

**Клиническая
химиотерапия
злокачественных
новообразований**

Основные классы ЗНО

- Раки
- Саркомы
- Гемобластозы:
 - а) лейкозы
 - б) лимфосаркомы (промежуточный вариант между саркомами и лейкозами)

**Химиотерапия злокачественных
опухолей –это использование с лечебной
целью лекарственных средств,
тормозящих пролиферацию и
необратимо повреждающих опухолевые
клетки**

Основные пути повышения эффективности химиотерапии

1. Создание новых избирательно действующих препаратов
2. Разработка схем комбинированного лечения
3. Оптимизация методик применения препаратов
4. Совершенствование ХТ как звена или этапа комплексного или комбинированного лечения опухолей
5. Применение препаратов усиливающих действие химиотерапевтических препаратов или блокирующих нежелательные их последствия

Основные принципы химиотерапии

- Подбор препарата соответственно спектру его действия
- Выбор оптимальной дозы, режима и способа введения препарата
- Учет факторов, требующих коррекцию дозы во избежание токсических эффектов

Дозирование

- Имеется прямая зависимость между разовой и суммарной дозой и терапевтическим эффектом
- Повышение дозы ограничивается токсическим порогом
- Доза рассчитывается в мг/кг массы тела или мг/м² поверхности тела

Режим применения

- определяется характером используемого средства
- Цикло- и фазоспецифичностью
- Переносимостью препарата
- Характером опухолевого процесса:
 - опухоли со значительным числом активно делящихся клеток более чувствительны к ХТ
 - эффективность химиотерапии обратно пропорциональна массе опухоли
 - имеется разница в чувствительности первичного очага и метастазов, а также к различным вариантам одного типа опухолей
- Предшествующим лечением

Способы применения

- Системная
- Регионарная (ограниченное поступление препарата в сосуды, питающие опухоль)
- Локальная (препараты вводимые в серозные полости или интратекально; наружное применение)

Комбинация ХТ средств

- Монохимиотерапия
- Полихимиотерапия:
 - цитостатик + цитостатик
 - цитостатик + антидот

Биохимический смысл комбинации ХТ средств

- Фаза G 1 – постмитотическая
- Фаза S – синтез ДНК
- Фаза G2 –премитотическая (синтез белка и и РНК)
- Затем Митоз

Продолжение

- Две группы цитостатиков:
 - А) фазоспецифические – (антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы I и II, таксаны, винкаалкалоиды)
 - Б) циклоспецифические (действует в течение всего цикла – алкилирующие агенты, антрациклины)
 - В) циклонеспецифические – нитрозомочевина, действуют в фазе покоя G₀.

Возможности ХТ

- **Возможно излечение** – хорионкарцинома матки, герминогенные опухоли яичников и яичек, анальный рак, ОЛЛ, ЛГМ
- **Высокая частота регрессии опухоли, продление жизни, излечение менее чем у 10% больных** – саркома Юинга, рак простаты, рак яичников, МРЛ, рак гортани, НХЛ, эритремия и др
- **Регрессия опухоли у 20-50% больных, возможно продление жизни** – рак желудка, колоректальный рак, НМРЛ, рак пищевода
- **Малочувствительны к лекарственному лечению** – рак печени, рак ПЖ, рак ЩЖ, рак почки и др.

Оценка лечебного эффекта ХТ

Критерии эффекта солидных опухолей по шкале ВОЗ

-  Полный эффект исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недель;
-  Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов
-  Стабилизация – уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения
-  Прогрессирование – увеличение размеров одной или более опухолей более чем на 25 % или появление новых очагов поражения

Критерии эффективности при гемобластозах

- Полная ремиссия – нет признаков болезни, нормализация картины крови, костного мозга, исчезновение экстрамедуллярных очагов поражения. Продолжительность ремиссии – не менее 4 недель
- Частичная ремиссия – уменьшение всех признаков болезни не менее чем на 50%. Срок не менее 4 недель

- Полная цитогенетическая ремиссия – полное исчезновение бывших до лечения цитогенетических аббераций.
- Полная молекулярная ремиссия – отсутствие опухолевых клеток при определении методом RT-PCR (полимеразная цепная реакция)
- Время до прогрессирования – это период от начала терапии до первых признаков прогрессирования болезни

оценивается по шкале ECOG-WHO

ECOG-WHO	БАЛЛ
Нормальная активность	0
Есть симптомы болезни, но ближе к нормальному состоянию	1
Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Не способен обслуживать себя. Прикован к постели	4

Все противоопухолевые
вещества разделяются

на две группы:

Синтетические

Растительные

Основные группы химиотерапевтических средств

- Цитостатики
- Гормоны и антигормоны
- Модификаторы биологических реакций
- Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты

Цитостатики

1. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)
2. Антиметаболиты
3. Противоопухолевые антибиотики
4. Препараты растительного происхождения
5. Ферменты

Алкилирующие агенты

- Наиболее обширная группа препаратов
- В состав молекул входят эпоксидные, хлорэтиламиновые, этилениминные, метансульфоновая кислота, платина и нитрозомочевина.
- Биологическое действие основано на реакции **алкилирования**, т.е. замещения атома водорода на алкильную группу.

Группы алкилирующих средств

- Хлорэтиламины – циклофосфан
- Азиридины – тиофосфамид, имифос
- Эфиры дисульфоновых кислот – миелосан
- Нитрозомочевина – ломустин, фотемустин
- Соединения платины – цисплатин
- Триазины – дакарбазин, прокарбазин

Свойства алкилирующих средств

- Нарушают репликацию ДНК, поэтому также обладают мутагенным и тератогенным свойствами
- Не зависят от фазы цикла, или не зависят от клеточного цикла вообще
- Хорошо всасываются в ЖКТ, однако обладают выраженным раздражающим свойством, поэтому чаще используются в/в
- Проникают через ГЭБ – (4 и 6 группы)
- Используются в лечении всех солидных опухолей и гемобластозов

Группы антиметаболитов

- Антагонисты фолиевой кислоты – метотрексат, пеметрексед
- Ингибиторы тимидилатсинтетазы – ралтитрексид
- Антагонисты пириимидина:
 - фторпириимидины – фторурацил, тегафур
 - аналоги цитидина – цитарабин, гемцитабин
- Антагонисты пуринов – флударабин, пентостатин
- Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы - гидроксимочевина

Свойства антиметаболитов

- Ввиду структурного или функционального сходства с метаболитами, участвующими в синтезе нуклеиновых кислот, включаются в обмен веществ и нарушают либо функцию ферментов, участвующих в синтезе НК, либо включаются в НК и нарушают их код.
- Являются фазоспецифическими препаратами — фаза S
- Биологическая модуляция осуществляется назначением фолината кальция

Группа противоопухолевых антибиотиков

- Актиномицины – дактиномицин
- Антрациклины – доксо-, эпирубицин
- Антрацендионы – митоксантрон
- Флеомицины – блеомицин
- Производные ауреоловой кислоты – митрамицин
- Прочие антибиотики – брунеомицин, митомицин

Свойства противоопухолевых антибиотиков

- Продукты жизнедеятельности грибов – подавляют синтез НК, действуя на уровне ДНК-матрицы (либо, соединяясь с ДНК, препятствуют продвижению ферментов вдоль ДНК-матрицы, либо вызывают одиночные разрывы ДНК).
- Быстро исчезают из крови и способны накапливаться в печени, почках, слюнных железах.
- Выделяются с желчью, мочой, калом.
- Среди осложнений: кардитоксичность, пульмонит, угнетение костно-мозгового кроветворения

Группы препаратов растительного происхождения

- Ингибиторы митоза:

винкаалкалоиды – винбластин, винкристин

таксаны – паклитаксел, доцетаксел

- Ингибиторы топоизомераз:

топоизомеразы I – топо-, иринотекан

топоизомеразы II – вепезид

подофиллотоксины - тенипозид

Свойства препаратов растительного происхождения

- Источники – барвинок розовый, катарантус розовый, тихоокеанский и европейский тисс, *Camptotheca acuminata*, *Rodophyllum peltatum*
- Механизмы: денатурация тубулина, остановка митоза (винкаалкалоиды), полимеризация тубулина – избыток образования микротрубочек (таксаны), ингибирование топоизомераз – отвечают за репликацию и транскрипцию ДНК, блокирование клеток в фазе G2 и торможение вступления в митоз
- Используют при раке МЖ, яичников, НМРЛ, КРР

Ферменты

- Единственный препарат – L-аспарагиназа.
Опухолевые клетки не синтезируют аспаргин.
- Используют при лимфомах

Гормоны и антагонисты гормонов

- Андрогены
- Эстрогены и их производные
- Прогестины
- Кортикостероиды
- Антиэстрогены:
 - селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM) – тамоксифен
 - селективные супрессоры эстрогенных рецепторов (SERD) – фульвестрант
- Антиандрогены
- Суперагонисты RH-LH
- Ингибиторы ароматазы – летрозол, анастозол
- Аналоги соматостатина
- Супрессоры коры надпочечников – митотан
- Гормоны щитовидной железы
- Гормоноцитостатики –эстрамустин, преднимустин

Таргетные препараты

- Моноклональные антитела:
 - к рецепторам EGF – трастузумаб, цетуксимаб
 - к рецепторам VEGF – бевацизумаб
 - к антигену CD20- ритуксимаб
- Малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназ:
 - BCR-ABL, c-kit, PDGF - иматиниба мезилат
 - EGFR - гефитиниб, эрлотиниб
- Антисмысловые нуклеотиды – облимерсен
- Ретиноиды – АТРА, третиноин
- Ингибитор протеасом – бортезомиб (велкейд)

Свойства таргетных препаратов

- Конкретные мишени – рецепторы к факторам роста (EGFR-1, HER-2/neu – РМЖ, КРР, НМРЛ), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул (GIST); молекулы контролирующие апоптоз (p53) и ангиогенез (VEGF, матриксные металло-протеиназы), рецепторы ретинойдной кислоты.
- Эти препараты способны действовать только при наличии мишени.
- Оказывают только цитостатическое действие, поэтому развивается синдром отмены

Модификаторы биологических реакций

- Цитокины:
 - интерфероны – интрон, реаферон
 - интерлейкины – пролейкин
- Колониестимулирующие факторы
- Неспецифические модуляторы

Основные свойства МБР

- Повышение иммунной защиты путем применения агентов природного происхождения или медиаторов ответа на опухоль
- Усиление противоопухолевой защиты путем повышения или восстановления эффекторного механизма либо подавлением реакции организма на опухоль
- Усиление прямого противоопухолевого ответа путем модификации опухолевых клеток или антигенов опухолевых клеток, т.е стимуляция индивидуального иммунного противоопухолевого ответа организма

Продолжение

- Снижение трансформации и/или усилением дифференцировки
- Повышение способности нормальных клеток организма переносить повреждающее действие ХТ
- Модификация взаимоотношения организма-носителя и опухоли, например торможение метастазирования

Побочное действие ХТ

- Угнетение кроветворения
- Токсическое воздействие на ЖКТ
- Кардитоксичность
- Пульмотоксичность
- Поражение почек
- Аллергические реакции
- Нейротоксичность
- Дерматотоксичность
- Гипертермические реакции
- Токсические флебиты
- Местное действие (экстравазаты)
- Поздние осложнения

Угнетение кроветворения

- Чаще поражаются гранулоцитарный и тромбоцитарный ростки
- Миелодепрессивное действие выражено у алкилирующих агентов, антарциклинов, цитарабина, таксанов.
- ХТ начинают при уровне
лейкоцитов – 4000 в 1 мкл
тромбоцитов – $120 \times 10^3 / \text{мкл}$
- Коррекция нарушений: переливание компонентов крови, введение КСФ

Воздействие на ЖКТ

- Мукозиты
- Токсический энтероколит
- Тошнота и рвота
- Токсический гепатит
- Коррекция: антибиотики, инфузионная терапия, октреотид, антиэметики

АНТИЭМЕТИКИ

- Антигистамины
- Антагонисты дофамина
- Бензодиазепины
- Кортикостероиды
- Антагонисты серотонина (блокируют 5-НТ 3- рецепторы) – сетроны.

Фебрильная нейтропения

- Симптомы:

- повышение температуры однократно выше 38,5 или выше 38 2 и более раз за 12-часовой период
- нейтропения - менее 500 кл/мм³

Терапия неотложных состояний у онкологических больных

- Компрессия спинного мозга
- Отек головного мозга
- Синдром сдавления верхней полой вены
- Анафилаксия
- Синдром лизиса опухоли (повышение уровня мочевины, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальцемия) – аллопуринол, гидратация организма, калийнесберегающие диуретики, защелачивание плазмы)
- Гиперкальцемия – регидратация физ. раствором, солевой диурез, бисфосфонаты.