

Эндокринные и сопряженные с ними последствия консервативного/химиогормонотерапевтического/лечения онкологических больных: возможности и степень целесообразности коррекции

Л. М. БЕРШТЕЙН

Лечение больных, страдающих злокачественными новообразованиями, в значительной мере включает в себя применение химиотерапии, таргетной терапии и эндокринотерапии. (антигормональных и гормональных препаратов). В зависимости от локализации и природы опухолевого процесса, хирургические вмешательства, сводящиеся к удалению некоторых эндокринных органов (в частности, яичников, тестикул, щитовидной и внутрисекреторной части поджелудочной железы и т. д.), могут приводить к нарушению их функции. Задача представленной работы состоит в том, чтобы, сконцентрировав наше внимание, преимущественно, на последствиях противоопухолевого лечения оказываемую на эндокринную систему (включая ее стероидный и нестероидный компоненты) и, главное, — на исходы, сопряженные с гормонально-метаболическими сдвигами, клиническими и фенотипическими особенностями. Такие последствия, проявляются не только изменениями лабораторных и инструментальных показателей, но и сопровождаются изменениями клинической картины заболевания, субъективных ощущений пациента. Проводимая терапия нередко оказываются «палкой о двух концах», поскольку на ожидаемые итоговые результаты влияют процессы такого рода, как прибавка массы тела, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, недостаточность овариальной, надпочечниковой, соматотропной и тестикулярной функции, остеопения, приливы, хроническая усталость т. д., что нередко ограничивает успех лечения. Пассивная регистрация подобных нарушений и молчаливое наблюдение за ними — лишь одна и достаточно нередкая сторона проблемы, другая — это вопросы о современных подходах их коррекции и целесообразности последних. Частично эта проблема имеет генетическое основание, которая, наряду с другими показателями, может определять не только реакцию на противоопухолевую терапию, но и степень выраженности эндокринных изменений, их потенциальную прогностическую роль, равно как и показания к их предупреждению/устранению. Круг клинически значимых и нуждающихся в анализе и обсуждении ситуаций, таких как: полная андрогенная блокада при раке предстательной железы, эндокринные последствия адъювантной химиотерапии и гормонотерапии при раке молочной железы у больных репродуктивного и постменопаузального возраста, ожидаемый всплеск частоты выполнения превентивной сальпингоовариэктомии у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2; «тиреоидная (в особенности) и адренкортикальная тропность» таргетной терапии, следствия высокодозной кортикостероидной поддержки химиотерапии и т. д., свидетельствует о важности данной проблематики, необходимости ее учета в клинической практике и создании стандартов для ведения пациентов с перечисленными проблемами.

Ключевые слова: рак, консервативная терапия, эндокринные последствия

Контактная информация:

Л. М. Берштейн, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург levmb@endocrin.spb.ru

Онкоэндокринология принадлежит к числу специальностей, затрагивающих различные аспекты онкологии, включая врожденные, а также рано или поздно (применительно к он-

тогенезу) формирующиеся факторы риска злокачественных новообразований, особенности течения последних и их реакцию на лечение [1, 2]. Вопрос о последствиях противоопухо-

левой терапии также лежит в сфере интересов онкоэндокринологов, хотя этот интерес часто избирателен и далеко не всегда регулярен, о чем приходится говорить с сожалением.

Как известно, помимо хирургических вмешательств, сводящихся к удалению некоторых эндокринных органов (в частности, яичников, тестикул, щитовидной и внутрисекреторной части поджелудочной железы и т.д.), лечение онкологических больных сопровождается применением химиотерапии, таргетной терапии, а также эндокринотерапии, с использованием антигормональных и гормональных препаратов. Объем применения этих трех направлений консервативной терапии (не включая лучевую терапию) определяется в немалой степени структурой онкологической заболеваемости, свойствами выявляемых новообразований и постепенным ростом контингента онкологических больных. Хотя точные данные о частоте использования тех или иных лечебных подходов малоизвестны или отсутствуют, опираясь на информацию о том, что 30-40% всех новообразований составляют опухоли гормонозависимых тканей [3], и что в среднем на Земле одновременно живет 60-65 млн онкологических больных, можно, по крайней мере приблизительно, судить о потребности в тех или иных видах консервативной терапии.

Особенностью современного этапа развития онкологии является более быстрое, чем ранее, появление новых противоопухолевых препаратов. В своем большинстве они оказываются более эффективными, чем предшествующие средства. В то время как «стандартная химиотерапия» может повысить безрецидивную и общую выживаемость на 25% и 16%, применение в аналогичных ситуациях таргетных препаратов может вести к увеличению этих показателей, соответственно до 58% и 31% [4]. Однако, относительный риск (ОР) развития осложнений таргетной терапии выше, чем при стандартной терапии и составляет для нейтропении, диареи, стоматита, рвоты, сердечно-сосудистой патологии, нарушений дыхания, нейропатии, дерматологических проявлений соответственно 1,29, 2,14, 1,79, 1,24, 1,68, 1,35, 3,02 и 2,28 [5, 6]. Что в этом плане можно сказать о последствиях эндокринотерапии и об эндокринных последствиях консервативной терапии в целом?

Для ответа на этот вопрос не обязательно прибегать к сравнению «старых» и «новых» противоопухолевых препаратов. Важно, подчеркнуть следующее: последствия противоопухолевой терапии, проявляются не только изменениями лабораторных и инструментальных показателей, но сопровождаются изменениями клинической картины заболевания, субъективных ощущений пациента. Проводимая терапия нередко оказываются «палкой о двух концах», поскольку на ожидаемые итоговые результаты влияют процессы такого рода, как прибавка массы тела, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, недостаточность овариальной, надпочечниковой, соматотропной и тестикулярной функции, избыточное — в группах низкого риска — подавление тиреотропной функции при терапии тироксинам больных высокодифференцированной карциномой щитовидной железы, остеопения, приливы, хроническая усталость (в частности, при терапии ряда нейроэндокринных опухолей), стероидный диабет т.д., что нередко ограничивает успех лечения.

Изменения, которые могут быть при этом выявлены, можно подразделить на общие (более или менее типичные) и специфические. Например, более часто в сферу внимания попадают вопросы о сексуальной дисфункции или репродуктивных нарушениях у больных раком молочной железы с исходно сохраненной менструальной функцией (см. ниже). Эта проблема в немалой степени свойственна и постменопаузальным больным с той же локализацией опухоли, получавшим антигормональные препараты на протяжении не менее 6-9 мес [7]. Существенным является то, что различия в спектре побочных реакций в этой группе больных индуцируемых применением, соответственно, антиэстрогенов (тамоксифена) и ингибиторов ароматазы с преобладанием в первом случае тромбозов вен, приливов, гиперплазии эндометрия, а во втором кардиоваскулярной патологии, гиперлипидемии и снижения минеральной плотности кости, хорошо известны, и лишь в относительно недавнее время им стали придавать значение в качестве фактора, обладающего самостоятельным модифицирующим влиянием на общую выживаемость в противоположность безрецидивной [8]. Однако меньшее внимание при-

влекает к себе тот факт, что как малые [9], так и стандартные [10] дозы тамоксифена и в пре-, и в постменопаузальном возрасте могут индуцировать изменения в продукции инсулина или в чувствительности к нему, что может приводить к более частому метастазированию и более раннему прогрессированию заболевания [10, 11].

Здесь же необходимо обратить внимание на проблему избыточной массы тела, которая исходно свойственна части больных раком молочной железы постменопаузального возраста. Так, по данным мета-анализа [12], риск смерти в этой группе повышается приблизительно на 25-30% на фоне как адъювантной гормонотерапии, так и химиотерапии [13, 14], в том числе у пациенток младше 40-50 лет. Если у пациенток постменопаузального возраста механизмы прибавки массы тела на фоне адъювантной химиотерапии менее понятны, а скорее менее изучены (хотя здесь можно предполагать своеобразную роль трио «инсулин-лептин-адипонектин» и изменения пищевого поведения), то в репродуктивном периоде на первый план выходят механизмы выпадения репродуктивной функции и снижения овариального резерва [15], регистрируемых с помощью УЗИ яичников, а также по изменениям уровней гонадотропинов, эстрадиола, антимюллера гормона, ингибина В и, как нам недавно удалось показать, тестостерона в крови. Вопрос о последствиях такого рода воздействия, иногда обозначаемого как вариант «химической кастрации», привлекал и привлекает к себе внимание не только зарубежных [15, 16, 17], но и отечественных авторов (см., например [18, 19]). Такую ситуацию можно рассматривать в качестве примера того, как взгляды на степень серьезности последствий должны соразмеряться с оправданностью и целесообразностью корректирующих вмешательств, всегда думая о том, не приведет ли это вмешательств к ухудшению итоговых результатов лечения. Действительно, неоднократно указывалось на то, что выпадение овариальной функции на фоне химиотерапии больных раком молочной железы способствует удлинению безрецидивного периода и возможно, улучшает показатели общей выживаемости. Соответственно, лекарственное восстановле-

ние менструального цикла может привести к противоположному (неблагоприятному) результату (см. [20]). В этом отношении, попытки решения вопроса об устранении ассоциированной с химиотерапией бесплодии, обсуждаемых в современных публикациях [16, 17, 21, 22], должны быть строго индивидуализированы и оправданы не только с социальной, но и клинической точки зрения.

Даже временная, а тем более длительная аменорея индуцированная химиотерапией, сопровождается снижением овариального резерва, и в качестве одного из своих «эндокринных портретов» проявляется снижением минеральной плотности кости и склонностью к возникновению переломов. Существование этой проблемы и ее серьезность (степень которой может повышаться в случае вероятного более частого применения профилактической овариэктомии у носительниц мутаций гена BRCA1) заставляет нас не останавливаться, как ранее на назначениях препаратов кальция и вит. D, а обращаться к назначению с превентивной целью (пока официально не утвержденных) таких средств, как бисфосфонаты, эффективность которых была показана в ряде клинических испытаний [23, 24].

Аналогичная склонность к остеопорозу наблюдается у больных раком предстательной железы, подвергающимся полной андрогенной блокаде. Хотя определенные побочные эффекты свойственны для многих гормональных препаратов применяемых в терапии этого заболевания (включая, в частности, и эстрогены), полная андрогенная блокада, реализуемая применением агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормонов, орхэктомией с последующим использованием антиандрогенов и т.д., проявляется спектром гормонально-метаболических нарушений, среди которых, помимо снижения минеральной плотности кости, превалируют гипогонадизм и развивающийся на его фоне комплекс, присущий метаболическому синдрому (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, увеличение доли жира в теле, гиперлипидемия и т.д.). Значимость этих нарушений для общей и опухоль-специфической выживаемости больных, как уже отмечалось, столь велика [25, 26, 27], что это приводит к назначению различных вариантов корректирующей терапии [27, 28, 29],

от которой ожидается хотя бы частичное исправление ситуации.

Ограничиваясь примерами, взятыми из практики работы с больными раком молочной и предстательной железы, следует отдавать себе отчет в том, что дело этими локализациями в данном случае не исчерпывается. Другими примерами могут служить, в частности, исключение овариальной функции под влиянием химиотерапии при ряде лимфопролиферативных заболеваний, а также последствия применения таргетной терапии (моноклональных антител и маленьких молекул/ингибиторов киназ) при крайне широком спектре новообразований. Нарушения в состоянии эндокринной системы и связанных с ними проявлениями присущи многим из этих средств, особенно группе ингибиторов киназ, таких как, сунитиниб и некоторых других «-ибов». Этим препаратам наиболее часто свойственны нарушения в состоянии тиреоидной системы (гипотиреоз, аутоиммунные сдвиги), а также развитие гинекомастии (до 10% случаев), недостаточности функции надпочечников, расстройства фосфорно-кальциевого обмена, умеренной склонности к гипогликемии и др. [30]. В противоположность гипогликемии, сочетание химиотерапии с применением высоких доз кортикостероидов может вести к гипергликемии вплоть до стероидного диабета. Нарушения углеводного обмена по типу гипергликемии (нередко в комбинации с гиперлипидемией) описаны также при использовании эверолимуса и некоторых других ингибиторов m-TOR [31, 32], что обращает наше внимание к необходимости назначения соответствующей симптоматической, а иногда и превентивной терапии. Поскольку упомянутые таргетные препараты в сочетании, в частности, с аналогами соматостатина (октреотид и др.) или по самостоятельной схеме применяются и при нейроэндокринных опухолях [33], это дополнительно расширяет круг больных, нуждающихся в корригирующих мерах воздействия.

Заслуживает внимания то, что побочные реакции эндокринной природы, ассоциированные с проведением консервативной терапии онкологических больных, очевидно, не всегда должны маркироваться только «темной краской» и вполне вероятно могут служить определенной подсказкой в плане дальнейшего течения заболева-

ния. Показано, в частности, что если у больных раком молочной железы тамоксифен не вызывает приливов, частота рецидивов более высока, чем в том случае, когда приливы возникают [34]. Сходные выводы сделаны в отношении пациенток, лечившихся экземестаном: в группах, отмечавших развитие приливов или наличие костно-мышечной симптоматики, результаты лечения, оценивавшиеся по безрецидивной или общей выживаемости, были более благоприятными, чем в группе сравнения [35].

Следует отметить, что в последние годы значительное место в попытках предсказания гормон-ассоциированных осложнений лечения и в необходимости прекращения из-за этого лекарственного курса отводится генетическим методам исследования. Например, у больных раком молочной железы, получавших ингибиторы ароматазы, выявление определенных полиморфизмов гена CYP17A1 (вовлеченного в процесс стероидогенеза), было сопряжено с развитием артралгии [36]. У аналогичной группы больных при наличии полиморфного варианта рецепторов эстрогенов, пациентки, получавшие экземестан, значимо чаще прекращали лечение из-за костномышечных симптомов, чем лечившиеся летрозолом [37].

Подводя краткие итоги, можно прийти к выводу о том, что такой раздел онкологии как «эндокринология консервативной терапии онкологических больных» заслуживает пристального внимания специалистов с точки зрения как механизмов возникновения осложнений, их последствий и потенциальной предикторной роли, так и использования оправданных и целесообразных мероприятий по их предупреждению и устранению.

Литература

1. Берштейн Л. М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. СПб: Наука. 2004, 344с.
2. Innovative Endocrinology of Cancer (eds. Lev M. Berstein, Richard J. Santen). Springer Science/Landes Bioscience. Austin, Texas (USA). 2008, 242p.
3. World Cancer Report (eds. Peter Boyle, Bernard Levin). International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008, 512p.

4. Amir E., Seruga B., Martinez-Lopez J. et al. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs // *J Clin Oncol.* — 2011. — Vol. 29 (18). — P.2543-2549.
5. Niraula S., Seruga B., Ocana A. et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs // *J Clin Oncol.* — 2012. — Vol. 30 (24). — P.3012-3019.
6. Vera-Badillo F.E., Al-Mubarak M., Templeton A.J., Amir E. Benefit and harms of new anti-cancer drugs // *Curr Oncol Rep.* — 2013. — Vol. 15 (3). — P.270-275.
7. Frechette D., Paquet L., Verma S. et al. The impact of endocrine therapy on sexual dysfunction in postmenopausal women with early stage breast cancer: encouraging results from a prospective study // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2013. — Vol. 141. — P.111-117.
8. Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* — 2011. — Vol. 103 (17). — P.1299-1309.
9. Johansson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A et al. Effect of fenretinide and low dose tamoxifen on insulin sensitivity in premenopausal women at high risk for breast cancer // *Cancer Res.* 2008. — Vol. 68 (22). — P.9512-9518.
10. Иванов В. Г., Цырлина Е. В., Коваленко И. Г. и др. Связь гормонально-метаболического статуса больных раком молочной железы с эффективностью адъювантной гормонотерапии // *Вопр. онкол.* — 2006. — Т.52 (2). — С.150-154.
11. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *J Clin Oncol.* 2002. — Vol. 20 (1). P.42-51.
12. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* — 2010. — Vol.123 (3). — P.627-635.
13. Campbell KL, Lane K, Martin AD. et al. Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Cancer Nurs.* 2007. — Vol. 30 (2). — P.95-100.
14. Trédan O, Bajard A, Meunier A. et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study // *Clin Nutr.* — 2010. — Vol.29 (2). — P.187-91.
15. Gordon AM, Hurwitz S, Shapiro CL, LeBoff MS. Premature ovarian failure and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Menopause.* — 2011. — Vol. 18 (11). — P.1244-1248.
16. Su Hl. Measuring ovarian function in young cancer survivors // *Minerva Endocrinol.* — 2010. — Vol. 35 (4). — P.259-270.
17. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L. et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer // *Crit Rev Oncol Hematol.* — 2013 [Epub ahead of print].
18. Тюляндин С. А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции (ред. Тюляндин С. А., Моисеенко В. М.). Спб: Центр ТОММ. 2004, с. 73-83.
19. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клетсель А. Е. Неоадъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: МИА. 2008. 288с.
20. Park I.H., Han H. S., Lee H. et al. Resumption or persistence of menstruation after cytotoxic chemotherapy is a prognostic factor for poor disease-free survival in premenopausal patients with early breast cancer // *Ann Oncol.* 2012. — Vol. 23 (9). — P.2283-2289.
21. Das M, Shehata F, Son WY et al. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy // *Hum Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (8). — P.2509-2514.
22. Ruddy KJ, Gelber S, Ginsburg ES. et al. Menopausal symptoms and fertility concerns in premenopausal breast cancer survivors: a comparison to age- and gravidity-matched controls // *Menopause.* — 2011. — Vol. 18 (1). P.105-108.
23. Aft R. Protection of bone in premenopausal women with breast cancer: focus on zoledronic acid // *Int J Womens Health.* — 2012. — Vol. 4. — P.569-576.
24. Hadji P, Gnant M, Body J. J. et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? // *Cancer Treat Rev.* — 2012. — Vol. 38 (6). — P.798-806.
25. Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *Pharmacotherapy.* — 2008. — Vol. 28 (12). — P.1511-1522.

26. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115 (11). — P.2388-2399.
27. Nobes J. P., Langley S. E., Kloppe T. et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy // *BJU Int.* — 2012. — Vol.109 (10). — P.1495-1502.
28. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects // *BJU Int.* — 2013. — Vol. 111 (4). — P.543-548.
29. Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Воробьев А. В. и др. Сочетание полной и неполной андрогенной блокады с метформином в лечении больных раком предстательной железы. Тр. 16-го Росс. онкол. конгресса // *Злокачественные опухоли*, 2012. — Т.2 (2) — с.153.
30. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2013. — Vol.98 (4). — P.1333-1142.
31. Sivendran S., Agarwal N., Gartrell B. et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy // *Cancer Treat Rev.* 2013 [Epub ahead of print]
32. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* —2013. — Vol. 140 (3). — P.453-462.
33. Cummins M., Pavlakis N. The use of targeted therapies in pancreatic neuroendocrine tumours: patient assessment, treatment administration, and management of adverse events // *Ther. Adv. Med. Oncol.* — 2013. — Vol. 5 (5). — P.286-300.
34. Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA. et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* — 2008. — Vol. 108 (3). — P.421-426.
35. Fontein D. B., Houtsma D., Hille E. T. et al. Relationship between specific adverse events and efficacy of exemestane therapy in early postmenopausal breast cancer patients // *Ann Oncol.* 2012. — Vol. 23 (12). — P.3091-3097.
36. Garcia-Giralt N, Rodriguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D. et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study // *Breast Cancer Res Treat.* — 2013. — Vol. 140 (2). — P.385-395.
37. Henry NL, Skaar TC, Dantzer J. et al. Genetic associations with toxicity-related discontinuation of aromatase inhibitor therapy for breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* — 2013. — Vol.138 (3). — P.807-816.