, R. S. The effect of 6 months of androgen deprivation therapy on muscle and fat mass in older men with localized prostate cancer / R. S. Boxer [et al.] // *Aging Male*. – 2005. – Vol. 3–4. – P. 207–212.
7. Braga-Basaria, M. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy / M. Braga-Basaria [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 3979–3983.
8. Chen, R. Y. Relative androgen deficiency in relation to obesity and metabolic status in older men / R. Y. Chen [et al.] // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2006. – Vol. 8. – P. 429–435.
9. Efstathiou, J. A. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92–02 / J. A. Efstathiou [et al.] // *European Urology*. – 2008. – Vol. 54. – P. 816–823.
10. Garg, A. Regional adiposity and insulin resistance // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89, № 9. – P. 4206–4210.
11. Grossman, M. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes / M. Grossman [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – P. 1834–1840.
12. *Guidelines on Prostate Cancer* / European Association of Urology. 2014. – 172 p.
13. Haggstrom, Ch., Stcks T. Prospective Study on Metabolic Factors and Risk of Prostate Cancer. // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118. – P. 6199–6206.
14. Isbam, H. Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks / H. Isbam [et al.] // *European Urology*. – 2009. – Vol. 55. – P. 62–75.
15. Joanne, M. Androgen-Deprivation Therapy and Metabolic Syndrome in Men With Prostate Cancer / Joanne M. [et al.] // *Oncology Nursing Forum*. – 2014. – Vol. 41.
16. Keating, N. L. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer / N. L. Keating [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 4448–4456.
17. Keating, N. L. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of Veterans with prostate cancer / N. L. Keating [et al.] // *Journal of National Cancer Institution*. – 2010. – Vol. 102. – P. 39–46.
18. Lee, H. Changes in bonemineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma / H. Lee [et al.] // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – P. 1633–1637.
19. Lughezzani, G. The relationship between obesity and prostate cancer: from genetics to disease treatment and prevention // *BMC Medicine*. – 2012. – Vol. 10. – P. 109.
20. Muller, M. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men / M. Muller [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2074–2079.
21. Nguyen, P. L. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials / P. L. Nguyen [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – P. 2359–2366.
22. Poppel, H. V. Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer / H. V. Poppel [et al.] // *Cancer Management and Research*. – 2011. – Vol. 3. – P. 49–55.
23. Saigal, C. S. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer / C. S. Saigal [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110. – P. 1493–1500.
24. Smith, M. R. Adipocytokines, obesity, and insulin resistance during combined androgen blockade for prostate cancer / M. R. Smith [et al.] // *Urology*. – 2008. – Vol. 71. – P. 318–322.
25. Smith, M. R. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer / M. R. Smith [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol. 87. – P. 599–603.
26. Smith, M. R. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M. R. Smith [et al.] // *Urology*. – 2004. – Vol. 63. – P. 742–745.
27. Smith, M. R., Lee H., Nathan D. M. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91. – P. 1305–1308.
28. Smith, M. R. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M. R. Smith

□ **Обзоры и лекции**

[et al.] // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 345. – P. 948–955.

29. *Stamatiou, K.* Is Bilateral Orchiectomy for Metastatic Prostate Cancer Treatment Associated with High Cardiovascular Risk? / K. Stamatiou [et al.] // Aging and Disease. – 2013. – Vol. 4. – P. 381–384.

30. *Traish, A. M.* The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance / A. M. Traish [et al.] // Journal of Andrology. – 2009. – Vol. 30. – P. 23–32.

31. *Yeap, B. B.* Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men / B. B. Yeap [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2009. – Vol. 94. – P. 2353–2359.

32. *Wang, J. J.* The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-years follow-up study in elderly non-diabetic Finns / J. J. Wang [et al.] // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 27–38.

Поступила 25.08.2015 г.