

Онкологическая патология и сахарный диабет

Галустова С., Котенко К.

В последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости как сахарным диабетом (СД), так и онкологической патологией. Проблема сочетания этих двух важнейших причин смертности и инвалидизации населения вызывает серьезную озабоченность ученых и практических врачей.

Диабет как фактор онкологического риска

Необходимость изучения диабета как фактора онкологического риска является актуальной задачей. Лица, страдающие СД, в большей степени предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований, таких как рак печени, поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки (S.J. Janket et al., 2003). В отношении некоторых других локализаций – рака грудной железы (РГЖ), яичника, почки и бронхокарциномы – в опубликованных данных указывается на наличие умеренной положительной взаимосвязи с СД, но отрицаются какие-либо четкие закономерности. При раке предстательной железы (РПЖ) в многочисленных исследованиях обнаружены инверсные взаимоотношения с диабетом, а именно, риск развития РПЖ оказывается тем ниже, чем больше лет прошло с момента выявления диабета (С. Rodrigues, 2005). При СД происходит накопление продуктов углеводного обмена (например, метилглиоксаля), обладающих антипролиферативным действием, а также изменяется метаболизм стероидных гормонов (увеличивается соотношение эстрогены/андрогены), чем, возможно, определяется уменьшение риска РПЖ при продолжительном диабете. В то же время гиперинсулинемия сочетается с более агрессивным течением РПЖ. В исследовании R.M. Joentausta и соавт. (2016) показано, что у мужчин с СД выявляется РПЖ более высокой степени злокачественности

при более низких уровнях простатического специфического антигена, чем у пациентов с нормальным уровнем гликемии.

Ряд авторов указывают, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) более распространена у онкологических больных, чем явный СД, и более опасна как фактор онкологического риска.

Одной из форм НТГ является гестационный диабет, имеющий самостоятельное значение как фактор повышенного онкологического риска (S.I. Dawson, 2004). Количественные закономерности между потенциальной опасностью развития злокачественных новообразований и вариантом нарушения углеводного обмена могут быть представлены формулой «НТГ \geq СД 2 типа $>$ гестационный диабет $>$ СД 1 типа». По наблюдениям многих исследователей, соотношение между количеством случаев обнаруженного ранее и впервые выявленного СД среди онкологических больных составляет примерно 4-5:1, что свидетельствует как о роли стресса, связанного с поступлением в онкологический стационар, так и об известной эндокринологам гиподиагностике диабета 2 типа (И.И. Дедов, 2003).

Ожирение и СД являются важными факторами риска развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Резистентность к инсулину, изменение уровней адипокинов, особенно лептина и адипонектина, окислительный стресс и воспаление могут играть определенную роль в возникновении этого заболевания. Рецептор γ , активирующий пролиферацию пероксисом, является ключевым регулятором дифференцировки адипоцитов, регулирует продукцию и секрецию инсулина и адипокина, способен модулировать процесс воспаления и сегодня рассматривается в качестве перспективной мишени для терапевтического воздействия у пациентов с ожирением и больных СД (S. Polvani et al., 2016). Обобщены результаты масштабного исследования (B. Carstensen et al., 2016), в котором изучались закономерности развития и течения 9000 видов онкологических заболеваний у пациентов с СД 1 типа, данные о которых

содержались в соответствующих общенациональных регистрах 5 стран: Австралии (2000-2008), Дании (1995-2014), Финляндии (1972-2012), Шотландии (1995-2012), Швеции (1987-2012). Для оценки соотношения рисков онкологической заболеваемости в целом и опухолей отдельных локализаций авторы изучили связь между количеством случаев рака разных локализаций, учитывая возраст пациентов и период наблюдения. У лиц с СД 1 типа (средний возраст – 51,1 года) зафиксировано 9149 случаев рака. Относительный риск (ОР) увеличивался при раке желудка (ОР 1,23 и 1,78 у мужчин и женщин соответственно), печени (ОР 2 и 1,55), поджелудочной железы (ОР 1,53 и 1,25), эндометрия (ОР 1,42) и почечноклеточном раке (ОР 1,3 и 1,47). Снижение риска зафиксировано для опухолей предстательной и грудной железы (ОР 0,56 и 0,9 соответственно); доверительный интервал (ДИ) 95%.

В целом наличие СД 1 типа напрямую взаимосвязано с развитием ряда распространенных онкологических заболеваний, тяжесть которых зависит от длительности течения диабета.

Кроме гормонально-метаболических изменений (включая и стероидную составляющую) при СД наблюдается угнетение иммунологической реактивности и противоопухолевой резистентности, происходит существенное повреждение ДНК (как ядерной, так и митохондриальной). Диабет влияет на процессы опухолевого ангиогенеза и метастазирования. Все эти данные позволили прийти к выводу, что особенности течения онкологических заболеваний у пациентов с СД требуют тщательного изучения.

Многие авторы указывают на целесообразность поиска связи между риском развития злокачественных новообразований и полиморфизмом генов, ассоциированных с продукцией инсулина, чувствительностью к нему и переходом от НТГ к диабету (например, гены PPAR γ , гены субстратов рецепторов инсулина (IRS), рецепторов лептина, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и т.д.). Аллельный полиморфизм присущ и ряду генов, контролирующих

процесс образования активных форм кислорода (АФК) и окислительного стресса (P. Mohanty et al., 2000). Как известно, глюкоза характеризуется двойственностью функций: способностью стимулировать секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, с одной стороны, и токсическими эффектами, в том числе связанными с АФК, – с другой. Так, реактивная гипергликемия способна индуцировать образование АФК, накопление которых приводит к повреждению ДНК и митохондриального аппарата клеток (E. Ferrannini et al., 2005).

Эффективность противоопухолевого лечения при сопутствующем диабете

Для больных СД нет противопоказаний к специфическим онкологическим обследованиям. Исключение составляет позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), проведение которой запрещено при гипер- и гипогликемии. Вводимый при ПЭТ радиофармпрепарат содержит глюкозу и может спровоцировать критическое состояние у больных СД, вплоть до гипергликемической комы. Допустимая верхняя граница глюкозы крови для проведения ПЭТ составляет около 8 ммоль/л. При гипогликемии проведение ПЭТ бесполезно: в условиях глюкозного голодания радиофармпрепарат будет поглощаться не только опухолью, но и здоровыми тканями. Кроме того, сообщалось, что в случае гипергликемии ПЭТ может чаще давать ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Противоопухолевая эффективность многих методов онкологического лечения несколько снижается при сопутствующем диабете или сопровождается повышенным риском осложнений. Кроме того, диабет индуцирует дополнительную коморбидность, ассоциированную с нарушениями углеводного обмена, включая сердечно-сосудистые нарушения и патологию почек. В целом наличие СД может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза, обеспечивающий дополнительное снижение выживаемости у онкологических больных. Показано достоверное снижение эффективности лечения и 5-летней выживаемости при раке толстой кишки

(J.A. Meyerhardt et al., 2003) и гепатоцеллюлярной карциноме (T.I. Huo et al., 2004); достоверно повышен риск смерти при раке тела матки (A.R. Folsom et al., 2004). В итальянском ретроспективном когортном исследовании с участием 715 мужчин с РПЖ при медиане наблюдения 11,6 года показано, что СД и другие нарушения обмена веществ неблагоприятно влияют на выживаемость пациентов с РПЖ, в том числе повышают риск смерти от любых причин (J. Polesel et al., 2016).

Гормональная терапия

Рецепторный фенотип новообразований у больных СД не всегда демонстрирует признаки гормонозависимости, а реакция на гормонотерапевтические средства менее благоприятна. Установлено, что метаболизм тамоксифена при СД существенно не меняется, но риск рецидивов РГЖ в данной ситуации более высок, чем у больных, получающих тамоксифен и не страдающих диабетом (E.Y. Song et al., 2000). На фоне СД усиливается нежелательное влияние тамоксифена на гиперпластические процессы в эндометрии (В.Ф. Семиглазов и др., 2014). Некоторые авторы указывают, что при РГЖ у женщин с диабетом и сохраненным менструальным циклом чаще, чем у пациенток без диабета, обнаруживаются новообразования, лишенные рецепторов прогестерона (опухоли с фенотипом ЭР+ПР-) (Л.М. Берштейн и др., 2005). По данным 5-летнего проспективного наблюдения, наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемия при РГЖ повышают риск рецидивов и смерти (P.J. Goodwin et al., 2002).

Лучевая терапия

Лучевая терапия – один из потенциальных модификаторов углеводного обмена, поэтому необходима дополнительная настороженность при лечении пациентов с СД этим методом. Наличие СД приводит к увеличению длительности катетеризации после завершения брахитерапии при РПЖ, способствует задержке мочи (J. Vucic et al., 2002). Для определения прогностического значения СД у пациентов с первичной карциномой носоглотки, которые получили интенсивную лучевую терапию,

был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 1489 пациентов. Отдельно анализировались больные с СД (5,4%), преддиабетическим состоянием (11,3%) и нормальными показателями гликемии (83,3%). Многофакторный анализ не установил, что СД является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с карциномой носоглотки, получивших лучевую терапию. Однако у таких пациентов следует провести коррекцию ассоциированной с гипергликемией гиперлипидемии – триглицериды и холестерин липопротеинов низкой плотности оказались независимыми прогностическими факторами (Н. Peng et al., 2016).

Хирургическое лечение

В целом наличие СД любого типа у онкологических пациентов связано с большей частотой послеоперационных осложнений и удлинением периода реабилитации. В послеоперационном периоде у онкологических больных возможно развитие критических состояний, устранение которых может потребовать продолжительного времени. Как в остром периоде, так и при переходе таких состояний в хроническую фазу высока вероятность неблагоприятных исходов лечения, риск которых дополнительно возрастает при исходном наличии у пациента гипергликемии или ее развитии вследствие проводимого лечения.

Если ранее стресс-гипергликемии приписывалась определенная положительная роль (увеличение энергетического обеспечения жизненно важных органов), то современный подход требует обязательного достижения у пациента нормогликемии как необходимого условия для оптимизации результатов хирургического лечения рака.

Популяционное исследование, в котором изучалась связь между эффективностью контроля СД и результатами цистэктомии у пациентов с раком мочевого пузыря, показало, что больные с неконтролируемым СД более подвержены возникновению послеоперационных осложнений, чем при успешном его контроле (I. Faiena et al., 2016). В исследовании R.M. Joentausta и соавт. (2016) показано, что наличие диабета

у больных с РПЖ в краткосрочной перспективе не оказывает заметного влияния на показатели онкологической выживаемости. Риск рецидива РПЖ или смерти после простатэктомии не увеличивался на фоне противодиабетического лечения. Исключение составили лица, прекратившие использование противодиабетических препаратов в период наблюдения: у них обнаружено достоверное повышение риска смерти (ОР 4,67; 95% ДИ 1,69-12,91).

Предоперационное использование противодиабетических препаратов в этом исследовании не было ассоциировано с повышением риска рецидива РПЖ, но риск смерти от любых причин в целом был повышен среди лиц, принимающих противодиабетические препараты (ОР 1,81; 95% ДИ 1,03-3,19). Риск рецидива не был связан с количеством, длительностью или интенсивностью противодиабетического лечения, но риск смерти увеличивался в зависимости от продолжительности терапии СД. По сравнению с другими сахароснижающими препаратами, риск биохимического рецидива или смерти не был значительно повышен среди лиц, получающих метформин (ОР 1,48; 95% ДИ 0,66-3,33 и ОР 1,53; 95% ДИ 0,57-4,08 соответственно), без достоверной связи с дозой метформина или продолжительностью его приема (R.M. Joentausta et al., 2016).

Химиотерапия и кортикостероиды

Необходима ли модификация противоопухолевой химиотерапии (ХТ) у пациентов с сопутствующим диабетом? Обсуждение этого вопроса продолжается. В целом при отсутствии декомпенсации диабета и серьезных его осложнений не рекомендуется вносить изменения в стандартные режимы ХТ, поскольку снижение доз цитостатиков чревато снижением эффективности противоопухолевого лечения. В среднем оптимальное ограничение роста опухоли достигается при введении больному не менее 85% от запланированной дозы препарата. Однако химиопрепараты или их метаболиты, которые экскретируются через почки, могут усиливать уже существующую диабетическую нефропатию (например, производные

платины), обладают кардиотоксичностью (антрациклины) или вызывают нейропатию (производные платины, таксаны, винкаалкалоиды), что диктует необходимость уменьшения доз. Если дозы цитостатиков своевременно не корректируются, развиваются обострения диабетических осложнений (L.C. Richardson, 2005). Некоторые осложнения, присущие ХТ и не свойственные диабету (лейко- или тромбоцитопения, диарея и т.д.), наблюдаются у больных СД в более серьезной форме.

Лечение онкологических заболеваний может стимулировать гипергликемию. Индуцирующим фактором в этом случае является самостоятельное или сочетанное с ХТ использование кортикостероидов, иногда приводящее к стероидному диабету. Последний требует инициации либо интенсификации инсулинотерапии.

Пациенты с СД нуждаются в тщательном контроле сопровождающей терапии кортикостероидами; необходимо учитывать тип стероида, способ его введения, длительность приема и суммарную дозу препарата. Так, часто в комбинации с ХТ применяются большие дозы дексаметазона (как основного средства профилактики тошноты и рвоты), который влияет на углеводный обмен. В пилотном исследовании Y. Jeong и соавт. (2016) оценивали частоту развития стероидного диабета после применения дексаметазона у онкологических пациентов, получавших ХТ. В это исследование в период с января 2012 по ноябрь 2013 г. был включен 101 пациент без СД в анамнезе. Устойчивость к инсулину исходно наблюдалась у 45% пациентов, у 17% развился стероид-индуцированный диабет на 3-й или 6-й месяц после начала применения ХТ и дексаметазона как противорвотного средства. Многофакторный анализ показал связь стероидного диабета с кумулятивной дозой дексаметазона ($p=0,049$). Авторы исследования полагают, что стероидный диабет после длительной противорвотной терапии дексаметазоном развивается примерно у 20% онкологических пациентов, у которых ранее его не было. Особенно важно учитывать этот риск при

лечении пациентов, которые получают высокие дозы дексаметазона (Y. Jeong et al., 2016).

Биологическая терапия

Известно, что при лечении трастузумабом больных РГЖ сочетание СД 2 типа с гиперлипидемией и курением является фактором риска кардиопатии. Антитела к VEGF (бевацизумаб) у некоторых больных СД способствуют развитию артериальной гипертензии и протеинурии, а также могут усиливать почечную недостаточность, связанную с диабетом (V. Voinge et al, 2005). Необходимо тщательное изучение особенностей воздействия на организм больных диабетом иммуноонкологических препаратов из класса ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1.

Терапия диабета и рак

Терапевтический подход, ориентированный на нормогликемию, должен применяться по отношению к онкологическим больным, страдающим СД, на всех этапах заболевания, начиная с амбулаторного периода и поступления в стационар. Важен тщательный контроль гликемии в предоперационном и послеоперационном периодах, во время хирургического вмешательства, при проведении химио-, лучевой, гормонотерапии и сопровождающей терапии кортикостероидами.

В целом наличие диабета у онкологических больных является неблагоприятным прогностическим фактором, такие пациенты требуют повышенного внимания и тщательного контроля гликемии. Определенный оптимизм внушают данные о возможном противоопухолевом эффекте лекарственных препаратов, применяющихся при диабете. Установлено, что применение противодиабетических бигуанидов (метформина) оказывает профилактический либо противоопухолевый эффект, а также может усиливать реакцию опухоли на лучевую терапию при наличии нескольких опухолевых очагов. Так, изучалось влияние метформина на эффективность лучевой терапии при раке прямой кишки. В рамках исследования 543 пациента были распределены в три группы: пациенты

с диабетом, принимающие метформин, больные, не принимающие метформин, и лица, не страдающие СД. Многофакторный анализ показал, что терапия метформином ассоциировалась с более выраженной реакцией опухоли на лучевую терапию у пациентов с СД (В. Oh et al., 2016). Один из противоопухолевых механизмов метформина может быть связан с подавлением экспрессии и транскрипционной активности. Было показано, что метформин ингибирует белок и матричную РНК ER- α , причем как в присутствии, так и при отсутствии эстрогена. В результате метформин в большей степени ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, чем тамоксифен. Исследовалось противоопухолевое воздействие метформина на клеточные линии гормон-рецептор-положительного и тамоксифен-резистентного РГЖ; непосредственной целью исследования было изучение влияния метформина на экспрессию эстрогеновых рецепторов α (ER- α) и пути передачи сигнала через них (J. Kim, J. Lee, S. Sang et al., 2016).

Метформин может рассматриваться в качестве эффективного терапевтического средства для лечения РГЖ, экспрессирующего ER- α . Особый интерес вызывает терапевтический потенциал метформина при тамоксифен-резистентном РГЖ.

Метформин, применяемый перорально, потенциально способен оказывать онкопрофилактическое действие. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы (Т. Nigurashi et al., 2016) изучалась роль метформина в химиопрофилактике метахронного колоректального рака, аденом или полипов кишечника. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1 и получали метформин в дозе 250 мг или плацебо. Испытание показало, что введение низких доз метформина в течение одного года лицам без диабета было безопасным. Низкие дозы метформина снижали распространенность и количество метахронных аденом или полипов после полипэктомии. Таким образом, метформин может играть значимую роль в химиопрофилактике колоректального рака, в том числе среди лиц, не страдающих СД. Но для

окончательных выводов необходимы крупные долгосрочные исследования (Т. Higurashi et al., 2016).

Недавно получены данные о том, что метформин оказывает воздействие на клеточный профиль микро-РНК. Противоопухолевая активность метформина опосредуется через прямое регулирование микро-РНК; дополнительно этот препарат модулирует активность нескольких генов в метаболических или преонкогенетических сигнальных путях. Дальнейшее исследование по вопросу регулирования микро-РНК с помощью метформина способно привести к появлению новых терапевтических стратегий (J. Zhou, В. Xu, L. Li, 2016). Не наблюдалось тенденции к кумулятивному эффекту при использовании метформина (R.M. Joentausta et al., 2016). Сегодня во всем мире одновременно проводится множество исследований, посвященных изучению потенциала метформина при онкологических заболеваниях.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Сам по себе СД не всегда повышает риск развития онкологического заболевания, но значимость изучения взаимосвязи между диабетом и клиническими проявлениями онкологических заболеваний очевидна.

- Целесообразно рассматривать и изучать СД как фактор риска развития опухолей определенных локализаций и основание для повышенной онкологической настороженности.

- Учитывая проблему гиподиагностики СД и высокую частоту сообщений о выявлении СД одновременно с онкологическим заболеванием, необходимо тщательное обследование онкологических больных на предмет СД или преддиабетического состояния.

- Для онкологических больных с сопутствующим диабетом важны тщательный контроль гликемии на протяжении всех этапов онкологического лечения, подключение диабетолога к работе междисциплинарной команды специалистов, планирующих и осуществляющих лечение онкологического пациента.

- После завершения онкологического лечения диагностика гипергликемии должна проводиться не только у больных СД, но и у лиц без диабета – учитывая, что среди людей, переживших онкологическое заболевание, риск возникновения СД существенно превышает таковой в общей популяции.

- Очень важно дальнейшее изучение взаимосвязей диабета и рака на клеточном и молекулярном уровнях, поиск новых возможностей профилактического и терапевтического воздействия, а также путей оптимизации противоопухолевого лечения при сопутствующем СД и исследование антинеопластического потенциала противодиабетических препаратов.

Углубленное изучение и разработка этих вопросов тем более важны, если учитывать растущую заболеваемость диабетом и глобальные масштабы проблемы диабета: ожидается, что к 2025 году эпидемия СД охватит более 300 млн человек во всем мире.

Список литературы находится в редакции.