

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРОСТАТЫ

Проф. Ю. А. ВИННИК, Т. А. НАЛБАНДЯН

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Изучено воздействие метаболического синдрома на эффективность андроген-депривационной терапии у пациентов с раком простаты. Проанализированы факторы, влияющие на период возникновения прогрессии простатического специфического антигена и общую выживаемость с момента начала лечения. Полученные предварительные данные определяют метаболический синдром как фактор риска раннего развития кастрационно-резистентного рака простаты и подтверждают необходимость проведения проспективного исследования этой проблемы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метаболический синдром, андроген-депривационная терапия, кастрационная резистентность.

На сегодняшний день одним из наиболее социально значимых онкологических заболеваний в мире признан рак предстательной железы (РПЖ), смертность от которого в течение последних десятилетий увеличилась на 16% [1].

Многолетним объектом исследований является возможная связь РПЖ с метаболическим синдромом (МС) [2–4], а именно — его клиническими, гемодинамическими, антропометрическими, метаболическими и эндокринными аспектами.

МС характеризуется комбинацией нарушений, которые включают повышенное артериальное давление, инсулинорезистентность, увеличенную массу тела с центральным ожирением и дислипидемию [5]. На протяжении последних двух десятилетий число людей с диагностированным МС постоянно растет, и это связано с глобальным распространением ожирения и диабета [6].

Многими исследователями было доказано, что такие компоненты МС, как гиперинсулинемия, гипертензия, ожирение с выраженным отложением абдоминального жира и дислипидемия связаны с повышенным риском развития РПЖ [7–10]. В финском проспективном популяционном исследовании было продемонстрировано, что у мужчин среднего возраста с МС рак простаты возникал почти в 2 раза чаще, чем у пациентов без МС [11]. Аналогичные результаты получили норвежские ученые в проспективном когортном исследовании, которое также показало увеличение частоты диагностирования РПЖ среди мужчин с МС [12].

Несколько групп американских ученых рассматривали МС как комплексный фактор риска развития РПЖ, и результаты этих исследований оказались различными [13–15]. К примеру, в недавнем анализе в рамках американского когортного трайла отмечено 25%-е снижение риска развития РПЖ среди мужчин с диагностированным МС согласно критериям АТР-III (Adult Treatment Panel III) [16, 17]. Причины расхождения данных

пока не установлены. Возможно, разница между американской и европейской когортами объясняется включением пациентов с асимптоматическим РПЖ, диагностированным по уровню простатического специфического антигена (ПСА) во время скрининга.

Цель работы — оценить влияние МС на время развития кастрационной резистентности (прогрессии ПСА) и общую продолжительность жизни пациентов с рецидивом или развитием метастазов, получавших андроген-депривационную терапию (АДТ).

Предметом изучения стали ретроспективные данные 102 пациентов, лечившихся в 2012–2015 гг. в Харьковском областном клиническом онкологическом центре в связи с биохимическим рецидивом (ПСА) после локальной терапии и/или рентгенологическим подтверждением метастазирования. Больные были распределены на две группы: первую ($n = 52$) — без МС, вторую ($n = 50$) — с МС.

Основными результатами исследования были время до прогрессии ПСА и общая продолжительность жизни. Время до прогрессии ПСА определялось как период с момента начала АДТ до 50%-ного повышения уровня ПСА от исходного уровня или период до 25%-ного повышения уровня ПСА от начального уровня на момент включения или до клинической прогрессии, если таковая возникла до повышения уровня ПСА. Продолжительность жизни определялась с момента начала АДТ.

Наличие МС оценивалось в момент назначения агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и определялось по критериям АТР-III. У пациента диагностировался МС, если он отвечал трем из пяти критериев:

- гипертензия (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. при двух визитах пациента);
- ожирение (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30);
- гипертриглицеридемия (ГТГ) > 150 мг/дл при двух измерениях натощак;

Общая характеристика пациентов

Показатель	Группы			p
	первая, n = 52	вторая, n = 50	общая, n = 102	
Возраст, лет Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	71,5 (62,0-75,0)	71,0 (62,5-74,0)	71 (62,0-74,0)	0,979*
Сумма Глиссона, баллы Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	7 (7-8)	7 (6-8)	7 (7-8)	0,292*
Метастатическая болезнь при первичном диагнозе, n/%	8/15,4	6/12,0	14/13,7	0,743**
Простатэктомия, n/%	19/36,5	24/48,0	43/42,2	0,515**
Первичная лучевая терапия, n/%	24/46,2	21/42,0	43/42,2	0,659**
Костные метастазы, n/%	29/55,7	34/68,0	50/61,0	0,255**
Начальный ПСА, нг/мл Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	11,3 (7,0-40,9)	16,1 (8,0-41,6)	13,4 (7,0-41,0)	0,649*
ПСА во время АДТ, нг/мл Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	73,1 (24,5-320,0)	55,6 (14,6-230,0)	59,9 (18,6-270,3)	0,361*
Надир ПСА при АДТ, мес Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	0,6 (0,1-5,9)	1,7 (0,1-10,7)	0,9 (0,1-6,0)	0,293*
Время до надира ПСА при АДТ, мес Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	11,2 (6,5-18,9)	5,1 (3,7-10,6)	7,8 (3,9-17,5)	0,004*
Время удвоения ПСА перед АДТ, мес Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	10,4 (3,2-14,2)	8,2 (3,6-17,3)	9,8 (3,2-17,1)	1,000*
Последующее наблюдение при АДТ, мес Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	25,7 (17,1-38,7)	28,8 (13,1-42,9)	26,5 (14,1-43,0)	0,981*

* тест Вилкоксона; ** точный тест Фишера.

– уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) натощак < 40 мг/дл;

– уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л.

Ассоциация статуса МС и характеристик пациента оценивалась с применением теста Фишера или теста Вилкоксона. Время до прогрессии ПСА и общая продолжительность жизни определялись при помощи теста Каплана – Мейера. Для сравнительного анализа влияния МС или его отсутствия на время до прогрессии ПСА и общую продолжительность жизни использовали логранговый тест. Коэффициент риска (КР) и соответствующий 95%-ный доверительный интервал (ДИ) устанавливали при помощи пропорциональной модели риска Кокса как с коррекцией, так и без коррекции относительно исходных данных и прогностических факторов, включая возраст, наличие метастазов и уровень ПСА на момент постановки диагноза, время удвоения ПСА до начала АДТ, уровень ПСА на фоне АДТ, первичное лечение в объеме простатэктомии и первичную лучевую терапию.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Диагноз аденокарциномы простаты был подтвержден гистологически (биопсия) у 90 (88,2%) больных, у остальных установлен клинически на основании уровня ПСА и радиологических признаков метастазирования. Классификация РПЖ по сумме Глиссона была определена у 77 (75,5%). Пациенты обеих групп статистически не различались по возрасту, сумме Глиссона, а также

наличию или отсутствию метастазов на момент постановки диагноза. Аналогично уровень ПСА на момент начала АДТ и время удвоения ПСА до начала АДТ статистически не различались. Средний период наблюдения составил 26,5 мес для общей популяции (25,7 мес в первой группе и 28,8 мес – во второй).

Проведена оценка как унивариантных (некорректированных), так и мультивариантных (корректированных) факторов риска для времени до прогрессии ПСА в зависимости от наличия МС, а также других показателей: уровень ЛПВП натощак < 40, повышенный уровень ТГ, ИМТ > 30, гипертензия и уровень глюкозы натощак > 6,1 ммоль/л (табл. 2).

В ходе мультивариантного анализа факторы риска были скорректированы по отношению к возрасту, наличию метастазов на момент постановки диагноза, времени удвоения ПСА до начала АДТ, уровню ПСА на момент постановки диагноза, уровню ПСА на фоне АДТ, времени достижения исходного уровня ПСА (надир) на фоне АДТ, исходному уровню ПСА (надир) на фоне АДТ, первичной простатэктомии и первичной лучевой терапии. Наличие МС оказалось важным прогностическим фактором прогрессии ПСА после коррекции.

Отдельные компоненты МС, включая ИМТ > 30, гипертензию, пониженный уровень ЛПВП и повышенный – глюкозы натощак, также показали статистически значимое влияние на

Уни- и мультивариантный анализ коэффициентов риска прогрессии простатического специфического антигена

Показатель	Унивариантный КР (95% ДИ)	<i>p</i>	Мультивариантный КР (95% ДИ)	<i>p</i>
Метаболический синдром	2,31 (1,27–4,11)	0,004	2,64 (1,37–4,69)	0,003
Гипертензия	1,06 (0,45–2,41)	0,81	4,29 (1,27–14,09)	0,018
Глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л	2,79 (1,46–5,39)	0,001	2,7 (1,33–5,8)	0,006
ИМТ > 30	2,04 (1,15–3,51)	0,008	2,81 (1,4–5,52)	0,002
ЛПВП < 40 мг/дл	1,71 (0,95–2,90)	0,07	2,31 (1,1–4,4)	0,025
ГТГ > 150 мг/дл	1,30 (0,74–2,37)	0,38	1,34 (0,63–2,67)	0,438

период до прогрессии ПСА по результатам мультивариантного анализа. Среднее время до прогрессии ПСА (рис. 1) составило 36,0 мес для пациентов без МС и 16,0 мес – с МС ($p = 0,0032$).

Результаты уни- и мультивариантного анализа факторов риска для общей выживаемости больных представлены в табл. 3 при использовании таких же ковариантов, как и для анализа прогрессии ПСА. Отмечено, что у пациентов с МС риск летального исхода в 2,65 раза выше (КР = 2,68; 95% ДИ 1,03–6,89; $p = 0,046$), чем у больных без МС. Среди других оцененных переменных только МС и гипертензия (КР = 4,84; 95% ДИ 1,02–22,21; $p = 0,043$) показали статистически значимое влияние на общую выживаемость. У 18 (42,8%) из 42 пациентов первой группы и 28 из 44 (63,6%) – второй не было выявлено метастазов на момент начала АДТ, впоследствии они продемонстрировали развитие рентгенологически подтвержденного метастазирования во время

периода наблюдения ($p = 0,235$ при проведении теста Фишера).

Медиана выживаемости для пациентов с МС составила 36,5 мес после начала АДТ по сравнению с 46,7 мес для больных без МС ($p = 0,064$) (рис. 2).

В результате проведенного исследования пациенты с МС и рецидивным либо метастатическим РПЖ демонстрировали сокращение периода до развития кастрационной резистентности и меньшую продолжительность жизни, чем мужчины без МС, что подтверждалось как при унивариантном, так и мультивариантном анализе показателей.

Все компоненты МС, за исключением повышенного уровня ТГ ($p = 0,438$), были достоверно связаны с сокращением периода до наступления прогрессии ПСА. В отличие от ожирения, гипертензия как отдельно взятый фактор имела статистически значимое влияние на общую выживаемость ($p = 0,043$). У пациентов, у которых не

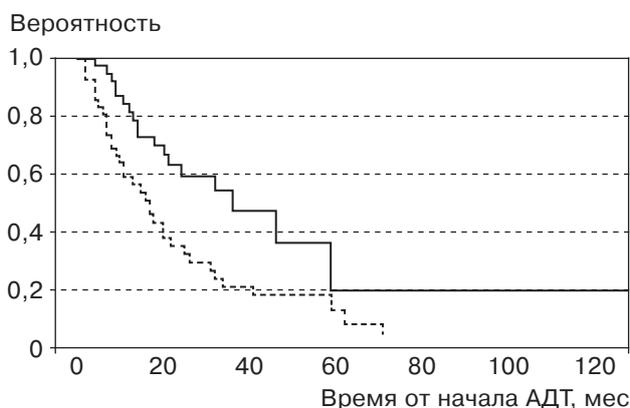


Рис. 1. Время до прогрессии простатического специфического антигена при наличии или отсутствии метаболического синдрома (МС): — без МС (22 из 52 пациентов); - - - - с МС (44 из 50 пациентов), $p = 0,0033$

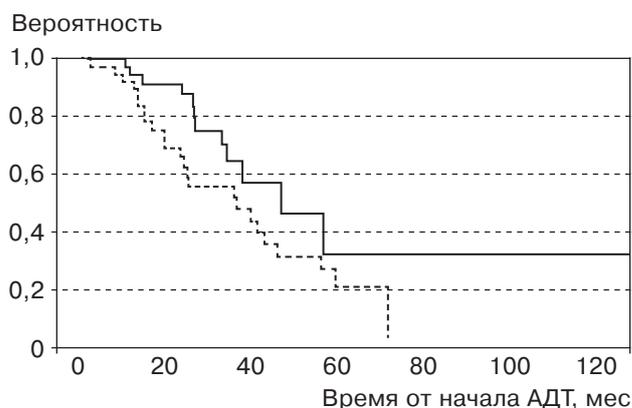


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов при наличии или отсутствии метаболического синдрома (МС): — без МС (15 из 52 пациентов); - - - - с МС (30 из 50 пациентов), $p = 0,064$

Уни- и мультивариантный анализ коэффициентов риска для общей выживаемости пациентов

Показатель	Унивариантный КР (95 % ДИ)	p	Мультивариантный КР (95 % ДИ)	p
Метаболический синдром	1,92 (0,94–3,91)	0,05	2,68 (1,03–6,89)	0,046
Гипертензия	0,94 (0,34–2,31)	0,92	4,84 (1,02–22,21)	0,043
Глюкоза натощак > 6,1 ммоль/л	1,85 (0,82–3,83)	0,09	1,56 (0,59–4,09)	0,389
ИМТ > 30	1,21 (0,61–2,39)	0,65	1,16 (0,44–2,93)	0,729
ЛПВП < 40 мг/дл	1,56 (0,79–3,10)	0,21	2,39 (0,86–6,81)	0,106
ГТГ > 150 мг / дл	1,23 (0,61–2,59)	0,7	1,7 (0,7–4,86)	0,329

было выявлено метастазов на момент начала АДТ, впоследствии отмечалось развитие рентгенологически подтвержденного метастазирования во время периода наблюдения ($p = 0,235$). В целом эти данные свидетельствуют о неблагоприятном клиническом прогнозе и сокращенной продолжительности жизни в популяции больных РПЖ на фоне МС.

Исследования, посвященные изучению данной проблемы, содержат биологическое объяснение тому, почему МС может ухудшать эффективность АДТ для контроля РПЖ. Стоит также отметить, что АДТ индуцирует собственные метаболические изменения. М. R. Smith et al. [18] продемонстрировали, что метаболические изменения в результате терапии агонистами ЛГРГ отличаются от таковых при МС по некоторым ключевым аспектам. У мужчин с РПЖ в результате применения ЛГРГ-агонистов происходит увеличение жировой ткани и окружности талии, снижение чувствительности к инсулину и повышение сывороточного уровня ТГ. Аналогичная картина наблюдается при МС. Однако в отличие от МС применение ЛГРГ-агонистов приводит преимущественно к увеличению количества подкожного жира, повышению уровня ЛПВП и адипонектина, но не влияет на из-

менение коэффициента соотношения показателей окружности талии и бедер, уровня артериального давления или С-реактивного белка.

В нашем ретроспективном исследовании было невозможно проанализировать эффективность мероприятий по противодействию осложнениям МС, влияющих на клинический исход у пациентов на фоне АДТ. Однако в последнее время появляется все больше публикаций, свидетельствующих о том, что стратегии по борьбе с МС могут улучшить исход рака простаты у таких пациентов.

Результаты нашей работы свидетельствуют о необходимости проведения проспективного исследования для получения дополнительных данных, подтверждающих связь МС и его отдельных компонентов с неблагоприятными клиническими исходами при РПЖ, а также оценки влияния изменения образа жизни или медикаментозного лечения (например, метформином) на прогрессирование заболевания. Поскольку частота возникновения МС во всем мире постоянно увеличивается, то эффективная терапия данного состояния способствует не только улучшению течения РПЖ, но и общего состояния здоровья мужчин с этим заболеванием.

Список литературы

1. Cancer statistics, 2008 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // CA Cancer. J. Clin.— 2008.— № 58.— P. 71–96.
2. Amling C. L. Relationship between obesity and prostate cancer / C. L. Amling // Curr. Opin. Urol.— 2005.— № 15 (3).— P. 167–171.
3. McGrowder D. A. Prostate cancer and metabolic syndrome: is there a link? / D. A. McGrowder, L. A. Jackson, T. V. Crawford // Asian Pac J. Cancer Prev.— 2012.— № 13 (1).— P. 1–13.
4. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases / C. De Nunzio, W. Aronson, S. J. Freedland [et al.] // Eur. Urol.— 2012.— № 61 (3).— P. 560–570.
5. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. M. Grundy, H. B. Jr. Brewer, J. I. Cleeman [et al.] // Circulation.— 2004.— № 109.— P. 433–438.
6. Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // JAMA.— 2002.— № 287.— P. 356–359.
7. Hammarsten J. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer / J. Hammarsten,

- B. Hogstedt // Eur. J. Cancer.— 2005.— № 41.— P. 2887–2895.
8. Hypertension, heart rate, use of antihypertensives, and incident prostate cancer / A. L. Fitzpatrick, J. R. Dal-ling, C. D. Furberg [et al.] // Ann. Epidemiol.— 2001.— № 11.— P. 534–542.
 9. Height, body weight, and risk of prostate cancer / E. Giovannucci, E. B. Rimm, M. J. Stampfer [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.— 1997.— № 6.— P. 557–563.
 10. Self-reported history of hypercholesterolaemia and gallstones and the risk of prostate cancer / F. Bravi, L. Scotti, C. Bosetti [et al.] // Ann. Oncol.— 2006.— № 17.— P. 1014–1017.
 11. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study / J. A. Laukkanen, D. E. Laaksonen, L. Niskanen [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.— 2004.— № 13.— P. 1646–1650.
 12. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years / L. Lund Haheim, T. F. Wisloff, I. Holme, P. Nafstad // Am. J. Epidemiol.— 2006.— № 164.— P. 769–774.
 13. Tande A. J. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer / A. J. Tande, E. A. Platz, A. R. Folsom // Am. J. Epidemiol.— 2006.— № 164.— P. 1094–1102.
 14. Cowey S. The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? / S. Cowey, R. W. Hardy // Am. J. Pathol.— 2006.— № 169.— P. 1505–1522.
 15. Obesity, adipokines, and prostate cancer in a prospective population-based study / J. Baillargeon, E. A. Platz, D. P. Rose [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.— 2006.— № 15.— P. 1331–1335.
 16. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial / Z. Gong, M. L. Neuhouser, P. J. Goodman [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.— 2006.— № 15.— P. 1977–1983.
 17. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA.— 2001.— Vol. 285.— P. 2486–2497.
 18. Metabolic changes during gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: differences from the classic metabolic syndrome / M. R. Smith, H. Lee, F. McGovern [et al.] // Cancer.— 2008.— № 112.— P. 2188–2194.

ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА РОЗВИТОК КАСТРАЦІЙНО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКУ ПРОСТАТИ

Ю. А. ВИННИК, Т. А. НАЛБАНДЯН

Визначено вплив метаболічного синдрому на ефективність андроген-деприваційної терапії у пацієнтів із раком простати. Проаналізовано фактори, які впливають на термін прогресії простатичного специфічного антигену і загальне виживання з моменту початку лікування. Отримані попередні дані визначають метаболічний синдром як чинник ризику раннього розвитку кастраційно-резистентного раку простати і підтверджують необхідність проведення проспективного дослідження цієї проблеми.

Ключові слова: рак передміхурової залози, метаболічний синдром, андроген-деприваційна терапія, кастраційна резистентність.

IMPACT OF METABOLIC SYNDROME ON DEVELOPMENT OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Yu. A. VYNNYK, T. A. NALBANDIAN

The impact of metabolic syndrome on androgen deprivation therapy efficacy in patients with prostate cancer was investigated. The factors affecting the period of prostate-specific antigen progression and overall survival from time of starting the treatment were analyzed. The preliminary data suggest that metabolic syndrome is a risk factor for earlier development of castration-resistant prostate cancer and support the need for prospective evaluation of this finding.

Key words: prostate cancer, metabolic syndrome, androgen deprivation therapy, castration resistance.

Поступила 15.12.2016