

- ▶ **1941**-Хиггинс с соавт. предложили использовать эстрогены для лечения рака предстательной железы.
- ▶ **1941** считают началом научно обоснованного лекарственного лечения рака
- ▶ **1942** Гудман и Джильман обнаружили угнетающее влияние на лейкозные клетки производных иприта
- ▶ В последующие годы во всем мире начался интенсивный поиск противоопухолевых препаратов
- ▶ К **2000г.** В России разрешено к применению 106 препаратов

Основные принципы химиотерапии:

1. Недопустимо применение химиотерапии вместо хирургического вмешательства при злокачественных новообразованиях, которые могут быть радикально излечены только оперативным путем
2. Не следует применять химиотерапию у больных с неподтвержденным гистологически диагнозом злокачественного новообразования
3. Для лечения больных должны использоваться только химиопрепараты, эффективность которых при данной опухоли подтверждена специальными исследованиями

4.Эффективность химиопрепаратов возрастает пропорционально концентрации в очаге поражения, но дозы лимитируются их токсическим влиянием на организм.

Дозы химиопрепаратов рассчитываются в миллиграммах на квадратный метр поверхности тела по специальным таблицам. Реже- в мг на кг веса больного

5.Эффективность лечения повышается при использовании комбинации препаратов.

6.Устойчивый эффект может быть получен только при повторных курсах химиотерапевтического лечения. Удлинение промежутка между курсами химиотерапии ухудшает результаты лечения.

Интервалы между курсами не должны превышать 3-4 недели.

7.В процессе и после окончания химиотерапии необходимо тщательное наблюдение за больным.

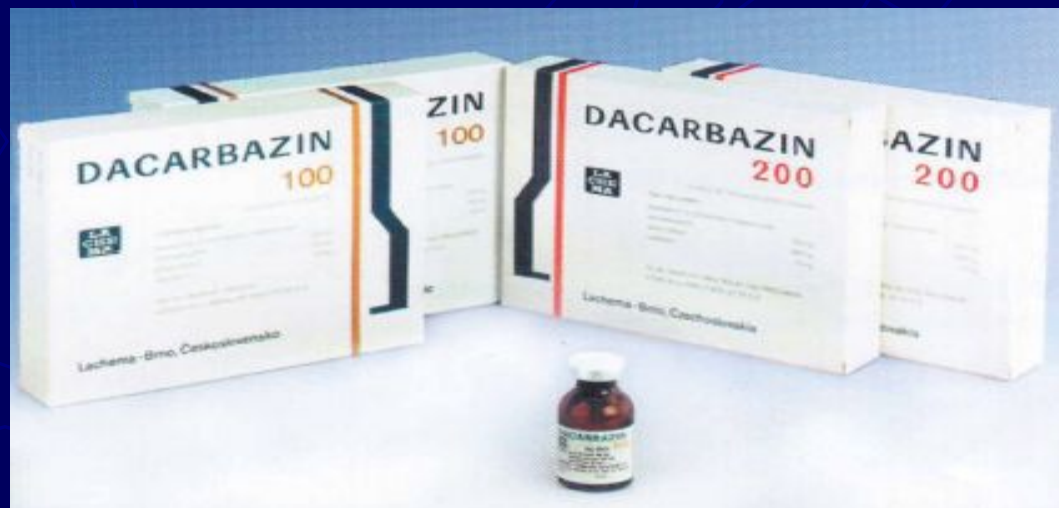
Классификация химиопрепаратов:

- ▶ Алкилирующие препараты
- ▶ Антиметаболиты
- ▶ Антибиотики
- ▶ Растительные препараты
- ▶ Прочие

Алкилирующие препараты:

- ▶ **Механизм действия:** реагируют с ДНК, обладают цитостатическим действием, используются не только в качестве противоопухолевых средств, но и иммунодепрессантов.
- ▶ Наиболее многочисленная группа химиопрепаратов.
- ▶ **К ним относят:** циклофосфамид, сарколизин, тиофосфамид, ифосфамид, производные платины и нитрозомочевины

- ▶ **Ифосфамид**(холоксан)- применяется при раке легкого, яичников, молочной железе, опухолях головы и шеи, яичка, саркома костей и мягких тканей, раке поджелудочной железы, почки, шейки матки ,лимфомах. Переносится хорошо, но могут возникнуть побочные эффекты. Применяется с уропротектором уромитексаном.
- ▶ **Курсовая доза**250-300 мг/кг



Побочные действия:

- ▶ Местно раздражающие действие
- ▶ Нефротоксичность
- ▶ Нейротоксичность
- ▶ Воздействие на ЖКТ, гемопоэз
- ▶ Мутагенны и тератогенны

Производные платины:

- ▶ **Механизм действия:** нарушает синтез ДНК, образуя сшивку ее молекул и воздействуя на мембраны клеток, в меньшей степени нарушают синтез РНК.
- ▶ Циклонеспецифичны
- ▶ К препаратам платины относят: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин

- ▶ **Цисплатин** -наиболее эффективен при раке яичника и яичка, мелкоклеточном раке легкого. Высоко эффективен при раке мочевого пузыря, желудка, остеогенной саркоме
- ▶ **Карбоплатин**- эффективен при раке легкого и яичников, при плоскоклеточном раке головы и шеи.
- ▶ **Оксалиплатин**- эффективен при раке толстого кишечника и яичника.



Побочные действия:

- ▶ Нефротоксичность
- ▶ Ототоксичность
- ▶ Нейротоксичность
- ▶ Угнетение функции костного мозга

Производные нитрозомочевины:

Показания:

1. Меланома
2. Рак легкого
3. Лимфома
4. Рак поджелудочной железы
5. Опухоли ЦНС и метастазы в головной мозг



Препараты: кармустин, ломустин, нидран, араноза, мюстофоран, нитруллин

Побочное действие

Отсроченное токсическое влияние на
гемопозэ



Антиметаболиты

- ▶ Антиметаболиты ингибируют или прекращают физиологические реакции с участием метаболитов. Нарушают синтез пуринов, пиримидина, тимидиновой кислоты.
- ▶ **Препараты:** фторафур, метотрексат, меркаптопурин, 5-фторурцил, гемцитабин, капецитабин, томудекс



- ▶ **УФТ**-комбинация фторафура с урацилом. Используют при раке молочной железы, желудка, прямой кишки, злокачественных опухолях головы и шеи, плоскоклеточном раке легкого
- ▶ **Капецитабин**-эффективен при раке молочной железы и толстой кишки

Гемцитабин используют при раке легкого, раке молочной железы, немелкоклеточном раке легкого



Противоопухолевые антибиотики

- ▶ **Препараты:** доксорубицин, эпирубицин, митомицин С, блеомицин, дактиномицин.
- ▶ Антибиотики подавляют синтез нуклеиновых кислот, действуя на уровне матрицы ДНК. Образуют с ДНК комплексы, препятствующие действию ферментов.

- ▶ **Эпирубицин.** Применяется при лечении рака молочной железы, легкого, яичника, опухолей головы и шеи, лимфогранулематоза и неходжинских лимфом
- ▶ **Доксорубицин.** При раке молочной железы, легкого, пищевода, печени, щитовидной железы, гемобластозах



Побочное действие

- ▶ Кардиотоксичность
- ▶ Некрозы при попадании под кожу



Препараты растительного происхождения

- ▶ Препараты барвика розового-винбластин, винкристин, навельбин
- ▶ Безвременника-колхамин
- ▶ Подофиллотоксина-этопозид
- ▶ Кору тихоокеанского европейского тиса-таксол и таксотер
- ▶ Из кустарника *Camptotheca*-иринотекан и топотекан

- ▶ **Растительные препараты** вызывают денатурацию тубулина- белка микротрубочек, из которых строятся нити митотического веретена при делении клетки. В результате этого останавливается митоз



Таксаны

- ▶ Блокируют процесс деления клеток, задерживая его в фазах премитоза и митоза
- ▶ Применяют при раке молочной железы, яичников, немелкоклеточном раке легкого, опухолях головы и шеи

Чувствительность опухолей к химиотерапии

- ▶ Избирательным действием на опухолевые клетки химиопрепараты не обладают. Они оказывают влияние на пролиферирующие клетки любых органов и тканей

Высококочувствительные опухоли:

- ▶ Хориоэпителиома матки
- ▶ Злокачественные опухоли яичка
- ▶ Опухоль Беркита
- ▶ Острый лимфобластный лейкоз у детей
- ▶ лимфогранулематоз

4 градации объективного эффекта

- ▶ **Полная регрессия** опухоли- исчезновение всех очагов поражения
- ▶ **Частичная регрессия**-уменьшение размеров всех или отдельных очагов на 50% и более
- ▶ **Стабилизация**-уменьшение опухоли менее чем на 50%,отсутствие изменений или увеличение ее размеров не более чем на 25%
- ▶ **Прогрессирование**-увеличение новообразования более чем на 25%, или появление новых очагов опухолевого роста

Химиотерапия

- ▶ Адьювантная
- ▶ Неoadьювантная



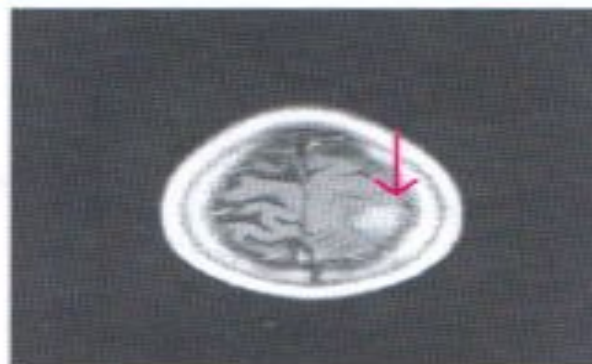
Эффективность химиотерапии



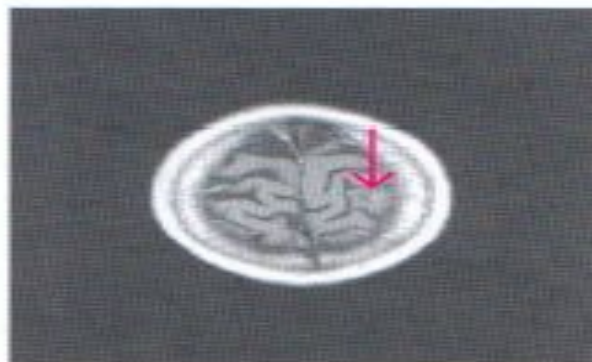
МРТ до лечения



МРТ после 6 курсов
терапии Кселодой



КТ до лечения



КТ после 6 курсов
терапии Кселодой

Методы введения химиопрепаратов

- ▶ Химиопрепараты вводят в/в, иногда принимают внутрь
- ▶ Внутриплеврально, в/м, внутрибрюшино
- ▶ Внутриартериальное и внутрикостное введение

Химиотерапия противопоказана

- ▶ Беременным
- ▶ Больным в терминальной стадии заболевания и в состоянии кахексии
- ▶ При тяжелой легочно-сердечной недостаточности
- ▶ При тяжелых органических поражениях печени и почек с нарушением функции этих органов
- ▶ При декомпенсированном сахарном диабете

гормонотерапия

- ▶ **1896** G. Beatson впервые добился регресса рака молочной железы у женщины после удаления яичников
- ▶ **1941** C. Huggins и C. Hodges доказали, что орхиэктомия или введение эстрогенов вызывают регрессию рака предстательной железы.

- ▶ В истории гормонотерапии прослеживаются **2 этапа**:
- ▶ На первом этапе лечение сводилось к снижению продукции стероидных гормонов
- ▶ В настоящее время лечебные воздействия направлены преимущественно на то, чтобы не допустить поступления в клетки опухоли стимулирующего ДНК сигнала от стероидных гормонов

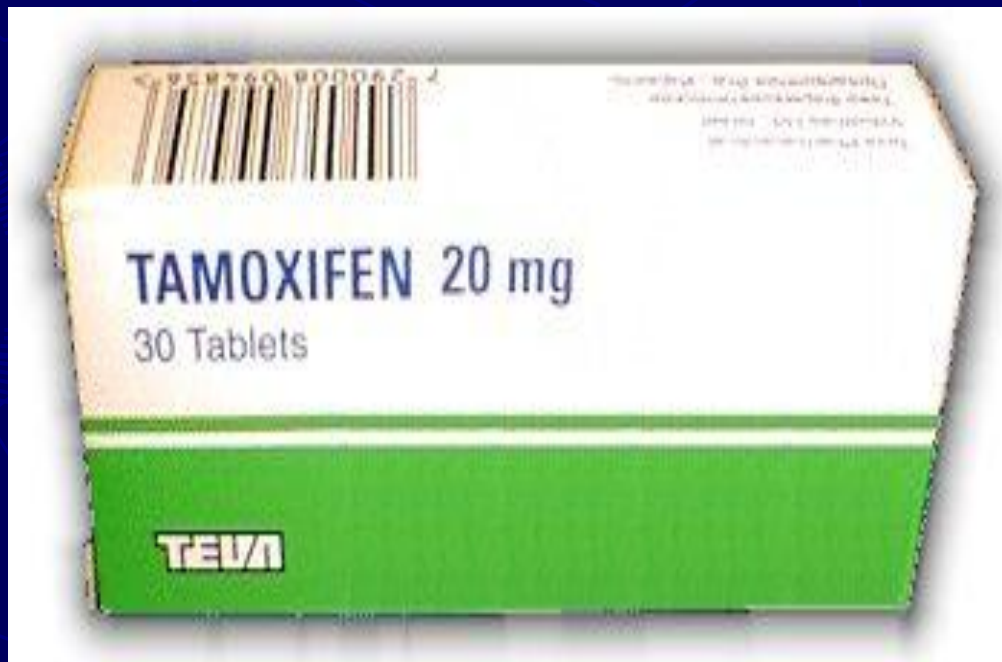
- ▶ **Рецепторы гормонов** представляют собой особые белковые молекулы в клеточной мембране гормонозависимых органов, которые связываются с молекулами соответствующих гормонов, образуя комплекс «рецептор-гормон», и обеспечивают проникновение молекулы гормона в цитоплазму клетки и доставку ее к ядру.

- ▶ **Гормонально позитивная опухоль** - высокая концентрация рецепторов в 10 % и более клеток
- ▶ **Гормонально негативная опухоль** при меньшем проценте клеток с высокой концентрацией рецепторов

Группы препаратов:

- ▶ Антиэстрогены
- ▶ Антиандрогены
- ▶ Ингибиторы ароматазы
- ▶ Агонисты рилизинг-гормона

- ▶ **Антиэстрогены** (тамоксифен, торемифен, ралоксифен) и **антиандрогены** (касодекс, флутамид) - блокируют рецепторы в опухолевых клетках, препятствуя поступлению в клетку эстрогенов и андрогенов.



Показания:

- ▶ Антиэстрогены при раке молочной железы
- ▶ При раке предстательной железы применяют антиандрогенные препараты. По своей структуре они делятся на стероидные (андрокур) и нестероидные антиандрогены (касодекс, флутамид, анандрон)

Ингибиторы ароматазы:

- ▶ Аримидекс, фемара,экземестан
- ▶ Подавляют активность ароматазы, фермента из группы цитохрома P-450, играющего ключевую роль в превращении андрогенов в эстрогены.
- ▶ У больных при раке молочной железы в менопаузе предпочитают ингибиторы ароматазы.

У больных при раке молочной железы в менопаузе предпочитают ингибиторы ароматазы.



Агонисты гонадотропин- рилизинг-гормона

- ▶ Золадекс, бусерелин
- ▶ Благодаря сходству с либеринами они связываются с рецепторами в гипофизе и блокируют их, препятствуя соединению с самим гормоном. Без стимулирующего сигнала от гипоталамуса, гипофиз снижает продукцию ФСГ, а яичники и яички - выработку эстрогенов и андрогенов

Показания к гормонотерапии

- ▶ При раке молочной железы и тела матки
- ▶ При раке предстательной железы
- ▶ При распространенных формах новообразований или в дополнение к радикальному хирургическому лечению

Отличия от химиотерапии

- ▶ Гормональное лечение проводят не курсами, а непрерывно на протяжении длительного времени
- ▶ по сравнению с химиопрепаратами современные гормональные препараты характеризуются более мягким действием и иным спектром токсичности.

- ▶ **Биотерапия**- это лечение больных препаратами биологического происхождения, направленное на ликвидацию опухоли или коррекцию внутриклеточных нарушений, возникающих при злокачественных новообразованиях.
- ▶ **Цитокины** – группа растворимых белков, синтезируемые кроветворными клетками костного мозга

Преимущества биотерапии

- ▶ Эффективность цитокинов выше, чем у химиотерапевтических препаратов
- ▶ Биотерапия менее токсична
- ▶ Эффект нередко более продолжительный, а производство дешевле

Группы препаратов:

- ▶ Интерлейкины
- ▶ Интерфероны
- ▶ Моноклональные антитела
- ▶ Ростовые и колониестимулирующие факторы

интерлейкины

- ▶ **Механизм действия:** цитотоксическое действие на раковые клетки, вызывая продолжительную ремиссию.
- ▶ Ронколейкин
- ▶ **Используют при** раке почки, меланоме, раке мочевого пузыря, толстой и прямой кишки, первичных опухолях головного мозга, лимфогранулематозе, метастатических плевритах.

Противопоказания:

- ▶ Гриппоподобный синдром
- ▶ Тяжелые сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы, легочной, печеночной и почечной недостаточности II-III
- ▶ Терминальная стадия
- ▶ Наличие метастазов в головной мозг
- ▶ Гипертоническая болезнь III

интерфероны

- ▶ **Механизм действия:**
- ▶ Неспецифичность действия
- ▶ Строгая видовая специфичность
- ▶ Эффект от наличия в клетках-мишенях соответствующих рецепторов
- ▶ Препараты: роферон, интрон

показания:

- ▶ Рак почки
- ▶ Меланома
- ▶ Рак мочевого пузыря
- ▶ Рак прямой кишки
- ▶ Миелоидный лейкоз, саркома Капоши и В-клеточные лимфомы низкой степени злокачественности

Побочное явление

Гриппозное состояние



Моноклональные антитела

- ▶ **Механизм действия:** Избирательно связываются с рецепторами онкогенов и препятствуют передаче ими в клетку стимулирующего сигнала
- ▶ **Отличие от химиопрепаратов:** избирательность воздействия на клетки опухоли при незначительном негативном влиянии на нормальные ткани и органы

Мабтера. Для лечения В-клеточных неходжинских лимфом и хронического лимфолейкоза



Герцептин.
Для лечения рака молочной железы



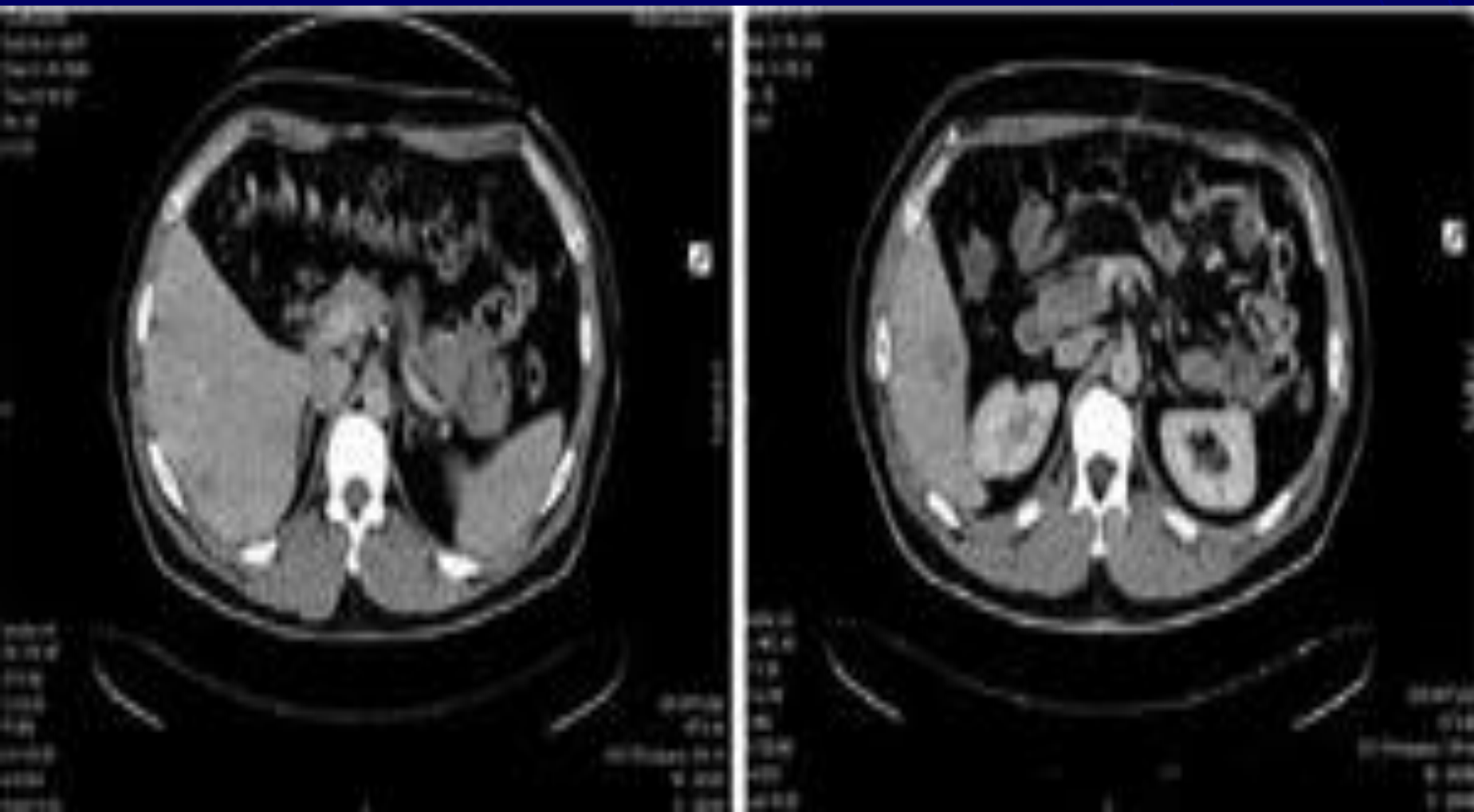
Эдреколомаб. Для лечения рака ободочной кишки.

Клинический случай

- ▶ Мужчина, 39 лет, на фоне полного здоровья 3 июля 2006 г. был экстренно госпитализирован в общехирургический стационар с клинической картиной острой кишечной непроходимости. При лапаротомии выявлена стенозирующая опухоль сигмовидной кишки без признаков диссеминации заболевания. Произведена резекция сигмовидной кишки с формированием колостомы. В послеоперационном периоде были выполнены рентгенография органов грудной клетки и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, не выявившие отдаленных метастазов. Патоморфологическое заключение: умеренно дифференцированная аденокарцинома, pT4N0M0 (исследовано 4 регионарных лимфатических узла). Пациенту было рекомендовано наблюдение.

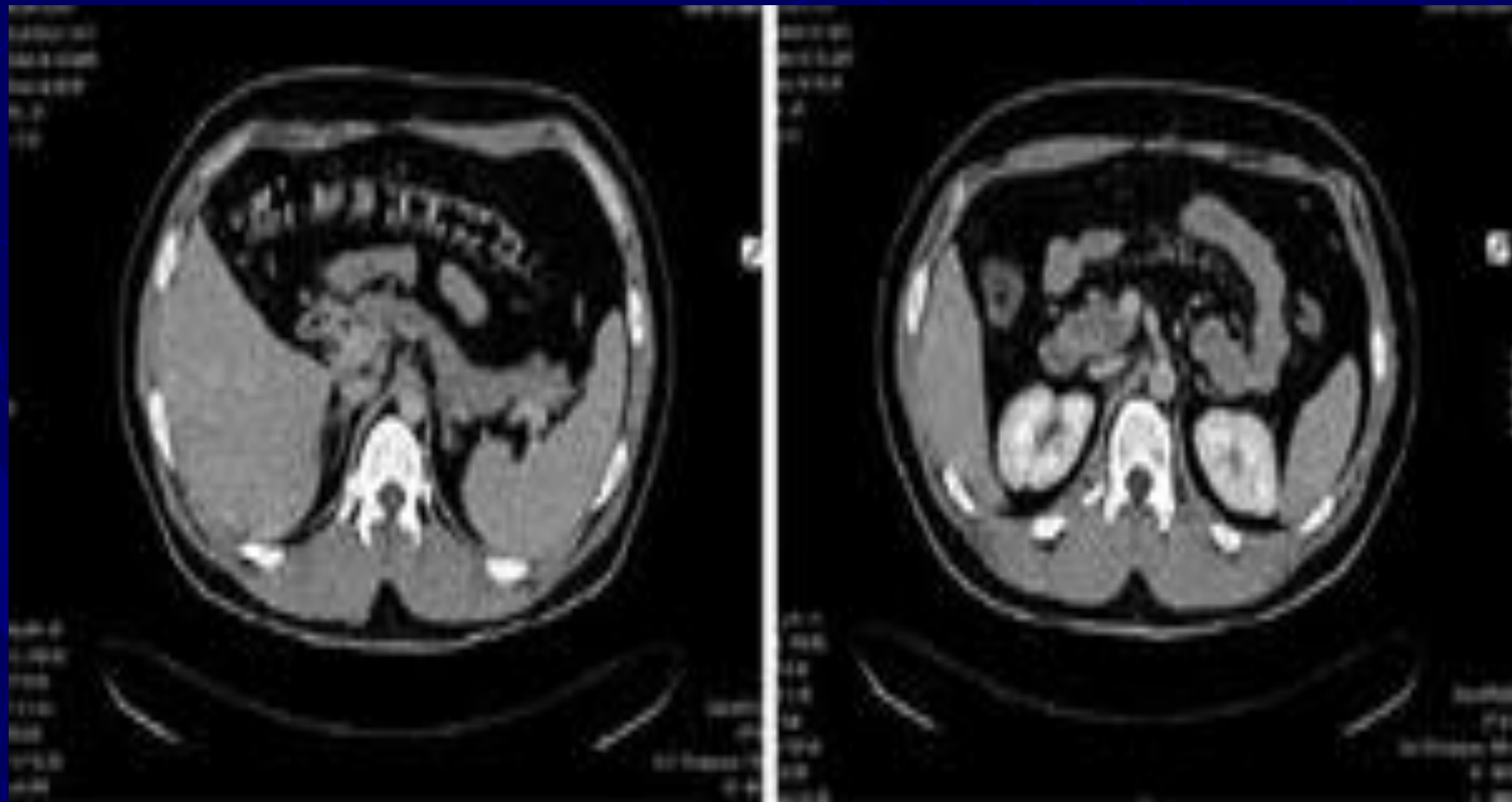
- ▶ Через 6 нед после операции пациент самостоятельно обратился в клинику РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. На момент обращения в клинику он полностью восстановился после операции, жалоб не предъявлял. Была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, при которой были выявлены два метастаза в S6 печени диаметром 2,6 см и 1,3 см соответственно (рис. 1). Анализы крови - без патологии, значения опухолевых маркеров РЭА и СА-19.9 соответствуют норме. Произведена аспирационная биопсия большего очага в печени, подтвердившая метастаз аденокарциномы кишечного типа. Таким образом, у пациента имелись два резектабельных метастаза в правой доле печени. Было решено провести 6 курсов предоперационной химиотерапии по программе FOLFOX в сочетании с бевацизумабом, с последующим выполнением резекции правой доли печени и аналогичной адъювантной химиотерапией.

Рис. 1. КТ до начала лечения (август 2006 г.): два метастаза в S6 правой доли печени.



- ▶ В августе-сентябре 2006 г. проведены 3 курса химиотерапии режимом FOLFOX-6 в сочетании с бевацизумабом 5 мг/кг каждые 2 нед без токсичности. Выполненная контрольная КТ показала полное исчезновение определявшихся ранее метастазов (рис. 2). Учитывая эффект терапии было решено провести еще 1 курс химиотерапии FOLFOX без бевацизумаба и далее выполнить резекцию области ранее определявшихся метастазов. Однако пациент неожиданно отказался от хирургического лечения. В данной ситуации была продолжена лекарственная терапия.

Рис. 2. КТ после 3 курсов FOLFOX в сочетании с бевацизумабом (октябрь 2006 г.): полная регрессия метастазов в печени.

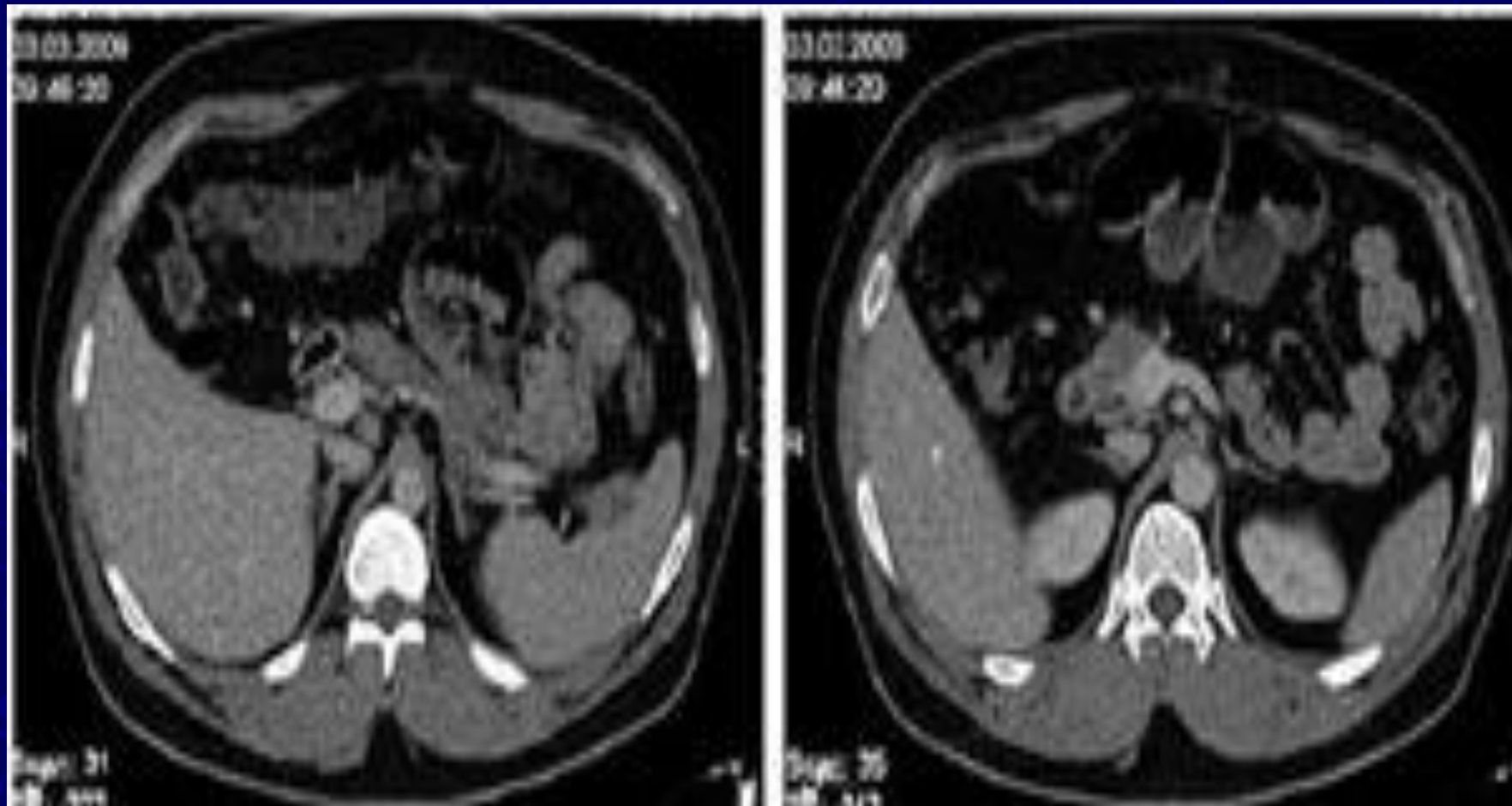


- ▶ Суммарно проведено 9 курсов химиотерапии FOLFOX в сочетании с бевацизумабом. Лечение хорошо переносилось, явления токсичности не превышали I степень: холодовые реакции, тошнота, общая слабость. Не наблюдались и такие специфические для бевацизумаба токсические явления, как протеинурия и артериальная гипертензия.
- ▶ Комплексное обследование после 9 курсов терапии подтвердило полный эффект. Было принято решение о продолжении монотерапии бевацизумабом, однако по финансовым причинам лечение не было продолжено: компания, оплачивавшая лечение пациента в рамках добровольного медицинского страхования, не могла продолжать дорогостоящую терапию. Учитывая желание пациента избавиться от колостомы, через 2 мес после завершения химиотерапии (март 2007 г.) была выполнена операция по восстановлению непрерывности кишечной трубки. Обследование, включавшее интраоперационное УЗИ печени, не выявило признаков заболевания. Пациент оставался под наблюдением в клинике РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

- ▶ По состоянию на последнее наблюдение (март 2009 г.) - 26 мес после завершения лекарственной терапии - у больного сохраняется полный эффект. По данным КТ, на месте ранее существовавшего большего метастаза в S6 печени стал определяться кальцинат (рис. 3). Другой неожиданной находкой стало обнаружение в просветах ветвей правой легочной артерии тромботических масс - рентгенологический признак тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). При этом на протяжении нескольких предшествовавших месяцев у пациента отсутствовала всякая специфическая для ТЭЛА симптоматика. При изучении свертывающей системы крови, включая уровень D-димера, все значения были в пределах нормы. Пациенту назначен эноксипарин (Клексан) 40 мг ежедневно на протяжении 6 мес.

**КТ через 26 мес после завершения терапии FOLFOX в сочетании с
бевацизумабом (март 2009 г.):
Сохраняющаяся полная регрессия метастазов в печени.**

Появление кальцината на месте одного из них.



- ▶ Больная Ю., 1947 года рождения. В январе 2005 года диагностирован рак правой молочной железы T4N2M0 (вторичная отечно–инфильтративная форма). Выполнена трепанобиопсия опухоли. Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак 3 ст. злокачественности, РЭ–, РП–, Her2 3+. С 21.02.05 по 9.03.05 проведены 3 введения индукционной химиотерапии по схеме Купера (циклофосфамид, метотрексат, 5–фторурацил, винкристин). 24.03.05 выполнена радикальная мастэктомия справа. Гистологическое заключение: опухолевый узел 3 см имеет строение инфильтративного протокового рака с признаками умеренного лечебного патоморфоза. В 9 л/узлах метастазы рака аналогичного строения. С апреля по август 2005 года проведено 6 курсов адьювантной химиотерапии по схеме FAC. В сентябре 2006 года появились жалобы на кашель, обратилась в отделение клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ. При обследовании выявлен рецидив в области п/о рубца (цитологически верифицирован) и метастазы в легких. При КТ: справа под послеоперационным рубцом в толще правой грудной мышцы опухолевый узел 1,8 см. Во всех сегментах правого и левого легких множественные метастазы до 0,8 см (рис. 6а), в S10 правого легкого метастаз 1,1 см (рис. 6б). Гиперэкспрессия Her2 подтверждена FISH реакцией. С 25.10.06 начаты инфузии паклитаксела 80 мг/м² еженедельно в 4–недельном цикле + лапатиниб 1500 мг в сутки. Кашель прекратился через 3 недели лечения. Проведено 6 циклов в комбинированном режиме, затем лапатиниб в монорежиме. Через 8 недель лечения достигнута частичная регрессия.

- ▶ При КТ: опухолевый узел справа под послеоперационным рубцом перестал определяться. Выявляемые ранее во всех сегментах правого и левого легких множественные метастазы частично исчезли, частично уменьшились (рис. 7а), в S10 справа метастаз 0,4 см (рис. 7б). Эффект нарастает и сохраняется в течение 76 недель (всего лечится 82 недели). При КТ на 80-й неделе лечения: опухолевый узел справа под послеоперационным рубцом по-прежнему не определяется. Выявляемые ранее во всех сегментах правого и левого легких множественные метастазы уменьшились на 1–2 мм (рис. 8а), в S10 справа метастаз 0,3 см (рис. 8б). Токсичность: угревидная сыпь на лице 1 ст., прекратилась через 3 недели лечения, диарея 1 ст., прекратилась после 4 недель лечения, изменения ногтевых пластинок пальцев рук и ног 1 ст. через 16 недель лечения, сохранялись до 44 недель лечения, периферическая нейропатия 1 ст. развилась после 12 недель лечения, сохраняется. ФВЛЖ в начале лечения 69%, в процессе лечения снижалась до 62%, в настоящий момент 65%. Данный пример, как и предыдущий, демонстрирует возможность длительного (более 1,5 лет) контроля опухолевого процесса без **развития** выраженной токсичности и снижения качества жизни.

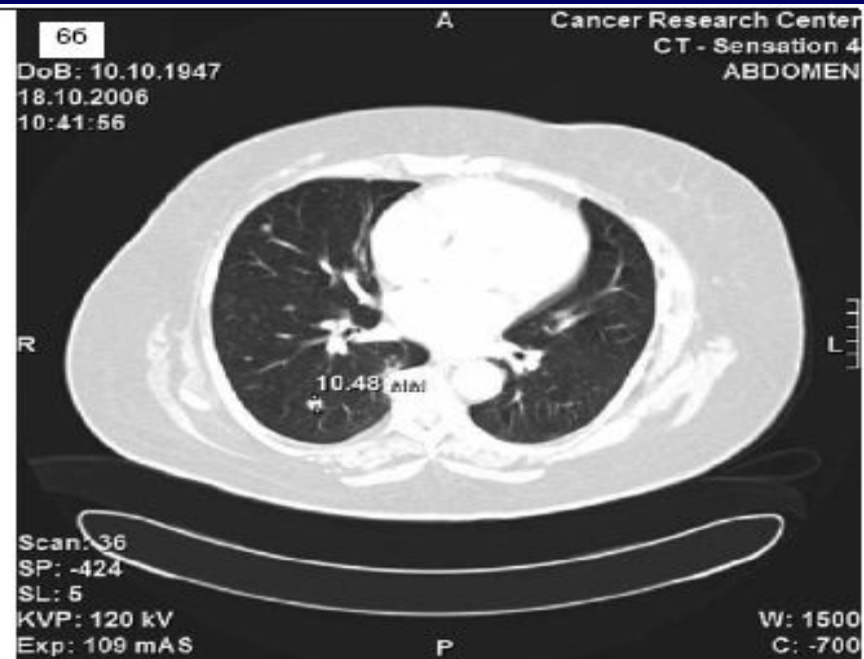
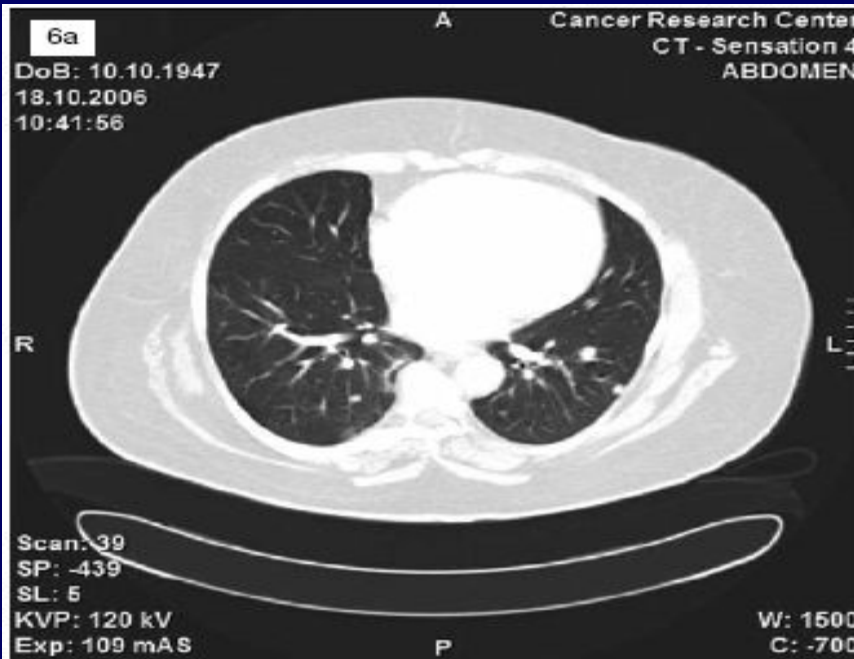


Рис. 6. КТ органов грудной клетки на скрининге. 6а – множественные очаги; 6б – наиболее крупный очаг в S10 1,1 см

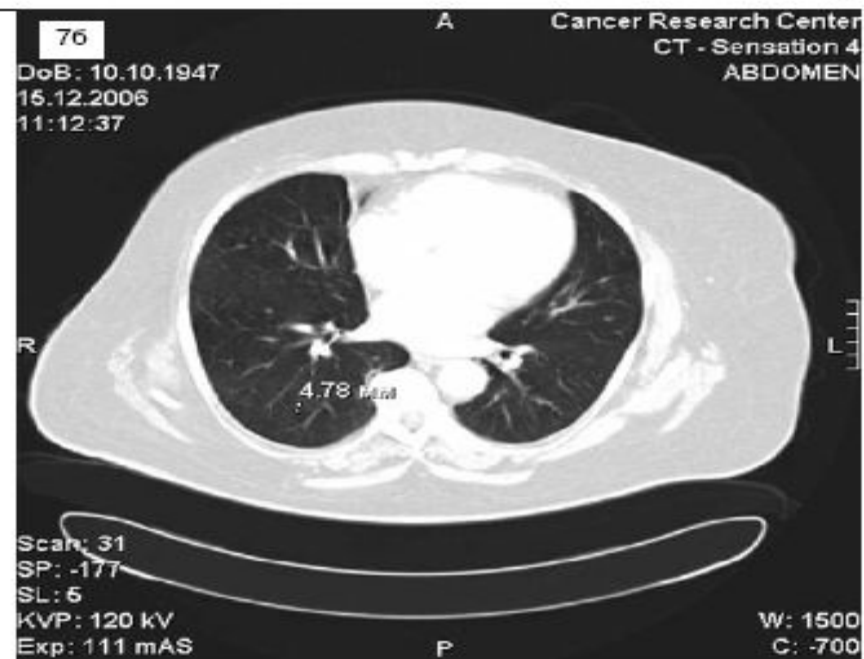
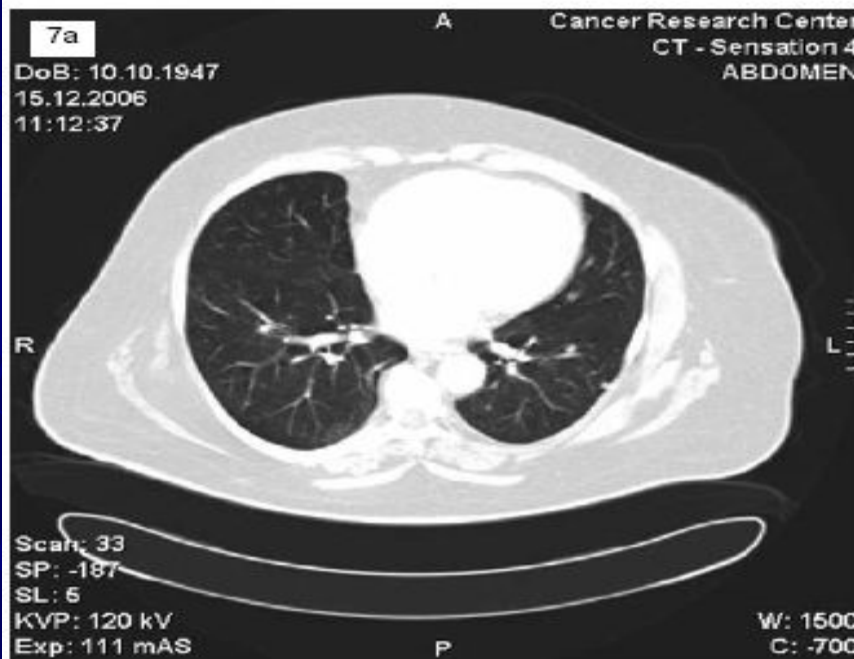


Рис. 7. КТ через 8 недель лечения. 7а – очаги в легких частично исчезли, частично уменьшились; 7б – очаг в S10 0,4 см

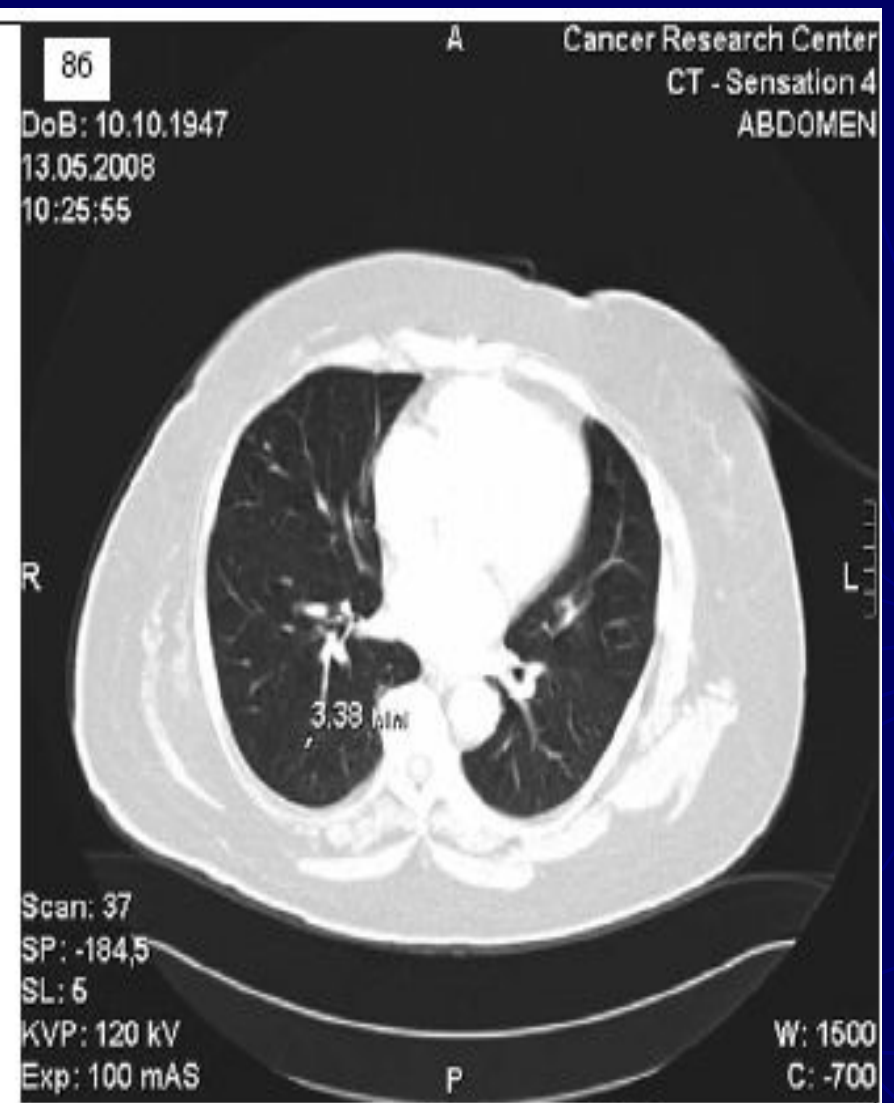
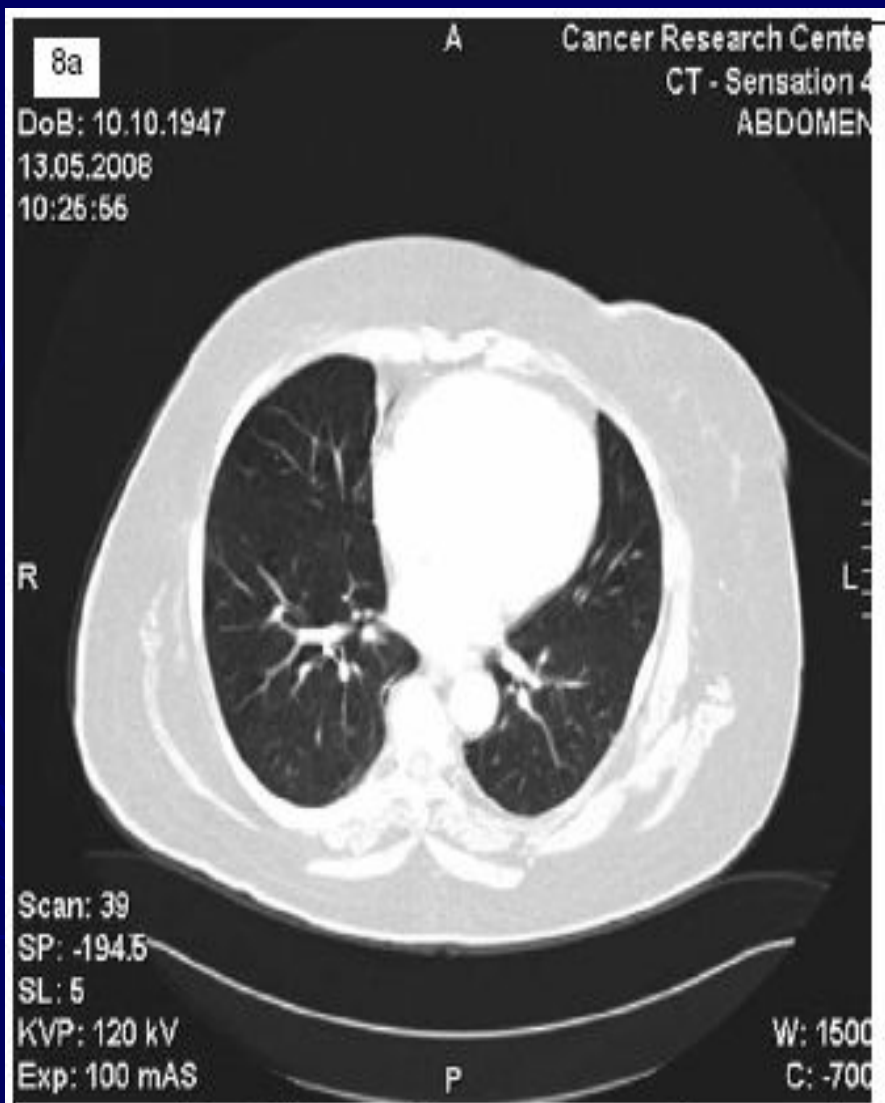


Рис. 8. КТ через 80 недель лечения. 8а – дальнейшее уменьшение очагов в легких, 8б – очаг в S10 0,3 см

Спасибо за внимание!!!

