

# **Противоопухолевые средства**

# Методы лечения онкологических заболеваний

## Хирургия

-при удалении опухоли остается неуверенность, что удалены все опухолевые клетки и не было метастазирования

## Радиотерапия

-тяжелые побочные эффекты и также нет уверенности в отсутствии предшествующего метастазирования

## Химотерапия

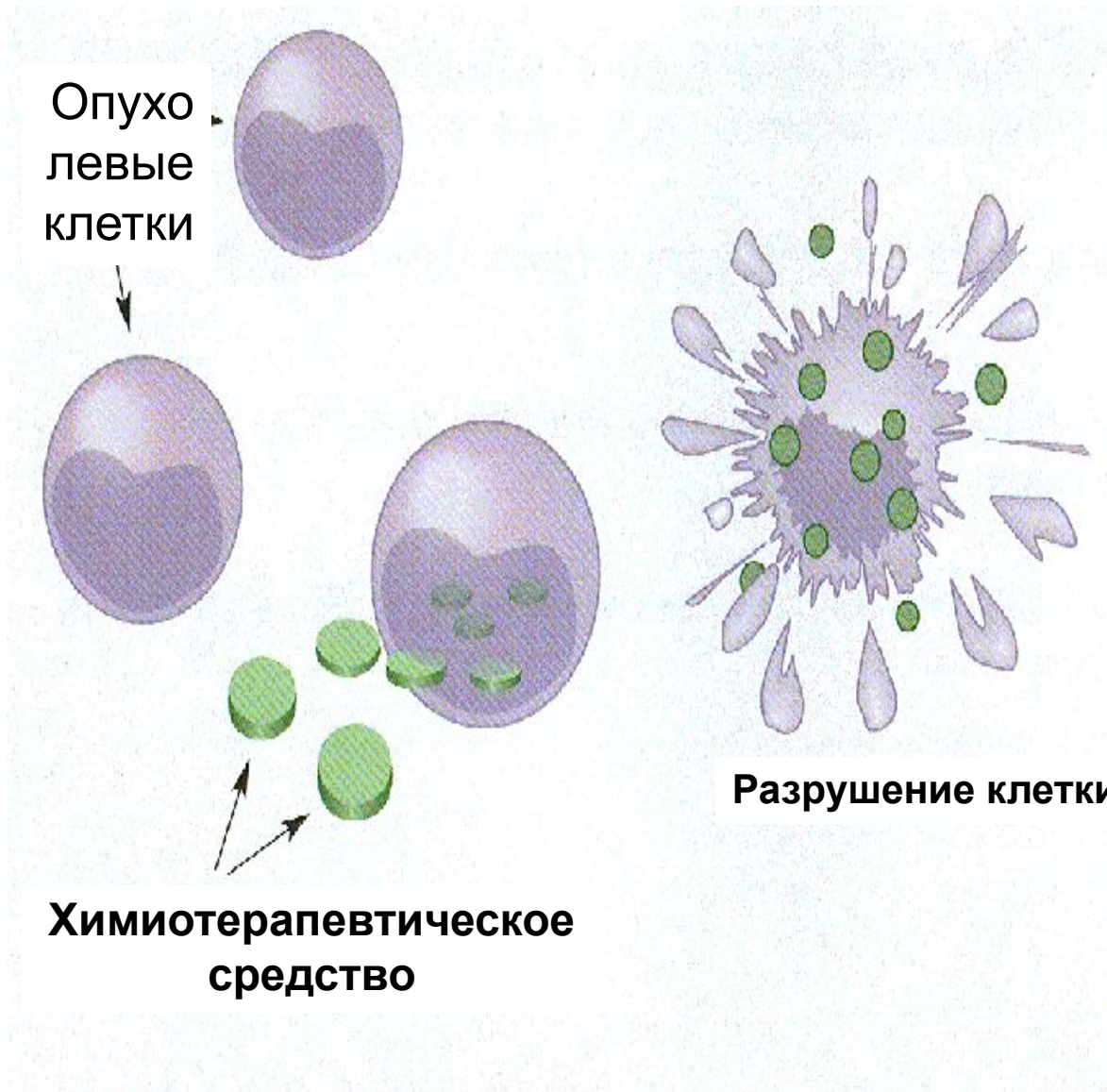
- Лечение всего организма и в том числе метастазов
- Тяжелые побочные эффекты
- Химиотерапию часто сочетают с хирургическим лечением и радиотерапией

- Химиотерапия злокачественных опухолей - это использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки .

# Цели применения противоопухолевых средств:

- а) излечение (лейкозы, лимфомы, хорионкарцинома матки, некоторые опухоли детского возраста);
- б) продление жизни больных в IV стадии заболевания [РМЖ, рак яичников, колоректальный рак, РПЖ и др.];
- в) профилактика рецидивирования и метастазирования после хирургического лечения (остеогенные саркомы, рак толстой кишки, РМЖ и др.);
- г) уменьшение объема хирургического вмешательства, органосохраняющее лечение (РМЖ в комбинации с лучевой терапией, рак гортани, мочевого пузыря и др.);
- д) улучшение качества жизни пациентов (рак ПЖ, мочевого пузыря, легкого и др.).

# Химиотерапия



**Системное  
влияние**

**Воздействие на  
метаболизм  
клеток,  
торможение их  
деления**

**воздействие на  
здоровые  
быстрорастущие  
клетки**

## Повышение эффективности химиотерапии:

- создание новых более избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов для моноХТ,
- разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полиХТ),
- оптимизация методик применения препаратов (дозирование, режим применения),
- совершенствование ХТ как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей,
- применение других лекарственных средств с целью уменьшения побочного действия противоопухолевых препаратов и др.

## различают системную, регионарную и локальную ХТ

- К **системной** ХТ относится введение препаратов рассчитанное на общий (резорбтивный) эффект.
- **Регионарная** ХТ - введение цитостатика в сосуды, питающие новообразование.
- При **локальной** ХТ цитостатики в соответствующих лекарственных формах (мази, растворы) наносят на поверхностные опухолевые очаги (кожные язвы), вводят в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит) или в спинномозговой канал (интратекально) при поражении мозговых оболочек, внутривузырно при новообразованиях мочевого пузыря и т.п.

Классификация химиопрепаратов,  
применяемых в онкологии

*Синтетические противоопухолевые средства:*

Алкилирующие препараты:

- а) хлорэтиламины (допан, сарколизин, циклофосфан );
- б) этиленамины (тиодипин, тиофосфамид );
- в) производные нитрозомочевины (кармустин, ломустин и др.);
- г) производные метансульфоновой кислоты (миелосан)
- д) ЦИСПЛАТИН.



# Антиметаболиты:

- а) антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат);
- б) антагонисты пурина (меркаптопурин);
- в) антагонисты пиримидина (фторурацил, фторафур).

## **Природные противоопухолевые препараты:**

- Антибиотики (адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дактиномицин и др. )

# Средства растительного и животного происхождения:

1. Алкалоиды барвинка розового — винбластин, винкрестин.
2. Алкалоиды тисового дерева (таксаны) — паклитаксел, доцетаксел.
3. Подофиллотоксины, выделяемые из подофилла щитовидного, - этопозид, тенипозид.
4. Алкалоиды безвременника великолепного — демекольцин (колхамин), колхицин.

# Гормоны

- 1. Антиэстрогены: Тамоксифен, Торемифен (при раке молочной железы)
- 2. Антиандрогены: Флутамид, Ципротерона ацетат (при раке предстательной железы)

# Гормоны

- Эффективны в  
гормончувствительных  
Опухолях.
- **Глюкокортикоиды (Преднизолон)**  
– ингибирует пролиферацию  
лимфоцитов

# **МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ Алкилирующие вещества**

- Содержат алкилирующие группы, которые могут ковалентно связываться с нуклеиновыми кислотами и белками
- Обычно имеют 2 алкильные группы, которые вызывают поперечные сшивки в ДНК и нарушают репликацию

# Алкалоиды растительного происхождения

- Алкалоиды : – Vincristine, vinblastine
- Связываются с тубулином, предотвращая образование митотических нитей и деление клеток останавливается в метафазе
- быстро поглощаются лейкоцитами и тромбоцитами
- относительно не токсичны, но могут вызывать нервномышечные повреждения

**Эффективность ХТ** повышается при комбинации препаратов с разными механизмами действия.

Некоторые из разработанных комбинаций оказались настолько эффективными, что используются в качестве оптимальных стандартных схем при лечении ряда злокачественных опухолей. Например:

**- САМР (циклофосфан, адриамицин, метотрексат, прокарбазан) при раке легкого;**

**- МОРР (эмбихин или мустарген, винкристин или онковин, натулан или прокарбазин, педнизолон) при лимфогранулематозе;**

- - VAMP (винкристин, метотрексат или аметоптерин, меркаптопурин, преднизолон) при острых лейкозах, злокачественных лимфомах;
- СМФ (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил);
- - Э+З (циторабин, рубомицин) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни;
- - СОР (циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при хронических лимфолейкозах;
- - ВАСОР (блеомицин, адриамицин, циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни.



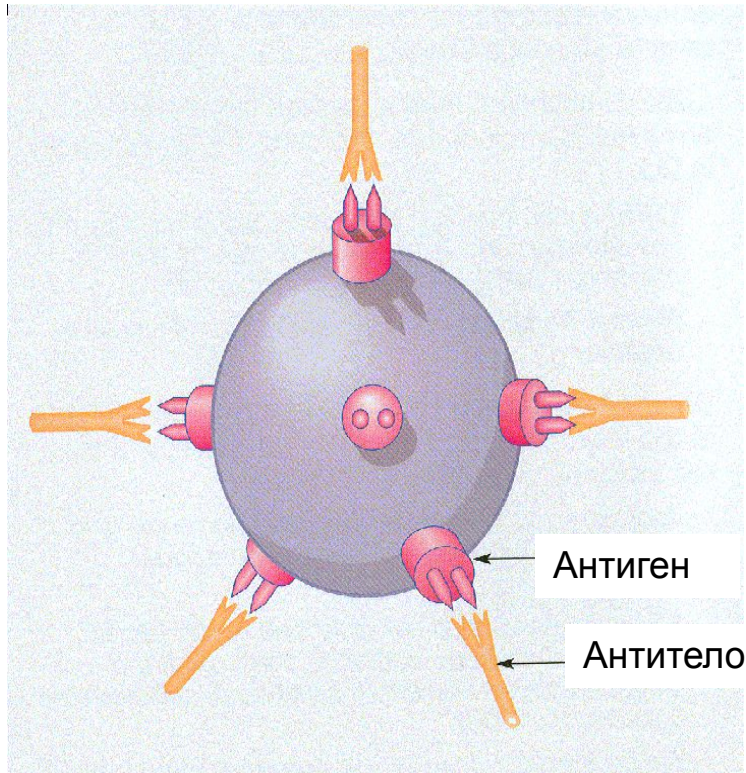
# Сорафениб (Нексавар)

- Ингибитор ферментов из группы киназ. Ингибирование размножения опухолевых клеток сопровождается уменьшением ангиогенеза в опухолевой ткани.
- **Показания.** Метастатический почечно-клеточный рак, рак печени.

# Эрлотиниб (Тарцева)

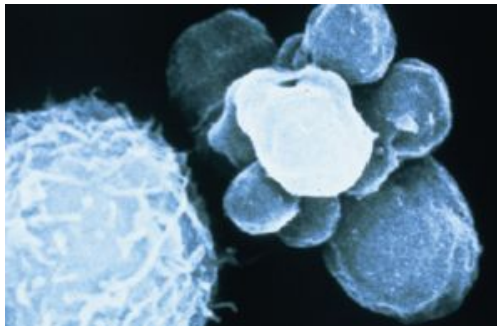
- Ингибитор ЭФР; тормозит рост опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.
- **Показания.** Рак легкого после неэффективности применения обычных схем химиотерапии. I линия терапии местнораспространенного, неоперабельного или метастатического рака ПЖ.

# Иммунотерапия, МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА



**Прицельное действие**

**Возможность  
прямого разрушения  
раковой клетки,  
внедрения  
токсической  
субстанции или  
радиоизотопа**

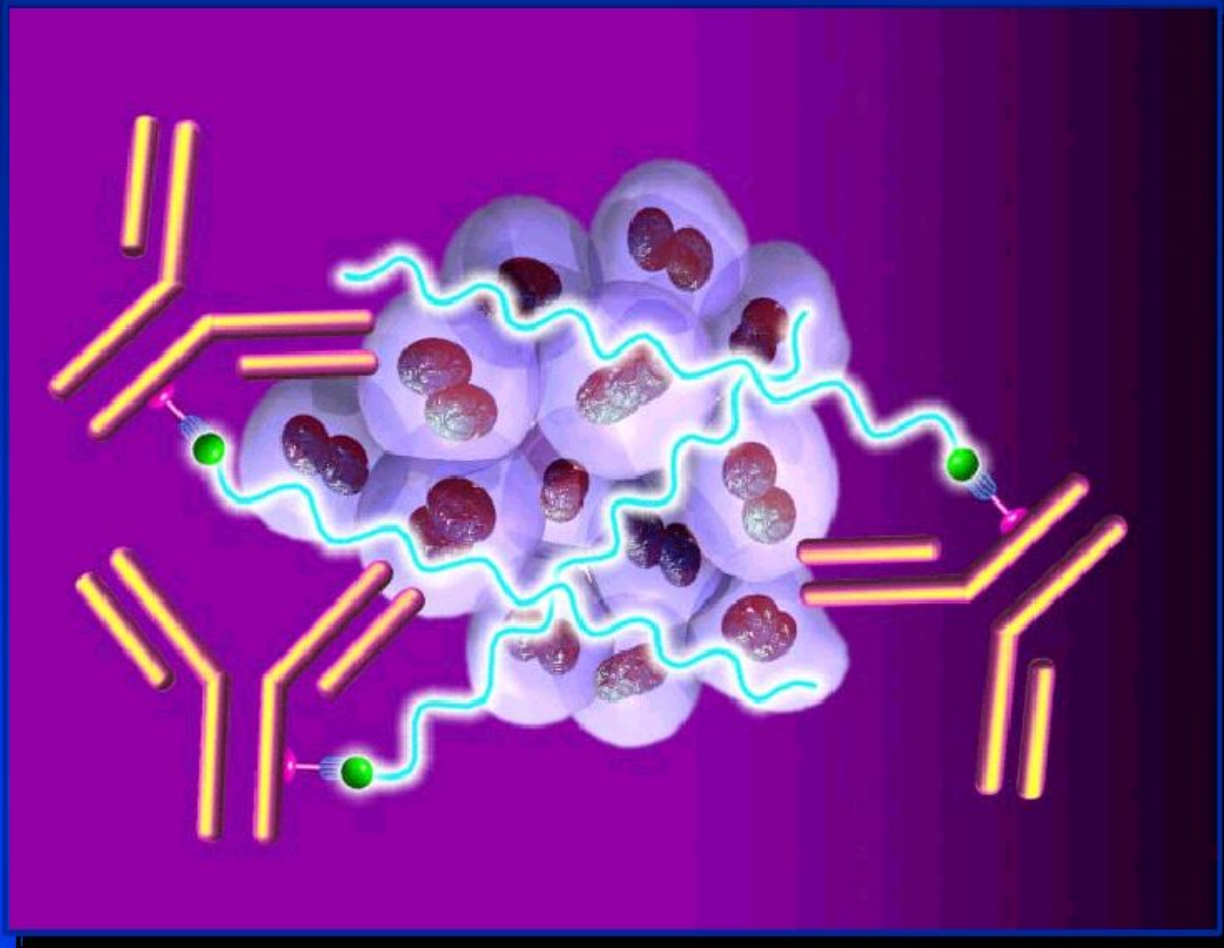


# Зевалин®,

- Ибритумомаб тиуксетана , меченный иттрием-90, специфически связывается с В-клетками, включая злокачественные клетки, экспрессирующие CD20. Изотоп иттрий-90 представляет собой чистый бета-излучатель со средней длиной пробега бета-частиц примерно в 5 мм, что обуславливает его способность убивать как клетки-мишени, так и соседствующие с ними клетки.

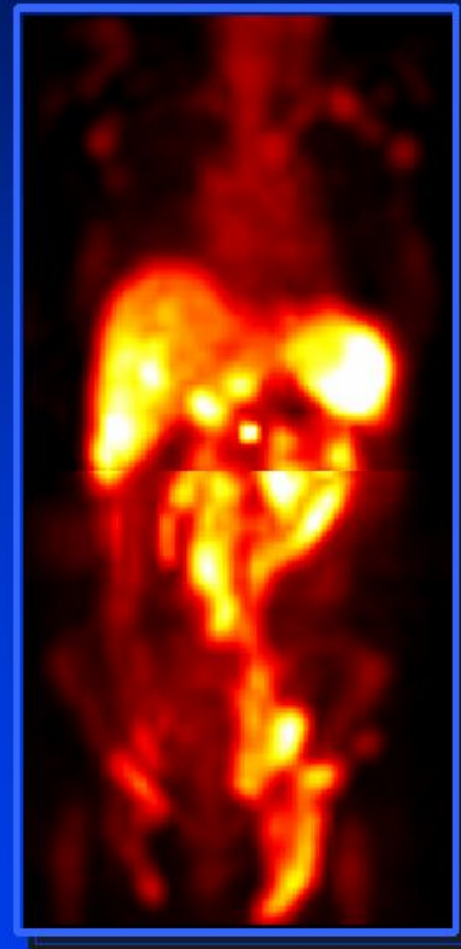
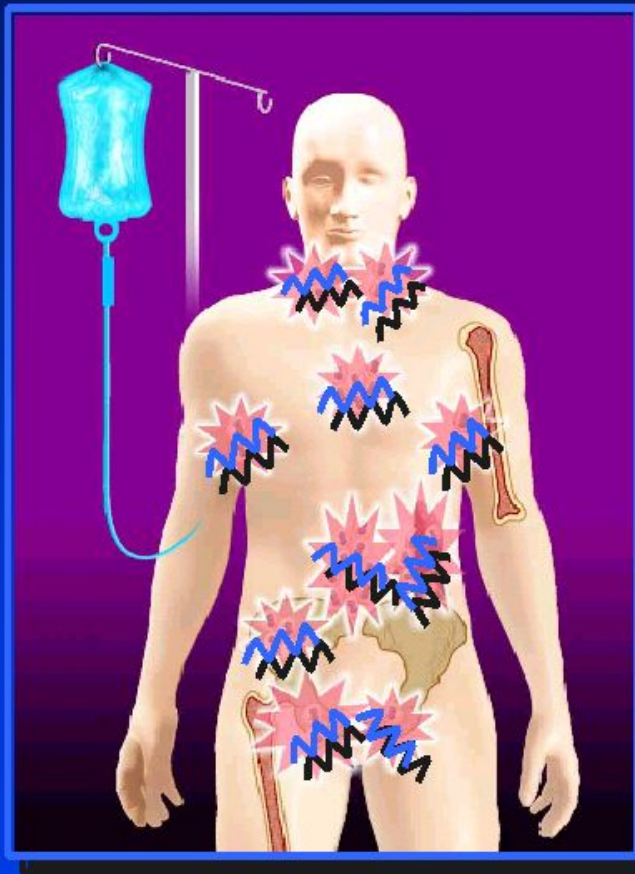
**Излучение проникает в опухоль и разрушает  
опухолевые клетки**

---



- Перед введением Зевалина вводят ритуксимаб для устранения способности циркулирующих В-клеток связывать активную субстанцию Зевалина. Это приводит к более специфичному накоплению радиоактивного компонента в лимфомах после введения Зевалина. По сравнению со стандартной монотерапией, ритуксимаб в этом случае назначается в уменьшенной дозе.

# Таргетная радиоиммуноterapia опухоли



## **Побочное действие химиотерапевтических средств.**

Местное побочное действие:

- некроз мягких тканей при попадании препаратов под кожу; - флеботромбоз, тромбофлебит.

Общее токсическое действие:

- таковое чаще всего оказывается на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения);
  - очень выраженная реакция эпителия ЖКТ (тошнота, рвота, понос); - возможно поражение кожи и репродуктивных органов; - реже возникают осложнения со стороны сердца, печени, легких.
- Обычно степень выраженности и специфичность побочных эффектов связана с особенностями используемых средств:



- - для адриамицина характерна кардиотоксичность; - блеомицин, производные нитрозомочевины могут вызвать пневмониты и легочный фиброз;
- - при применении 5-фторурацила возможны изъязвления слизистой ЖКТ и ЖКТ-кровоотечения;
- - лечение винбластином и винкристином может явиться причиной токсических полиневритов;
- - платидиам отличается нефротоксичностью; - для метотрексата, карминомицина характерна гепатотоксичность;
- Степень выраженности побочных эффектов зависит от дозы препарата, но варьирует у отдельных больных.

## **Противопоказания к химиотерапии**

Токсическое действие химиопрепаратов иногда ограничивает возможность их клинического применения. Химиопрепараты противопоказаны:

- беременным;
- больным в терминальной стадии заболевания, в состоянии кахексии;
- при выраженной сердечно-легочной недостаточности;
- при тяжелых органических патологиях печени и почек;
- при декомпенсированном сахарном диабете;
- выраженная анемия (гемоглобин менее 60 г/л), лейкопения (менее 3 млн. в литре), тромбоцитопения (менее 1 млн. в литре);
- выраженная аллергия.

# Лекарственная резистентность (Drug Resistance)

- Механизмы приобретенной резистентности

- 1) Увеличение выброса ксенобиотика

вследствие повышения экспрессии

p-гликопротеина – транспортного белка

- 2) Снижения накопления вещества в  
клетке (methotrexate)

- 3) ускорения инактивации (mercaptopurine)

- 4) Использования клеткой альтернативных путей  
(antimetabolites)

– 5) Ускорения репарации повреждений вызванных  
алкилирующими веществами

# Скелетные осложнения

- **Боль в костях** 50 - 90%
- **Переломы** 10 - 40%
- **Компрессия позвонков** < 10%
- **Карциномы спинного мозга** < 10%
- **Гиперкальциемия** 10 - 20%

# СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ОСЛАБЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

- **Амифостин** Обладает комплексообразующей активностью; защищает клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от цитотоксического действия противоопухолевых средств; уменьшает вероятность возникновения гемато-, нефро-, нейро- и ототоксических реакций.
- **Показания.** Профилактика гематотоксичности ДНК-связывающих противоопухолевых средств.  
Профилактика нефро-, нейро- и ототоксичности препаратов платины.

# Месна

- Муколитическое средство, донатор сульфгидрильных групп. Антидот акролеина (метаболит противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов), раздражающего слизистую оболочку мочевого пузыря. Уменьшая нефротоксические эффекты оксазафосфоринов, не ослабляет их противоопухолевого действия.
- **Показания.** Локальная защита от уротоксических эффектов при лечении оксазафосфоридами (ифосфамид, циклофосфамид) в высоких дозах ( $>10$  мг/кг).

# Трописетрон

- Противорвотное средство; селективно блокирует серотониновые 5-НТЗ-рецепторы.
- **Показания.** Предотвращение тошноты и рвоты во время проведения химиотерапии опухолей.

# Кальция фолинат

- Антидот антагонистов фолиевой кислоты; предотвращает повреждение клеток костного мозга, обеспечивает сохранность гемопоэза.
- **Показания.** Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты. Рак толстой кишки, включая прямую кишку (в качестве вспомогательной терапии).



# Ленограстим

- Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (белок из группы цитокинов). Стимулирует рост клеток костного мозга. Уменьшает токсичность и улучшает переносимость высокодозной химиотерапии. Увеличивает выживаемость больных с рецидивами злокачественных лимфом и отечно-инфильтративной формы РМЖ.
- **Показания.** Нейтропения: на фоне применения противоопухолевых средств (лечение, первичная и вторичная профилактика), идиопатическая, врожденная, циклическая, после трансплантации костного мозга.

# Дексразоксан

- Комплексообразующее средство; аналог ЭДТА, который в клетках миокарда подвергается гидролизу и образует комплекс с железом, что нарушает формирование комплекса антрациклин–железо и, следовательно, предотвращает кардиотоксическое действие антрациклинов.
- **Показания.** Профилактика кардиомиопатии, хронической кумулятивной кардиотоксичности антрациклинов (при проведении цитотоксической терапии антрациклинами у пациентов с благоприятным отдаленным прогнозом, получавших ранее или получающих одновременно лучевую терапию; с рецидивом опухолевого заболевания после адъювантной химиотерапии антрациклинами; с АГ, СД; у лиц старше 65 лет и детей с онкологическими заболеваниями), саркома Капоши на фоне СПИДа.