

Андрогендепривационная терапия антагонистами ЛГРГ при раке предстательной железы: лучший контроль над заболеванием при меньшем риске побочных эффектов. Результаты анализа 6 сравнительных рандомизированных исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ

А.С. Маркова, В.Б. Матвеев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Анна Сергеевна Маркова mark-an1@yandex.ru

Андрогендепривационная терапия антагонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) по сравнению с терапией агонистами этого гормона обеспечивает лучший контроль над заболеванием за счет более быстрой и стойкой супрессии уровня тестостерона без эффекта «вспышки» и не требует превентивного назначения антиандрогенов. Антагонист ЛГРГ 3-го поколения — дегареликс — характеризуется хорошей переносимостью и не вызывает системных аллергических реакций, свойственных для ранее известных препаратов этой группы. Как было показано, применение дегареликса характеризовалось более длительным ответом, оцениваемым по простатспецифическому антигену, при меньшем риске побочных эффектов, а именно серьезных кардиоваскулярных и костных осложнений, инфекций мочевых путей (ИМП). Так, у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений или смерти снижался на 56 % уже в течение первого года терапии дегареликсом. Полученные данные позволяют рассматривать дегареликс как препарат выбора для первой линии гормональной терапии больных распространенным РПЖ, особенно у мужчин с сердечно-сосудистой патологией, высоким риском ИМП и костных осложнений.

Ключевые слова: рак предстательной железы, андрогендепривационная терапия, антагонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона, дегареликс

Androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone antagonists for prostate cancer: Best disease control with a lower risk of side effects. Results of analysis of 6 comparative randomized phase III trials of degarelix and luteinizing hormone-releasing hormone agonists

A.S. Markova, V.B. Matveev

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) antagonists versus therapy with agonists of this hormone ensures a better disease control due to the rapid and persistent suppression of testosterone levels without a flare phenomenon and requires no preventive use of antiandrogens. The third-generation LHRH antagonist degarelix shows a good tolerability and causes no systemic allergic reactions inherent in the earlier known drugs of this group. As indicated, the use of degarelix was characterized by the longer response of prostate-specific antigen (PSA) with a lower risk of adverse reactions, namely, serious cardiovascular and osseous complications, urinary tract infections (UTI). Thus, in males with a history of cardiovascular diseases, the risk of serious cardiovascular events or death decreased by 56% just within the first year of degarelix therapy. The findings allow degarelix to be regarded as the drug of choice for first-line hormone therapy in patients with advanced PC, particularly in males with cardiovascular disease or a high risk for UTI and osseous complications.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, luteinizing hormone releasing hormone antagonists, degarelix

Андрогендепривационная терапия (АДТ) широко используется для лечения различных стадий рака предстательной железы (РПЖ), составляя основу лекарственного лечения первой линии распространенного гормоночувствительного РПЖ. Доказано, что АДТ увеличивает эффективность лучевой терапии у пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ умеренного и высокого риска. Также АДТ применяют при рецидивах после радикальных видов лечения и как фоновый вид терапии для подде-

ржания кастрационных значений тестостерона при кастрационно-резистентной форме заболевания [1, 2].

Основными побочными эффектами АДТ являются приливы, снижение минеральной плотности костной ткани, кардиометаболические нарушения, эректильная дисфункция и др. [3]. Попытки минимизировать риск нежелательных явлений привели к исследованию возможности проведения гормональной терапии (ГТ) с перерывами в лечении, так называемый интермиттирующий

шей гормональной терапии (ИГТ). ИГТ в настоящее время доказала сопоставимую эффективность по сравнению с непрерывной ГТ и рекомендована для применения у пациентов, страдающих РПЖ, в различных клинических ситуациях, позволяя сохранить качество жизни во время перерывов в лечении.

Возможным способом достижения кастрационного уровня тестостерона, как основной цели ГТ при РПЖ, является хирургическая и фармакологическая кастрация. Для подавления синтеза андрогенов лекарственным путем применяются аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), которые подразделяются на агонисты и антагонисты данного гормона гипоталамуса. Агонисты ЛГРГ (например, гозерелин, лейпрорелин, диферелин, трипторелин) известны уже давно и представлены целым рядом препаратов, в то время как антагонисты ЛГРГ, хотя и были также ранее известны, не получили широкого применения, несмотря на более логичный механизм их действия в отношении блокады синтеза тестостерона. Это связано с частым развитием системных аллергических реакций немедленного типа, обусловленных выбросом гистамина и других вазоактивных аминов.

В 2010 г. был зарегистрирован новый антагонист ЛГРГ 3-го поколения — дегареликс, характеризующийся низкой активностью в отношении выброса гистамина. При его исследовании не наблюдалось развития системных анафилактических реакций [4–6]. В настоящее время дегареликс является единственным антагонистом ЛГРГ с низким риском выброса гистамина, одобренным для клинического использования [7].

Агонисты и антагонисты ЛГРГ обладают различными механизмами действия, разнонаправленно воздействуя на гипофизарные рецепторы ЛГРГ. Как известно, ЛГРГ — это гормон гипоталамуса, который стимулирует выработку лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ) гипофиза. Так, агонисты ЛГРГ вначале оказывают стимулирующий эффект, вызывая повышение уровня ЛГ, ФСГ и тестостерона. Однако гиперстимуляция рецепторов ЛГРГ приводит к их десенситизации и снижению уровня этих гормонов [8]. Антагонисты, напротив, сразу блокируют рецепторы и приводят к быстрому снижению уровня гонадотропных гормонов гипофиза и тестостерона [5]. После хирургической кастрации наблюдается быстрое снижение уровня тестостерона, а уровень ЛГ и ФСГ компенсаторно повышается [9] (табл. 1).

В процессе лечения агонистами ЛГРГ уровень ФСГ постепенно снова повышается [8], в то время как антагонисты вызывают постоянную блокаду этого гормона гипофиза. В одном из исследований *in vitro* было показано стимулирующее действие ФСГ на рост клеток аденокарциномы предстательной железы [10]. Рецепторы ФСГ определяются гораздо в большем ко-

Влияние различных видов кастрационной терапии на уровень гонадотропных гормонов гипофиза и тестостерона

АДТ	Тестостерон	ЛГ	ФСГ
Хирургическая кастрация	↓	↑	↑
Агонист ЛГРГ	↑↓	↑↓	↑↑
Антагонист ЛГРГ	↓	↓	↓

личестве на поверхности клеток опухоли и опухолевых сосудов по сравнению с нормальной тканью [11, 12]. Однако роль ФСГ в развитии РПЖ пока не определена. Хотя влияние повышенного уровня ФСГ на развитие остеопороза путем активации клеток-предшественников остеокластов и экспрессии активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (RANK) может свидетельствовать о возможном преимуществе подавления ФСГ антагонистами ЛГРГ [13].

Индукцируемый агонистами ЛГРГ первоначальный всплеск уровня тестостерона способен усиливать клинические симптомы при распространенном РПЖ, требуя превентивного назначения антиандрогенов у пациентов группы высокого риска, и отсрочке наступления терапевтического эффекта. Достижение кастрационного уровня тестостерона наблюдается, как правило, на 3–4-й неделе лечения, в то время как применение антагонистов ЛГРГ вызывает фармакологическую кастрацию уже через 3 дня после введения препарата [5]. Кроме того, примерно у 5–17 % пациентов, получающих агонисты ЛГРГ, не достигается кастрационный уровень тестостерона (< 50 нг/мл) [14]. Также для терапии агонистами характерно развитие небольших подъемов уровня тестостерона после каждой новой инъекции [15]. Клиническое значение таких всплесков уровня тестостерона пока до конца не определено.

Таким образом, терапия антагонистами ЛГРГ позволяет достичь кастрационного уровня тестостерона быстрее, не вызывая синдрома «вспышки» и последующих микроколебаний уровня тестостерона, и избежать дополнительных побочных эффектов, ассоциированных с сочетанным приемом антиандрогенов [5]. Как было показано, более эффективный и длительный контроль уровня тестостерона снижает риск смерти у пациентов с отдаленными метастазами. При исследовании уровня тестостерона у 129 пациентов с метастатическим РПЖ, получавших лечение агонистами ЛГРГ, было показано, что в группе повышенного уровня тестостерона риск смерти увеличен в 1,33 раза [16].

Анализ 6 сравнительных рандомизированных клинических исследований III фазы дегареликса и агонистов ЛГРГ показал, что применение дегареликса обеспечивает лучший контроль над заболеванием при меньшем спектре побочных эффектов [17]. В общей

сложности были проанализированы данные 2328 пациентов, из них 1491 получали дегареликс и 837 – агонист ЛГРГ (гозерелин – 458 больных, лейпрорелин – 379). Группы лечения были сбалансированы по исходным параметрам, при этом значимых различий по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не наблюдалось. Так, через 28 дней лечения среднее снижение уровня ПСА в группе дегареликса составило 82,4 и 69,2 % в группе агониста ЛГРГ ($p < 0,0001$). Применение дегареликса в целом характеризовалось более длительным ПСА-ответом. Рост ПСА в течение 1 года чаще встречался у больных с более высоким первичным уровнем ПСА. Значительное увеличение выживаемости без ПСА-прогрессии наблюдалось в группе пациентов, получавших дегареликс, с исходным уровнем ПСА > 50 нг/мл (рис. 1). В одном из ключевых исследований III фазы (CS21), входивших в совокупный анализ, было получено статистически значи-

мое преимущество дегареликса в отношении увеличения общей выживаемости по сравнению с группой лейпрорелина после 1 года лечения (97,4 % против 95,1 %) [18].

Применение дегареликса характеризовалось хорошей переносимостью. Характер и частота побочных эффектов дегареликса не отличались от стандартного спектра побочных эффектов АДТ. Жалобы на приливы отмечались чаще остальных и были зарегистрированы примерно у 1/3 испытуемых. В группе дегареликса чаще наблюдались кожные реакции в зоне инъекции, что объяснимо с учетом способа введения препарата и большего объема вводимого раствора действующего вещества. Возможных для антагонистов ЛГРГ системных аллергических реакций при лечении дегареликсом не зафиксировано [18].

Влияние на риск развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений и смерти

В ходе анализа было показано, что лечение дегареликсом ассоциировано с меньшим риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти по сравнению с агонистами ЛГРГ, преимущественно у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Исходная распространенность сердечно-сосудистой патологии в обеих группах составила примерно 30 % ($n = 708$). Среди пациентов с ССЗ в анамнезе частота сердечно-сосудистых явлений и смерти была значительно меньше в группе пациентов, получавших антагонисты ЛГРГ (6,5 %), по сравнению с теми пациентами, которые получали агонисты ЛГРГ (14,7 %). Различия рисков серьезных сердечно-сосудистых событий в пользу дегареликса наблюдались как в общей группе, так и в подгруппе мужчин с ССЗ в анамнезе, у которых риск развития серьезных ССО или смерти снижался на 56 % в течение первого года терапии дегареликсом (доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,74, $p = 0,002$). Абсолютное снижение риска в течение первого года составило 8,2 %. Напротив, среди мужчин без сердечно-сосудистой патологии на момент начала лечения различий в отношении риска ССО или смерти между группами лечения не определялось [19]. В течение года серьезные ССО или смертельный исход были зафиксированы у 78 мужчин: у 41 (2,7 %) пациента в группе дегареликса и 37 (4,4 %) в группе антагониста ЛГРГ. Отсутствие клинических факторов, отягощающих течение сердечно-сосудистой патологии, а также молодой возраст являлись факторами благоприятного прогноза и были ассоциированы с меньшим риском развития серьезных ССО или смерти [20].

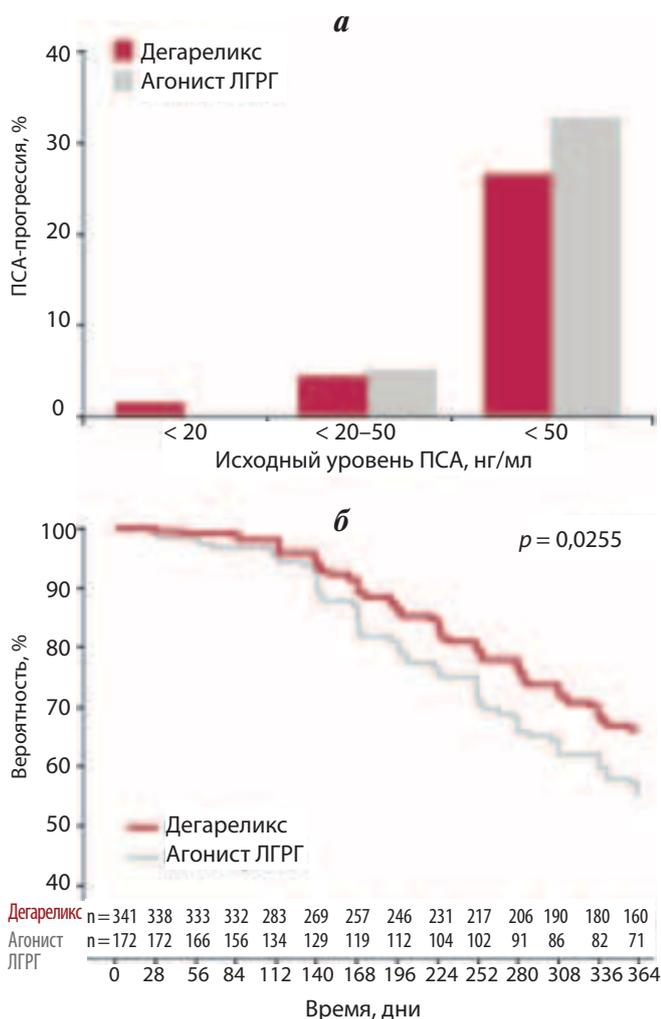


Рис. 1. Частота ПСА-прогрессирования у пациентов с различным исходным уровнем ПСА (а) и выживаемость без ПСА-прогрессии у пациентов с исходным уровнем ПСА > 50 нг/мл (б), получавших дегареликс или агонист ЛГРГ в течение 1 года

Влияние на качество мочеиспускания и риск развития инфекций мочевых путей

В группе дегареликса были показаны меньшие показатели международной шкалы оценки простатиче-

ских симптомов (IPSS), что отражает более быстрое и выраженное уменьшение симптомов нижних мочевых путей и ассоциировано с потенциально меньшим риском развития инфекций мочевых путей (ИМП). Общая вероятность нежелательных явлений со стороны мочевых путей была достоверно ниже у пациентов, получавших дегареликс (15,0 % против 22,3 % при лечении агонистами ЛГРГ, $p < 0,0001$). Частота эпизодов ИМП была также ниже в группе дегареликса ($p = 0,0010$) [17, 21, 22] (рис. 2).

В работе М. Mason и соавт. оценивалась эффективность дегареликса в сравнении с комбинацией гозерелина и бикалутамида в отношении уменьшения объема предстательной железы и облегчения симптомов нижних мочевых путей у больных РПЖ промежуточного и высокого риска ($n = 244$), получавших неoadъювантную ГТ перед радикальной лучевой терапией в течение 12 нед. К 12-й неделе лечения общий объем

предстательной железы достоверно уменьшился по сравнению с исходным в обеих группах лечения ($36,0 \pm 14,5$ % при лечении дегареликсом и $35,3 \pm 16,7$ % при лечении гозерелином). К концу лечения больше пациентов группы дегареликса сообщили об улучшении качества мочеиспускания: снижение суммы баллов по IPSS ≥ 3 (37 % против 27 %, $p = 0,21$). Среди пациентов с исходной суммой баллов по IPSS ≥ 13 абсолютное значение снижения было больше у получавших дегареликс ($n = 53$) по сравнению с применявшими гозерелин ($n = 17$) (6,04 против 3,41, $p = 0,06$) [22].

Влияние на уровень щелочной фосфатазы и частоту костно-мышечных симптомов

У пациентов с метастатическим поражением костей было показано более выраженное снижение уровня щелочной фосфатазы в крови при лечении дегареликсом в течение 1 года ($p = 0,0373$) и меньшая вероятность патологических переломов костей (< 1 % против 2 %, $p = 0,0411$), что позволяет предположить достижение более длительного контроля костных метастазов. Зафиксированная также меньшая частота развития суставных симптомов (4 % против 6 %, $p = 0,0116$) и болей в мышцах или костях (9 % против 12 %, $p = 0,0822$) при применении дегареликса может в целом свидетельствовать о лучшем контроле костно-мышечных симптомов болезни в сравнении с агонистами ЛГРГ [17].

Обсуждение

Характеризуя популяцию пациентов, нуждающихся в АДТ, следует отметить, что это пациенты пожилого возраста, как правило, отягощенные сердечно-сосудистой патологией или факторами риска развития последней. Большинство пациентов имеют метастазы в кости и отмечают симптомы инфравезикальной обструкции различной степени выраженности, поэтому ассоциированы с повышенным риском развития костных осложнений и ИМП соответственно. Поддержание приемлемого качества жизни и возможность избежать или отсрочить развитие осложнений, связанных с заболеванием, становятся важными задачами при проведении ГТ. Одной из таких задач становится идентификация пациентов высокого риска ССО, особенно в случае планирования длительной кастрационной терапии, а также оценка соотношения «риск—польза» в каждом конкретном клиническом случае, тем более что именно сердечно-сосудистая патология, а не РПЖ — самая частая причина смерти у мужчин уже на ранних стадиях рака [23, 24].

Считается, что риск развития серьезных ССО повышается при проведении АДТ. Патогенетически это объясняется метаболическими изменениями в организме на фоне снижения уровня тестостерона в виде увеличения массы тела за счет жировой ткани при уменьшении мышечной массы, повышения уров-

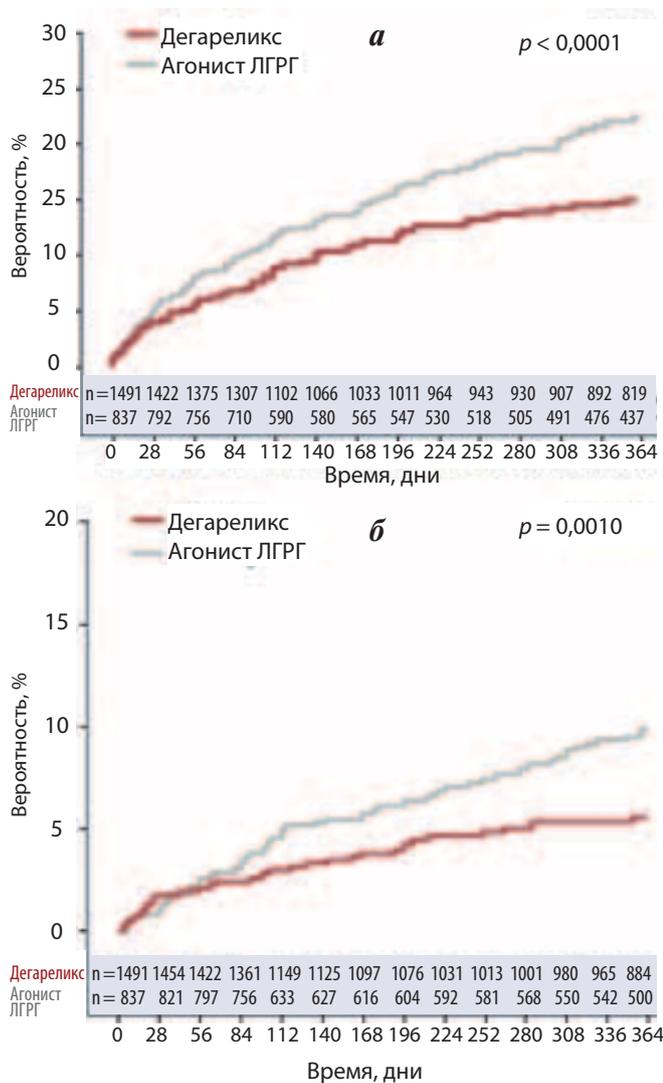


Рис. 2. Вероятность нежелательных явлений со стороны мочевых путей (а) и эпизодов ИМП (б)

ния атерогенных липопротеинов крови, нарушения толерантности к глюкозе [25–28]. Был проведен ряд исследований, показавших взаимосвязь между кастрационной терапией и повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, включая такие серьезные состояния, как инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть [29–34]. Однако не все исследования доказывают данную зависимость [35–37]. Следует заметить, что в этих работах оценивались преимущественно результаты лечения агонистами ЛГРГ, как наиболее широко используемой группы препаратов для фармакологической кастрации. Кроме того, некоторые данные, полученные при обследовании мужчин, которым выполнялась хирургическая кастрация, не подтверждают эту гипотезу [31]. Это позволяет предположить, что для разных видов АДТ риск кардиоваскулярных осложнений может варьировать.

Меньший риск ССО при терапии дегареликсом может быть обусловлен также воздействием на уровень ЛГРГ и его рецепторы, расположенные за пределами гипоталамо-гипофизарной системы. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* гипофизарная форма рецепторов ЛГРГ и гипоталамическая форма ЛГРГ обнаружены в кардиомиоцитах и клетках иммунной системы крови человека (лимфоцитах и макрофагах) [38]. Роль эндогенной продукции ЛГРГ лимфоцитами в регуляции иммунных процессов и развитии атеросклероза, как мощного фактора риска ССО, пока не ясна. Воздействие экзогенными синтетическими аналогами ЛГРГ на эти рецепторы может оказывать

влияние на иммунную систему человека, а с учетом роли лимфоцитов и макрофагов в формировании атеросклеротической бляшки [39] и на риск развития ССЗ. В условиях непрерывной стимуляции рецепторов происходит функциональная активация Т-лимфоцитов, что приводит к последующей стимуляции макрофагов и их миграции в область ядра атеросклеротической бляшки, участвующих в процессах деградации последней. Возможно, полученные различия в отношении риска развития ССО при лечении агонистами и антагонистами ЛГРГ обусловлены их противоположным механизмом действия.

Заключение

Таким образом, монотерапия дегареликсом является эффективной альтернативой комбинации агониста ЛГРГ и антиандрогена, обеспечивая лучший контроль над заболеванием и меньшую частоту связанных с заболеванием побочных эффектов по сравнению с агонистами ЛГРГ. У мужчин с ССЗ, нуждающихся в проведении антиандрогенной терапии, возможно снижение риска развития серьезных ССО или смерти более чем на 50 % при терапии дегареликсом. Проведенные клинические исследования сообщают о возможных преимуществах над агонистами ЛГРГ и позволяют рассматривать дегареликс как препарат выбора для первой линии гормонального лечения больных распространенным РПЖ, особенно у мужчин с сердечно-сосудистой патологией, высоким риском ИМП и костных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. et al. EAU Guidelines 2013; p. 1–154.
- Payne H., Mason N. Androgen deprivation therapy as adjuvant/neoadjuvant to radiotherapy for high-risk localised and locally advanced prostate cancer: recent developments. *Br J Cancer* 2011;105:1628–34.
- Sharifi N., Gulley J.L., Dahut W.L. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010;17: 305–15.
- Gittelman M., Pommerville P.J., Persson B.E. et al. A 1-year, open-label, randomized phase II dose-finding study of degarelix, a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker, in the treatment of prostate cancer in North America. *J Urol* 2008;180:1986–92.
- Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–8.
- Van Poppel H., Tombal B., de la Rosette J.L. et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker – results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54:805–13.
- Koehling W., Hjortkjaer R., Tankó L.B. Degarelix, a novel GnRH antagonist, causes minimal histamine release compared with cetorelix, abarelix and ganirelix in an ex vivo model of human skin samples. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:580–7.
- Bhasin S., Berman N., Swerdloff R.S. Follicle-stimulating hormone (FSH) escape during chronic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and testosterone treatment. *J Androl* 1994;15:386–91.
- Varenhorst E., Wallentin L., Carlström K. The effects of orchidectomy, estrogens, and cyproterone acetate on plasma testosterone, LH, and FSH concentrations in patients with carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16:31–6.
- Ben-Josef E., Yang S.Y., Ji T.H. et al. Hormone-refractory prostate cancer cells express functional follicle-stimulating hormone receptor (FSHR). *J Urol* 1999;161:970–6.
- Mariani S., Salvatori L., Basciani S. et al. Expression and cellular localization of follicle-stimulating hormone receptor in normal human prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 2006;175:2072–7.
- Radu A., Pichon C., Camparo P. et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in tumor blood vessels. *N Engl J Med* 2010;363:1621–30.
- Canon J.G., Kraj B., Sloan G. Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes. *Cytokine* 2011;53:141–4.
- Tombal B., Berges R. Optimal control of testosterone: a clinical case-based approach of modern androgen-deprivation therapy. *Eur Urol Suppl* 2008;7:15–21.
- Tombal B. Appropriate castration with luteinising hormone releasing hormone

- (LHRH) agonists: what is the optimal level of testosterone? *Eur Urol Suppl* 2005;4:14–9.
16. Perachino M., Cavalli V., Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int* 2010; 105:648–51.
17. Miller K., Crawford D., Shore N. et al. Disease control-related outcomes from an analysis of six comparative randomized clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonists. 28 th EAU Congress. Milan, Italy. Poster 678.
18. Tombal B., Miller K., Boccon-Gibod L. et al. Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *Eur Urol* 2010;57:836–2.
19. Tombal B., Albertsen P., de la Taille A. et al. Lower risk of cardiovascular (CV) events and death in men receiving ADT by gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist, degarelix, compared with luteinising hormone-releasing (LHRH) agonists. 28 th EAU Congress. Milan, Italy. Poster 677.
20. Albertsen P. C., Klotz L., Tombal B. et al. Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565–73.
21. Axcrona K., Aaltomaa S., da Silva C.M. et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. *BJU Int* 2012;110 (11):1721–8.
22. Mason M., Maldonado Pijoan X., Steidle C. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25 (3):190–6.
23. Albertsen P.C., Moore D.F., Shih W. et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (10):1335–41.
24. Conteduca V., DiLorenzo G., Tartaron A., Aita M. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer. An unresolved controversy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:42–51.
25. Shahani S., Braga-Basaria M., Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2042–9.
26. Smith M.R., Finkelstein J.S., McGovern F. J. et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87 (2):599–603.
27. Smith M.R., Lee H., Nathan D.M. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305–8.
28. Stanworth R.D., Jones T.H. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res* 2009;37:74–90.
29. D'Amico A.V., Denham J.W., Crook J. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420–5.
30. Keating N.L., O'Malley A.J., Freedland S.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:39–43.
31. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 4448–56.
32. Levine G.N., D'Amico A.V., Berger P. et al. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology. *Circulation* 2010;121:833–40.
33. Saigal C.S., Gore J.L., Krupski T.L. et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007;110:1493–500.
34. Tsai H.K., D'Amico A.V., Sadetsky N. et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Institute* 2007;99:1516–24.
35. Alibhai S.M., Duong-Hua M., Sutradhar R. et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol* 2009; 27:3452–58.
36. Roach M., Bae K., Speight J. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585–91.
37. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W. et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868–76.
38. Chen H.F., Jeung E.B., Stephenson M., Leung P.C. Human peripheral blood mononuclear cells express gonadotropin-releasing hormone (GnRH), GnRH receptor, and interleukin-2 receptor gamma-chain messenger ribonucleic acids that are regulated by GnRH in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84 (2):743–50.
39. Andersson J., Libby P., Hansson G.K. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol* 2010;134 (1):33–46.