

Новая опция в профилактике колоректального рака и коррекции осложнений, связанных с химиотерапией

Хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями кишечника является основным фактором риска развития колоректального рака (КРР). Воздействие на этот процесс может стать перспективным направлением канцеропревенции. Диарея представляет собой серьезную проблему, которая не только влияет на качество жизни пациентов, но и является опасным осложнением, приводящим к обезвоживанию, электролитным нарушениям, почечной и сердечной недостаточности. Кортикостероид (КС) будесонид может снизить проявления воспалительного процесса, а иногда и предотвратить развитие диареи, индуцированной химиотерапией (ДИХ).

Хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями кишечника сегодня рассматривается в качестве основного фактора риска развития КРР. Так, у больных с хроническим язвенным колитом и болезнью Крона такой риск повышен в 5 раз.

Развитие рака толстой кишки, как и других форм злокачественных образований, — процесс многоступенчатый. Молекулярная природа мутаций КРР, связанного с хроническим колитом, отличается от спорадической и семейной карциномы толстой кишки, так как поражение развивается преимущественно в участках воспаления. В случае преобладания туморогенных факторов в микроокружении опухоли происходит фокальная пролиферация диспластических клеток и образование доброкачественных аденоматозных полипов с дальнейшей трансформацией в аденокарциному [1].

Для хронического воспаления характерны инфильтрация моноцитарных иммунных клеток (макрофаги, лимфоциты,

плазматические клетки), повышенный уровень провоспалительных цитокинов, деструкция тканей, фиброз и повышенный ангиогенез. Увеличение количества генных мутаций, синтез ДНК, клеточная пролиферация, измененная активация сигнальных путей, угнетение апоптоза также ассоциированы с хроническим воспалением. Все это формирует специфическое микроокружение для экспоненциального роста злокачественных клеток. Хроническое воспаление часто сопровождается истощением локального иммунитета, ускользанием раковых клеток от иммунного надзора и ростом опухоли [2]. Соответственно, воздействие на хронический воспалительный процесс является патогенетически обоснованным и может стать перспективным направлением канцеропревенции.

Диарея — одно из основных нежелательных явлений у онкологических пациентов. Среди возможных причин ее развития — лучевая и химиотерапия, снижение физической активности, реакция «трансплантат против хозяина», инфекции и длительная антибиотикотерапия.

Терапевтические агенты, обычно вызывающие диарею, включают 5-фторурацил, капецитабин и иринотекан [3, 4]. Частота развития диареи может достигать 50-80%, при этом 3-5 степень токсичности отмечается более чем в 30% случаев на фоне терапии 5-фторурацилом или при комбинированной терапии иринотеканом и фторпиримидином. Прием ингибиторов тирозинкиназы может вызвать ее в 60% случаев.

Диарея приводит к дегидратации и электролитным нарушениям, а также повышает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, она часто становится причиной отсрочки проведения курсов лечения или редукции доз химиопрепаратов, что, в свою очередь, может негативно влиять на выживаемость пациентов [5, 6].

Диарея на фоне химиотерапии — процесс многофакторный. В подавляющем большинстве случаев она обусловлена прямым токсическим действием цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки и реже связана с холинэргическим механизмом или развитием патогенной флоры в кишечнике. Повреждению часто сопутствует своеобразная воспалительная реакция, поверхностный некроз и образование язв. Все это приводит к дисбалансу между абсорбцией и секрецией в тонкой кишке и нарушению реабсорбции электролитов и воды в дистальных отделах кишечника [7, 8, 9].

Терапия иринотеканом сопровождается нежелательными явлениями со стороны кишечника, в частности провоцирует выраженное нарушение кишечной микрофлоры с преобладанием патогенных микроорганизмов. При взаимодействии с бактериальной β-глюкуронидазой происходит деконъюгация метаболита иринотекана — SN-38, что также приводит к повреждению кишечного эпителия [10, 11].

Иринотекан вызывает как серьезные повреждения толстой кишки (повышенный апоптоз, гипоплазия и расширение кровеносных сосудов) с сопутствующей чрезмерной секрецией слизи, так и незначительные изменения стенки кишечника, такие как атрофия ворсинок и гипоплазия крипт. Увеличение клеточного апоптоза в сочетании с гистологическими изменениями тощей и толстой кишки, изменение числа бокаловидных клеток могут влиять на скорость абсорбции, что приводит к развитию диареи [12]. Несмотря на большое количество клинических исследований, целью которых была оценка терапевтических или профилактических мер в отношении ДИХ, при этом состоянии рекомендовано только 3 опции: лоперамид, дезодорированная настойка опия и октреотид.

В настоящее время продолжается разработка новых стратегий и более эффективных лекарственных средств для снижения уровней заболеваемости и смертности, связанных с ДИХ. Проводятся исследования с целью определить роль антибиотиков, будесонида, пробиотиков или активированного угля в профилактике этого нежелательного явления.

В то время как терапевтическая стратегия уже разработана, прогнозирование и предупреждение ДИХ является развивающимся направлением. Современные исследования нацелены на создание прогностических маркеров для определения риска токсичности цитостатиков. Наибольший интерес представляют те из них, предметом которых является оценка полиморфизма уридиндифосфа глюкуронозилтрансферазы-1A1 для иринотекана и дефицита дигидропиримидин дегидрогеназы для фторпиримидинов [13].

Лечение ДИХ должно быть комплексным и включать изменение диеты (изъятие из рациона усугубляющих диарею пищевых продуктов) и мероприятия, направленные на нормализацию водно-электролитного баланса. В терапии первой линии используются лоперамид, октреотид [14]. Учитывая непредсказуемое течение ДИХ, активно ведется поиск дополнительных опций для коррекции и уменьшения ее тяжести. Одной из таких опций может стать применение будесонида.

Будесонид (Буденофальк) — местный сильнодействующий препарат с противовоспалительными, антиаллергическими и противоотечными свойствами. Он относится к группе топических КС и обладает очень высокой степенью сродства к специфическим рецепторам КС. Благодаря этому свойству будесонид характеризуется целенаправленным местным действием.

Около 90% будесонида метаболизируется в печени уже при первом прохождении, и только 10% могут влиять системно [15]. Строго топическое действие в подвздошной и восходящей ободочной кишке обеспечивается рН-зависимым высвобождением. Таким образом, благодаря локализованной доставке, высокой активности и пресистемной элиминации будесонид снижает вероятность развития побочных эффектов, связанных с приемом системных КС.

Механизм действия этого препарата заключается в уменьшении выделения из тучных клеток медиаторов воспаления, торможении миграции макрофагов и других воспалительных клеток, стабилизации мембран. Кроме того, он индуцирует продукцию липоптина, макрокортина, которые ингибируют фосфолипазу А и тем самым угнетают высвобождение арахидоновой кислоты и синтез медиаторов воспаления — простагландинов и лейкотриенов. Будесонид оказывает протективный эффект в отношении кишечного эпителия, предотвращает потерю слизи и улучшает процессы локальной иммунорегуляции. Длительный

Буденофальк®
Ректальная пена

- Мощное противовоспалительное действие¹⁻²
- Быстрое уменьшение симптомов¹⁻²

Буденофальк®
Капсулы

Топический кортикостероид
Действующее вещество: будесонид

- Топический кортикостероид для эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника, коллагенозного колита и аутоиммунных заболеваний печени³⁻⁵
- В отличие от традиционных кортикостероидов обладает целенаправленным местным действием (кишечник, печень), без системных эффектов³⁻⁵
- Альтернатива системным глюкокортикостероидам при болезни Крона, язвенном колите и аутоиммунном гепатите³⁻⁵

1. Beckett et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctitis. Dis Colon Rectum (2007) 46: 129–134. 2. Gray et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. Aliment Pharmacol Ther (2006) 22: 303–312. 3. Rutgeerts P, Lefebvre P, Makhoul H, Lamers C, Olson G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisone for active Crohn's disease. N Engl J Med. 1994;331(11):842–5. 4. Mann MP, Weymann H, Kroll W, Oen K, Rost C, Hahne H, et al. Budesonide 3 mg BID in combination with azathioprine as maintenance treatment of Crohn's disease. Real results of a large multicenter international trial. Hepatology. 2008;48(5 Suppl 1):S76–S78. 5. Sison CH, Benichou JJ, Griffiths AM, Okey AB, Steinhardt AN. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD006296. Информацию для специалистов: механизмы и фармакология будесонида в профессиональной литературе. Для применения будесонида в гастроэнтерологии. У препарата есть побочные эффекты. Хранить в недоступном для детей месте. Буденофальк пена ректальная PC № 04A/0904/02/01; Буденофальк капсулы PC № 04A/0904/01/01.

Представительство «АльпенФарма АГ»
04075 Киев, Пуща-Водица, ул. Лесная, 39-А
тел.: (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31,
факс: (044) 401-81-01
Alpen Pharma Group

прием противовоспалительных препаратов снижает частоту развития рака толстой кишки, связанного с воспалительными заболеваниями кишечника.

Эффективность будесонида подтверждена в отношении диареи, вызванной иринотеканом.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по применению этого препарата в профилактике иринотекан-индуцированной диареи показало, что диарея была купирована у 58,3% больных с распространенным КРР, принимавших будесонид (1-я группа), и только у 38,5% тех, кто принимал плацебо (2-я группа). Потребность в лоперамиде была на 50% ниже у пациентов 1-й группы. У них также наблюдалось меньшее количество эпизодов диареи (0,7 против 2,2) и меньшая ее продолжительность (1,8 против 4,2 дня). В исследовании принимали участие пациенты, которым была назначена монотерапия иринотеканом, что позволило изучить эффективность будесонида именно при иринотекан-индуцированной диарее, исключив токсичность других химиопрепаратов. По результатам проведенного исследования можно сделать вывод об эффективности будесонида в профилактике иринотекан-индуцированной диареи. Исследователи сходятся во мнении, что этот вопрос требует дальнейшего углубленного изучения [16].

Таким образом, воздействие на хронический воспалительный процесс является патогенетически обоснованным и может стать перспективным направлением в профилактике КРР. Диарея, индуцированная химиотерапией, является серьезным побочным эффектом при лечении онкобольных, нуждающихся в эффективной неотложной помощи. Будесонид — одна из возможных опций в профилактике КРР и устранении побочных эффектов основной терапии.

Литература

1. Rayburn E.R. et al. Anti-Inflammatory Agents for Cancer Therapy, 2009.
2. Shacter E. Chronic inflammation and cancer, 2002.
3. Benson A.B. et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea, 2004.
4. Keefe D.M. et al. Gastrointestinal mucositis, 2004.
5. Engelking C. et al. Cancer-related diarrhea: a neglected cause of cancer-related symptom distress, 1998.
6. Ippoliti C. Antidiarrheal agents for the management of treatment-related diarrhea in cancer patients, 1998.
7. Keefe D.M. et al. Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans, 2000.
8. Keefe D.M. Intestinal mucositis: mechanisms and management, 2007.
9. Gibson R.G., Stringer A.M. Chemotherapy-induced diarrhoea, 2009.
10. Takasuna K. et al. Inhibition of intestinal microflora beta-glucuronidase modifies the distribution of the active metabolite of the antitumor agent, irinotecan hydrochloride (Cpt-11) in rats, 1998.
11. Stringer A.M. et al. Chemotherapy-induced diarrhea is associated with changes in the luminal environment in the DA rat, 2007, 2008.
12. Gibson R.G. et al. Irinotecan causes severe small intestinal damage, as well as colonic damage, in the rat with implanted breast cancer, 2003.
13. Stein A. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management, 2010.
14. Maroun J.A. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea, 2007.
15. Lichtenstein G.R. Oral budesonide for maintenance of remission of Crohn's disease: a pooled safety analysis, 2009.
16. Karthaus M. Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Randomized Phase III Study with Orally Administered Budesonide for Prevention of Irinotecan (CPT-11)-Induced Diarrhea in Patients with Advanced Colorectal Cancer, 2005.

Підготувала **Екатерина Марушко**

ОНКОДАЙДЖЕСТ

Выживание после перенесенного в детстве рака: генетический риск развития онкологических заболеваний в будущем?

Согласно результатам первого широкомасштабного исследования по секвенированию цельного генома, почти 12% людей, которые перенесли онкологические заболевания в детстве, имеют генетические мутации, связанные с риском развития онкологических заболеваний у них или их детей в будущем.

В указанном исследовании подчеркивается ранее недооцененное значение генетики как фактора риска развития вторичных новообразований (ВН).

На сегодняшний день доказано, что риск развития ВН в подавляющем большинстве случаев связан с терапевтическим воздействием. Хотя ранее было доказано, что генетическая предрасположенность является важным фактором риска в отдельных подгруппах, например у пациентов с ретинобластомой с мутацией RB1, «вклад» мутаций в гены предрасположенности к раку у всей популяции выживших детей должным образом не изучен.

В связи с этим рекомендованы усиленный генетический скрининг и консультирование таких пациентов. Данные, полученные из детально собранного семейного анамнеза, по результатам проведения генетического обследования и/или генетического тестирования зародышевой линии, могут быть использованы при консультировании по возможным рискам развития рака, при составлении рекомендаций для соответствующего скрининга и снижения рисков при планировании семьи.

Указанный анализ включал 3007 детей, которые проходили лечение в период 1962-2010 гг. по поводу онкологических заболеваний. Средний возраст пациентов составил 36 лет. Секвенирование генома, которое провели на 156 генах, связанных с повышенным риском развития рака, в том числе 60 генах предрасположенности к раку, показало, что у 11,5% определено наличие патогенной или вероятно-патогенной мутации. В общей сложности у 448 пациентов был диагностирован риск развития рака в будущем, из них у 93 пациентов — более чем один раз.

По оценкам исследователей, в США более 32 тыс. людей из 400 тыс. выживших после перенесенного в детстве рака подвержены риску вторичного или даже третичного рака из-за мутации в генах предрасположенности к раку. Наличие последних не всегда приводит к раку, но у носителей мутации с высоким уровнем риска, а также тех, кто получал лучевую терапию (ЛТ), риск развития вторичного рака молочной железы или саркомы увеличивается более чем в 11 раз по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), а риск развития рака щитовидной железы — более чем в 4 раза ($p = 0,02$).

У выживших пациентов с мутациями высокого риска, которые ранее не получали ЛТ, наблюдались 7-кратное увеличение риска рака молочной железы (РМЖ) ($p = 0,004$) и повышенный в 4,6 раза риск развития ВН ($p < 0,001$). Среди выживших с мутациями высокого риска вероятность развития множественных ВН была увеличена в 11,5 раза у пациентов, которые подвергались ЛТ ($p < 0,002$), и в 2,5 раза у пациентов без проводимой ранее ЛТ ($p = 0,04$).

Данные, полученные в результате исследования, дают возможность идентифицировать группы высокого риска среди людей, переживших рак в детстве. В 80% случаев мутации не обнаружены, следовательно, не стоит рекомендовать генетическое консультирование всем пациентам при отсутствии других показаний, таких как семейный анамнез или признаки генетического синдрома.

Johnson K. Childhood Cancer Survivors: Genetic Risk for Future Cancers? 2017

Взгляд на курение среди онкологических пациентов: шесть новых ракурсов

На 22-й ежегодной конференции Национальной онкологической сети США (NCCN) было озвучено множество преимуществ, связанных с отказом от курения, а также подчеркивалась необходимость целенаправленной работы врача-онколога с пациентами-курильщиками.

На сегодняшний день вероятность того, что человек, который продолжает курить несмотря на состояние здоровья, избавиться от этой привычки, невелика. Ежегодно менее 10% от общего количества тех, кто пытается бросить курить, достигают желаемого результата. В настоящее время появился ряд новых данных, связанных с курением. Возможно, для многих пациентов ознакомление с ними станет стимулом к принятию решения о прекращении курения.

• Существует тесная взаимосвязь между курением и психическими расстройствами

В США приблизительно треть курильщиков страдают психическими заболеваниями. Этот показатель составляет 40% для мужчин и 34% для женщин. Отмечено, что у пациентов всех возрастных групп более высокие уровни психологических расстройств, таких как депрессия и тревога, ассоциированы с курением.

Общаясь с пациентом, врач должен стремиться понять эмоциональные проблемы, в которых коренится причина никотиновой

зависимости. Кроме того, курение на протяжении длительного времени может иметь «депрессорный» эффект: эффект при отказе от курения среди людей с депрессией сопоставим с таковым при применении антидепрессантов.

• Курение наиболее распространено среди представителей «уязвимых» социальных групп

За последние 20-30 лет коэффициент распространенности курения в США снизился, но эти цифры в полной мере не отражают реалий из-за значительных различий между социальными группами. В зависимости от социально-экономического статуса количество курящих существенно отличается: например, среди американцев с высшим образованием курит только 3%, тогда как среди лиц со средним школьным образованием и ниже этот показатель в среднем составляет от 24% до 34%. Эти данные показывают, что курение может быть связано с чувством неуверенности в себе и стрессом. Курение способствует преодолению стресса, поэтому такие пациенты нуждаются в психологической помощи. Их нужно обучить практике управления стрессом без курения.

• Возвращение к курению наблюдается довольно часто, поскольку никотиновая зависимость является хроническим рецидивирующим расстройством

Необходимо постоянно предоставлять возможности для лечения тех больных раком, которые продолжают курить. Если врач не обращает внимания на настроение пациента и потенциальные признаки синдрома отмены, такие как гнев или беспокойство, то может пропустить весомый компонент привычки.

Врач, оценив готовность пациента избавиться от нее, должен поощрять уменьшение количества выкуренных за день сигарет у тех пациентов, которые не могут сразу бросить курить.

• У большинства курильщиков есть желание избавиться от этой вредной привычки

Согласно данным опросов, около 70% курильщиков хотят бросить курить. Около 55% сообщают о попытках избавиться от этой вредной привычки (воздержание по меньшей мере 24 ч) в течение предшествующего года. Но среди курильщиков, которые годами пытаются бросить курить, менее чем 8% достигают желаемого результата.

• Преимущества, связанные с отказом от курения, у онкологических больных

В исследовании, проведенном в 2016 г. при участии пациентов, которые подвергались стереотаксической ЛТ при раке легкого, у тех, кто бросил курить, через 2 года показатель общей выживаемости был значительно выше, чем у курильщиков (78 vs 69%, $p = 0,01$). Указанные данные можно использовать как весомый аргумент в беседе с пациентом для того, чтобы убедить его в необходимости отказа от курения.

Исследования также показали, что среди онкологических больных прекращение курения повышает вероятность успешного лечения рака и ассоциируется с меньшим количеством и менее серьезными побочными эффектами, о чем недавно сообщалось в отношении ЛТ при РМЖ. Отказ от курения также связан с более быстрым восстановлением, уменьшением риска развития вторичного рака и снижением риска развития инфекционных заболеваний. У таких пациентов облегчается дыхание, увеличивается приток энергии и, следовательно, улучшается качество их жизни.

Онкологические больные могут и не знать об упомянутых преимуществах, поэтому при консультировании необходимо их проинформировать.

• Следует предлагать медикаментозную терапию никотиновой зависимости

Более высокая интенсивность и частота консультаций увеличивают шансы пациента бросить курить. В целом NCCN рекомендует комбинировать фармакотерапию с консультированием.

В соответствии с рекомендациями NCCN, как первая линия терапии никотиновой зависимости рекомендуется комбинированная никотин-заместительная терапия (НЗТ) — никотиновый пластырь в комбинации с короткодействующими никотиновыми пастилками, жевательной резинкой, ингалятором или назальным спреем, второй вариант — варениклин.

Как вторая линия терапии предлагаются две возможные комбинации: варениклин с НЗТ или бупропион с НЗТ.

Среди лекарственных средств третьей линии рекомендованы нортритилин (трициклический антидепрессант) и клонидин (агонист альфа-2-адренергических рецепторов).

Использование электронных сигарет как приспособлений, предназначенных для ингаляции никотина, не включено в основные рекомендации из-за недостаточности доказательств их эффективности. Тем не менее их применение в дальнейшем исключать нельзя, поскольку это позволяет значительно уменьшить или предотвратить поступление канцерогенов в человеческий организм.

Mulcahy N. Six Insights: Clinicians Help Cancer Patients Quit Smoking, 2017

Перевела с англ. **Екатерина Марушко**