



# ХИМИОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ

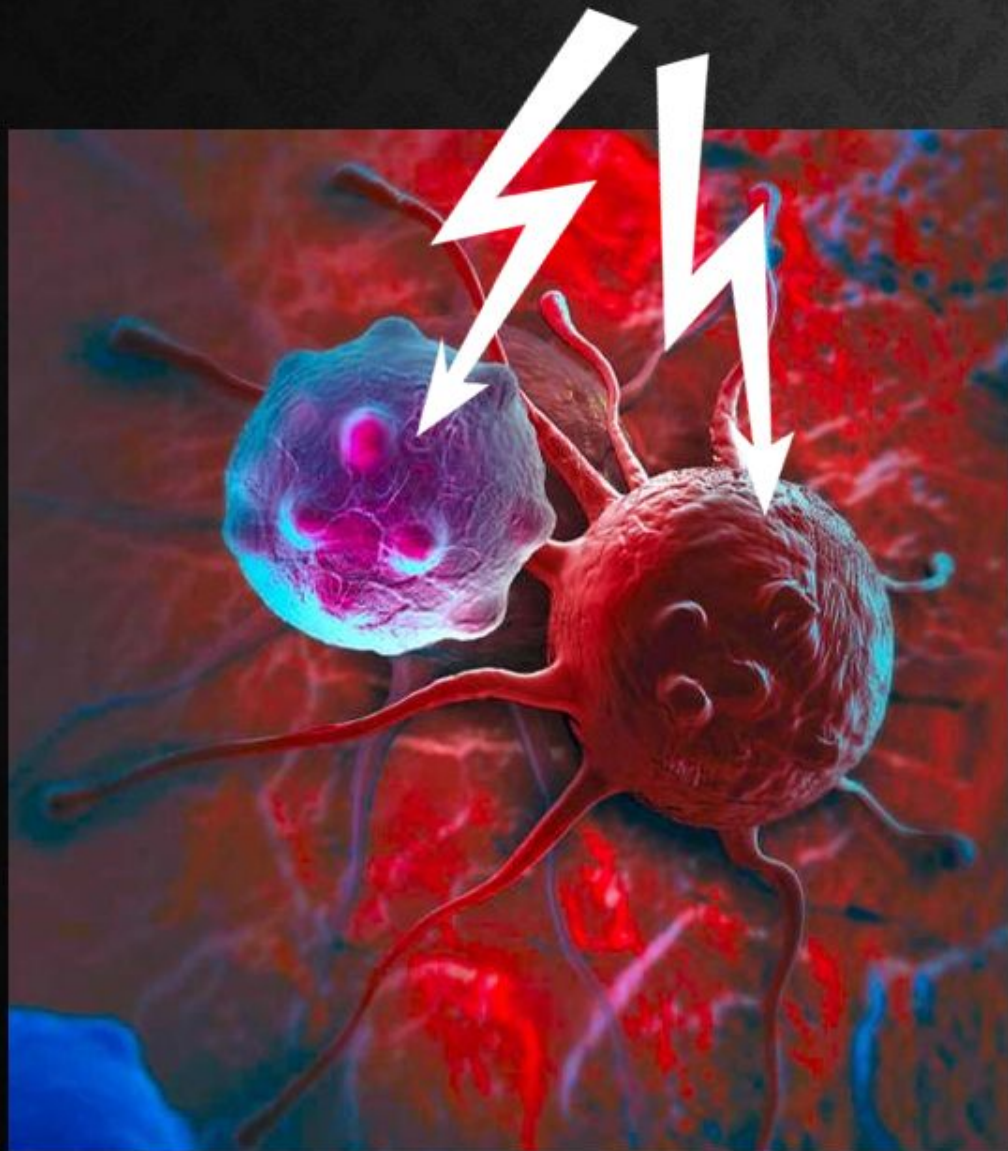
# ***ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ –***

**применение с лечебной целью лекарственных препаратов, которые замедляют развитие или необратимо повреждают опухолевые клетки.**

**Это единственный системный метод лечения.**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ = ХИМИОТЕРАПИЯ +  
ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ + ИММУНОТЕРАПИЯ  
+ ТАРГЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ + ФОТОДИНАМИ-  
ЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

# ХИМИОТЕРАПИЯ –



вид лекарственной терапии, мишенью которого являются **все** быстро делящиеся клетки организма.

*Механизмы действия большинства современных противоопухолевых веществ неселективны: целью их являются жизненноважные макромолекулы и/или метаболические пути, критически важные как для нормальных, так и для злокачественных клеток.*

# ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПИИ

- Назначение противоопухолевых средств только в том случае, когда диагноз опухоли подтвержден *гистологическим исследованием*.
- Подбор препарата, соответственно спектру его противоопухолевого действия.
- Выбор оптимальной *дозы, режима и способа применения* препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных явлений.
- Учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений химиотерапии.
- Лечебный эффект химиотерапии должен оцениваться по объективным показателям, которые отражают реакцию опухоли на противоопухолевый препарат.
- Химиотерапия проводится в виде циклов с интервалами для восстановления поврежденных нормальных тканей.
- Как правило, при химиотерапии используется не один, а несколько препаратов *разного механизма действия*.

# КОМБИНАЦИИ В ХИМИОТЕРАПИИ

**МОНОхимиотерапия**

**ПОЛИхимиотерапия**

**Цитостатик +  
Цитостатик**

**Цитостатик +  
Антидот**

Выделяют 3 группы:

- А) фазоспецифические
- Б) циклоспецифические (действует в течение всего цикла)
- В) циклонеспецифические (действуют в фазе покоя G<sub>0</sub>).

## **ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

- Лимфогранулематоз
- Хорионкарцинома матки
- Лимфома Беркитта
- Герминогенные опухоли яичка
- Острый лимфобластный лейкоз у детей

**Могут быть излечены  
более, чем в 50%  
случаев с помощью  
химиотерапии!**

## **МАЛОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ**

- × Рак печени
- × Рак поджелудочной железы
- × Рак щитовидной железы
- × Рак почки
- × Рак шейки матки
- × Рак влагалища
- × Меланома

- Саркома Юинга
- Рак простаты
- Рак яичников
- Мелкоклеточный рак легких
- Рак гортани
- Эритремия
- Острые лейкозы
- Ретинобластома

Высокая частота  
регрессии, излечение <  
чем у 10% больных :(

- Рак пищевода
- Рак желудка
- Колоректальный рак
- Рак молочной железы
- Рак мочевого пузыря
- Плоскоклеточный рак головы и шеи
- Немелкоклеточный рак легкого
- Саркома мягких тканей

Регрессия у 20-50%,  
возможно продление  
жизни :(((

## КЛАССИФИКАЦИЯ. В зависимости от цели

- **Паллиативная химиотерапия** – помогает контролировать симптомы у больных, которым невозможно провести радикальную операцию.
- **Лечебная химиотерапия** – для уничтожения новообразования.
- **Индукционная химиотерапия** – перед операцией или лучевой терапией, увеличивающая эффективность последующих процедур.
- **Адъювантная химиотерапия** (после операции) – снижает риск рецидива.



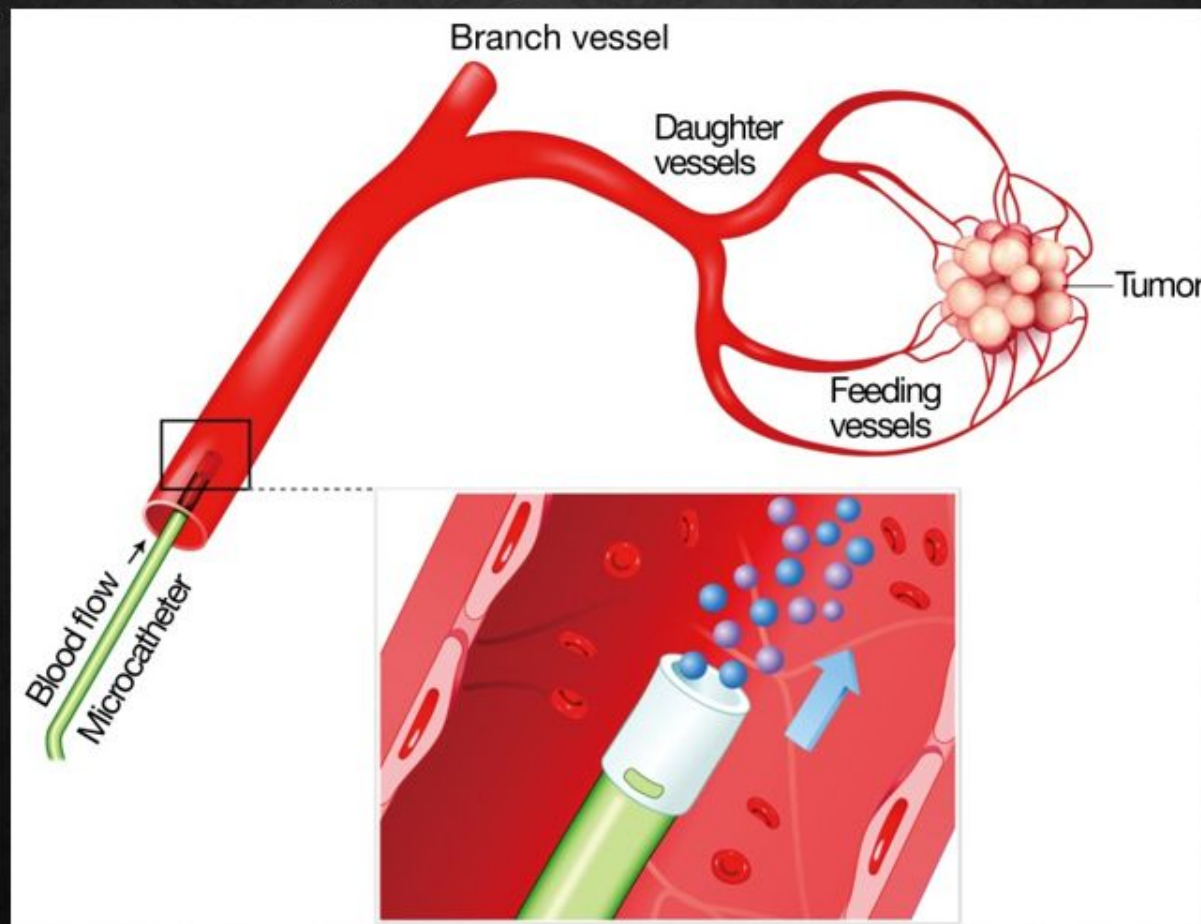
# КЛАССИФИКАЦИЯ. По способу применения

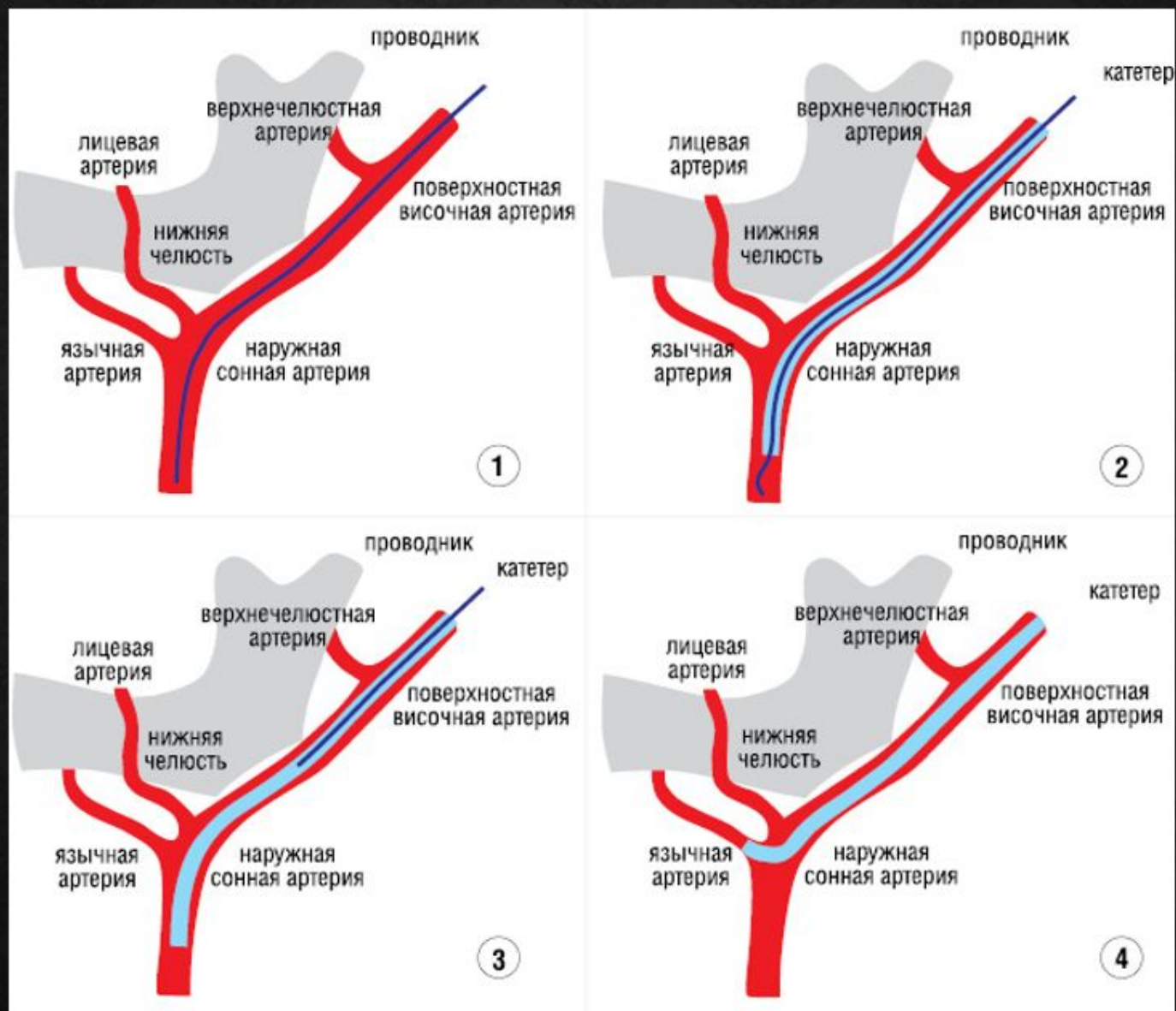
✓ Системная.



# КЛАССИФИКАЦИЯ. По способу применения

- ✓ Регионарная – РХТ (ограниченное поступление препарата в сосуды, питающие опухоль).





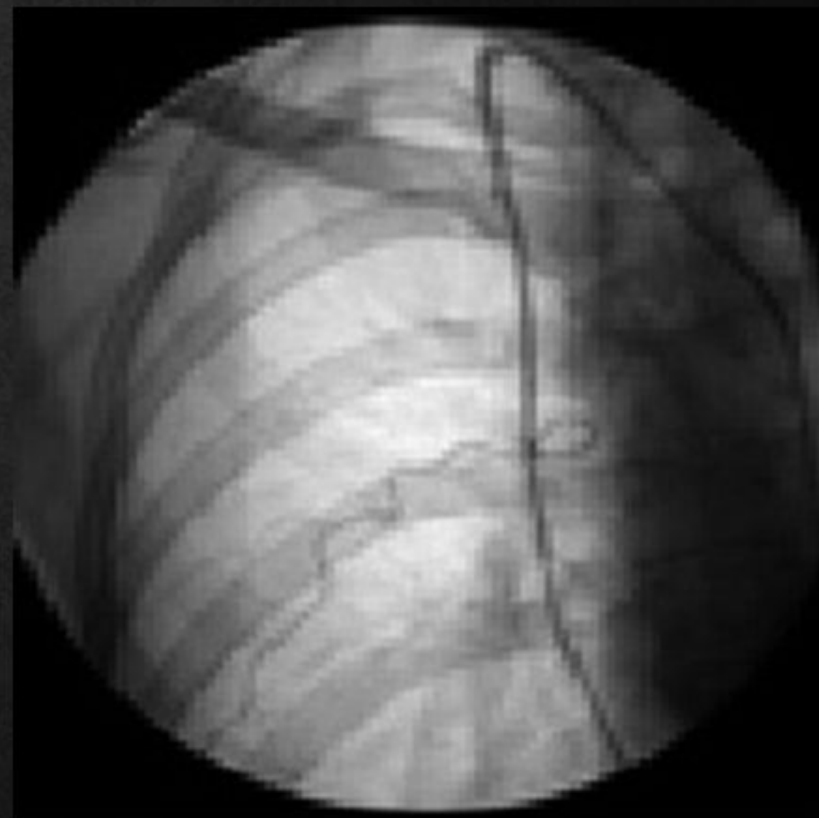
## ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСТЕМПОРАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ



6



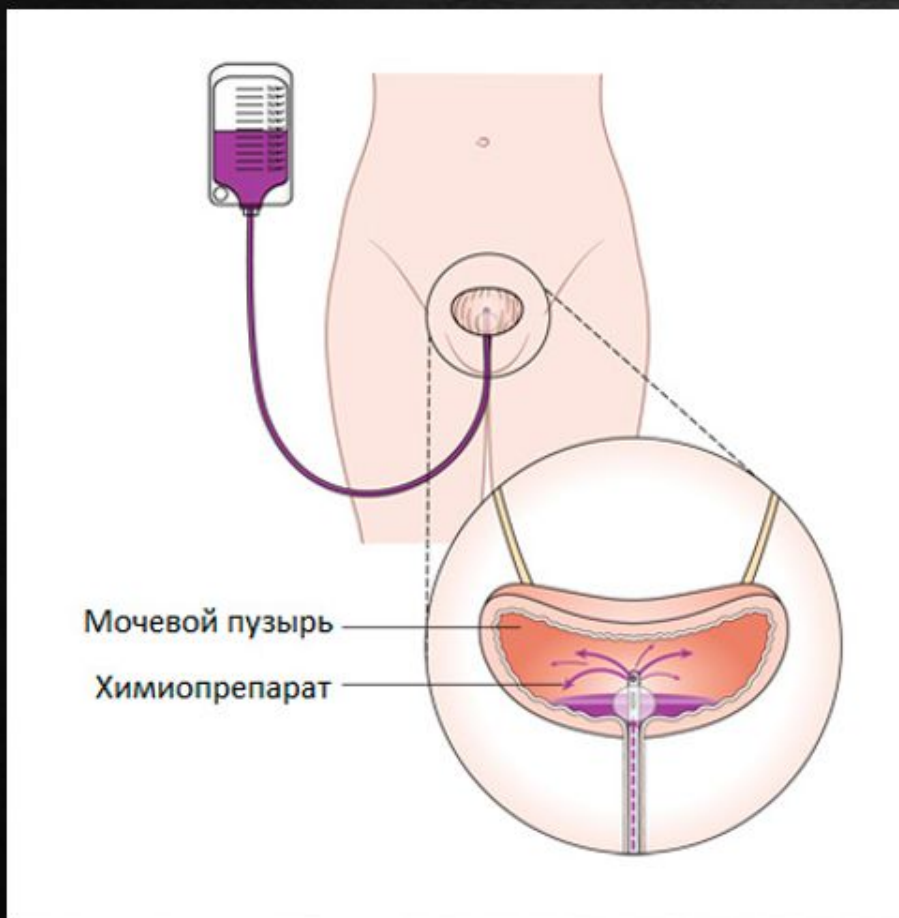
**Регионарная химиотерапия при саркоме кости  
конечности и костей таза**



**Регионарная  
химиотерапия при раке  
молочной железы**

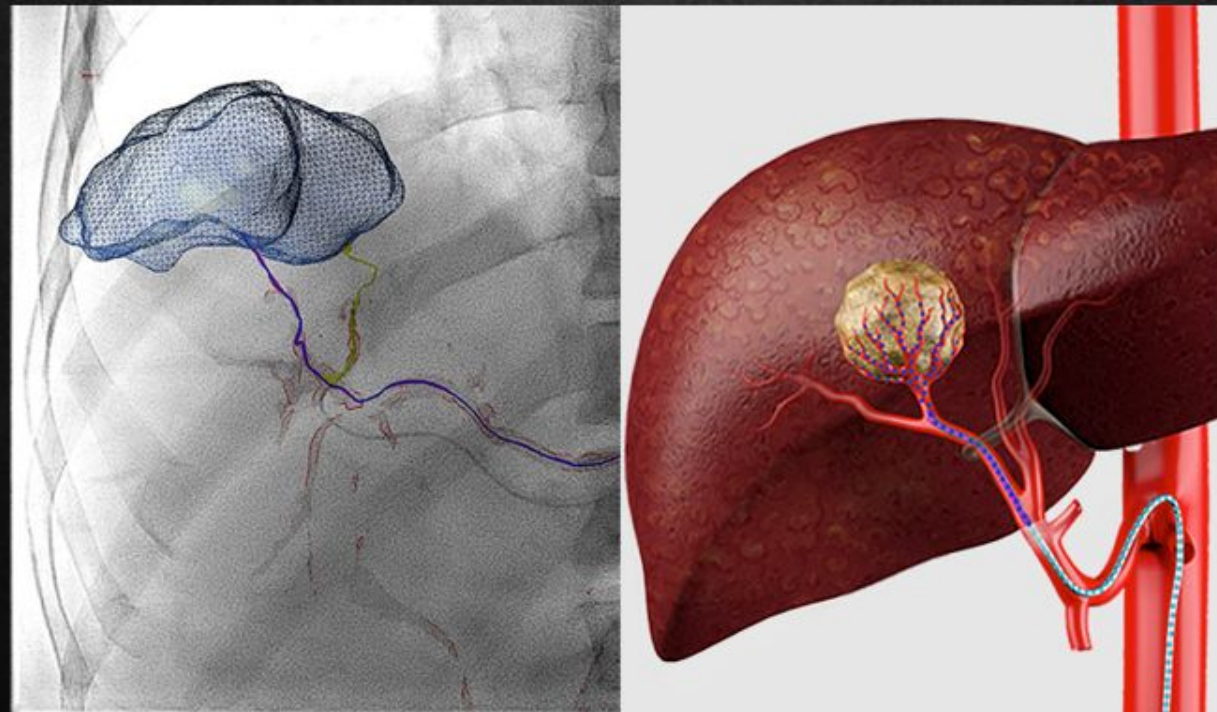
## КЛАССИФИКАЦИЯ. По способу применения

- ✓ Локальная (препараты вводятся в серозные полости или интратекально; наружное применение).



## КЛАССИФИКАЦИЯ. Локальная химиотерапия

**Химиоэмболизация** — метод локальной химиотерапии злокачественных новообразований различной локализации путём эмболизации (закрытия просвета с остановкой кровотока) питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом, содержащим противоопухолевый препарат.



## Масляная химиоэмболизация

- Гепатоцеллюлярная карцинома
- Метастазы нейроэндокринных опухолей в печень
- Метастазы колоректального рака в печень
- Рак молочной железы
- Рак поджелудочной железы
- Рак легких

## Химиоэмболизация микросферами

- Первичные опухоли печени и метастазы
- Опухоли почки (предоперационная химиоэмболизация)
- Опухоли головки поджелудочной железы
- Опухоли основания мозга
- Сосудистые **внемозговые** образования черепа
- Неоперабельные **злокачественные** опухоли лицевого черепа и основания





## КЛАССИФИКАЦИЯ. Локальная химиотерапия

*Химиолучевая терапия* — это одновременное или последовательное применение химиотерапии и лучевой терапии.

### Препараты, применяемые в химиолучевой терапии:

- **Carmustine**
- **Lomustine**
- **Procarbazine**
- **Vincristine**
- **Temozolomide (Temodal®)**



# ФАКТОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ХИМИОТЕРАПИИ

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТА



Возраст, общее состояние, состояние жизненно важных органов (особенно костного мозга), сопутствующие заболевания, длительность и характер предшествующего лечения



## ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛИ



Морфология опухоли, локализация первичной опухоли, скорость прогрессирования процесса, стадия болезни, особенности роста и метастазирования



## ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ



Возможность излечения, увеличение продолжительности жизни, улучшение или поддержание качества жизни

The background of the image is a dense field of white, round, and oval-shaped pills. Some pills have a score line, and others are plain. The lighting is soft, creating subtle shadows and highlights on the surfaces of the pills.

**СОВРЕМЕННЫЕ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ  
ПРЕПАРАТЫ**

**КЛАССИФИКАЦИЯ.  
По ВОЗ**

**Section 8: IMMUNOMODULATORS AND ANTINEOPLASTICS**  
(ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ )

**8.1 Immunomodulators for non-malignant disease**  
(Иммуномодуляторы для неопухолевых заболеваний)

**8.2 Antineoplastics and supportive medicines**  
(Противоопухолевые и адъювантные лекарственные средства)

**8.3 Hormones and antihormonal medicines**  
(Гормональные и антигормональные лекарственные средства)

**КЛАССИФИКАЦИЯ.  
Постановления МЗ РБ 2017**

**L Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства**

***L01 ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА***

**L01A Алкилирующие агенты**

**L01B Антиметаболиты**

**L01C Алкалоиды растительного происхождения и прочие соединения природного происхождения**

**L01D Цитотоксические антибиотики и родственные им соединения**

**L01X Прочие противоопухолевые средства**

**КЛАССИФИКАЦИЯ.  
Постановления МЗ РБ 2017**

**L Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства**

*L02 Противоопухолевые гормональные средства*

**L02A** Гормоны и родственные соединения

**L02B** Антагонисты гормонов и родственные соединения

**КЛАССИФИКАЦИЯ.  
Постановления МЗ РБ 2017**

**L Противоопухолевые и иммуномодулирующие средства**

***L03 Иммуностимуляторы***

**L03A Цитокины и иммуномодуляторы**

***L04 Иммунодепрессанты***

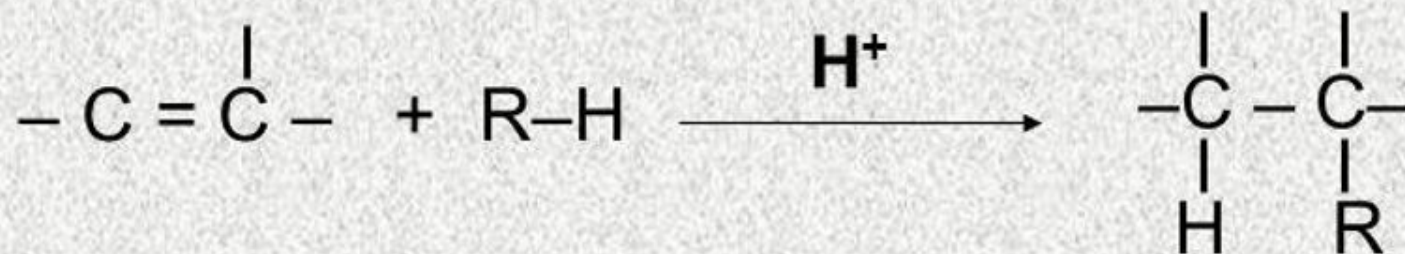
**L04A Иммунодепрессанты**



## АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

- В состав молекул входят эпоксидные, хлорэтиламиновые, этилениминные, метансульфоновая кислота или нитрозомочевина.
- Биологическое действие основано на реакции алкилирования, т.е. замещения атома водорода на алкильную группу, с атомами пуринов и пиримидинов, тем самым нарушая структуру и матричную функцию ДНК клеток.

Общая схема:



# АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Аналоги азотистого иприта (*Хлорамбуцил, Мелфалан, Циклофосфамид*)

Алкилсульфонаты (*Бусульфан*)

Производные нитрозомочевины (*Ломустин*)

Прочие алкилирующие средства (*Тимозоломид, Дакарбазин*)



## **АНТИМЕТАБОЛИТЫ**

- **Все антиметаболиты имеют структурное или функциональное сходство с нормальными метаболитами, особенно нуклеиновыми кислотами.**
- **Антиметаболиты включаются в обмен веществ и нарушают либо функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, либо включаются в саму нуклеиновую кислоту и нарушают их код.**
- **Циклоспецифичны, следовательно, действуют только на делящиеся раковые клетки.**

# АНТИМЕТАБОЛИТЫ

- Аналоги фолиевой кислоты (*Метотрексат*)
- Аналоги пурина (*Меркаптопурин, Кладрибин, Флударабин*)
- Аналоги пиримидина (*Капецитабин, Тегасфур, Флуороурацил, Цитарабин, Гемцитабин*)



# АНТИМЕТАБОЛИТЫ. Метотрексат

**Fluorouracil (5-FU)**

dUMP

→  
Thymidylate synthase

dTMP

Tetrahydrofolate  
(methyl donor)

Dihydrofolate

Dihydrofolate  
Reductase (DHFR)

Folic acid

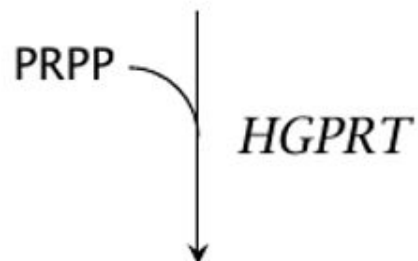
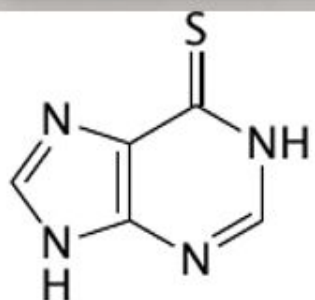
**Methotrexate (MTX)**



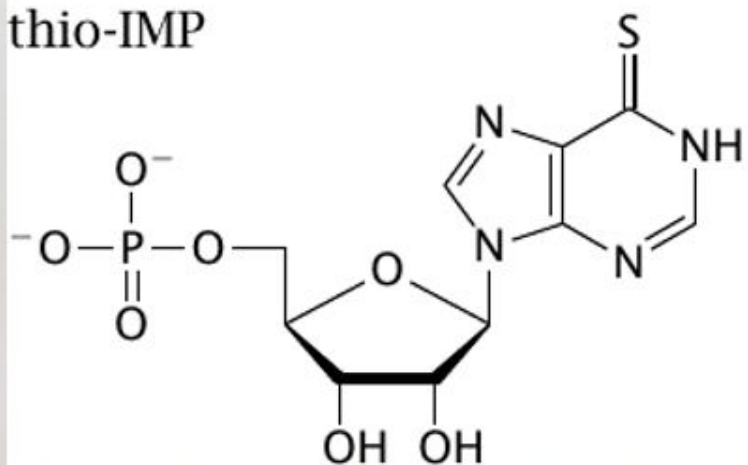
# АНТИМЕТАБОЛИТЫ. Меркаптопурин



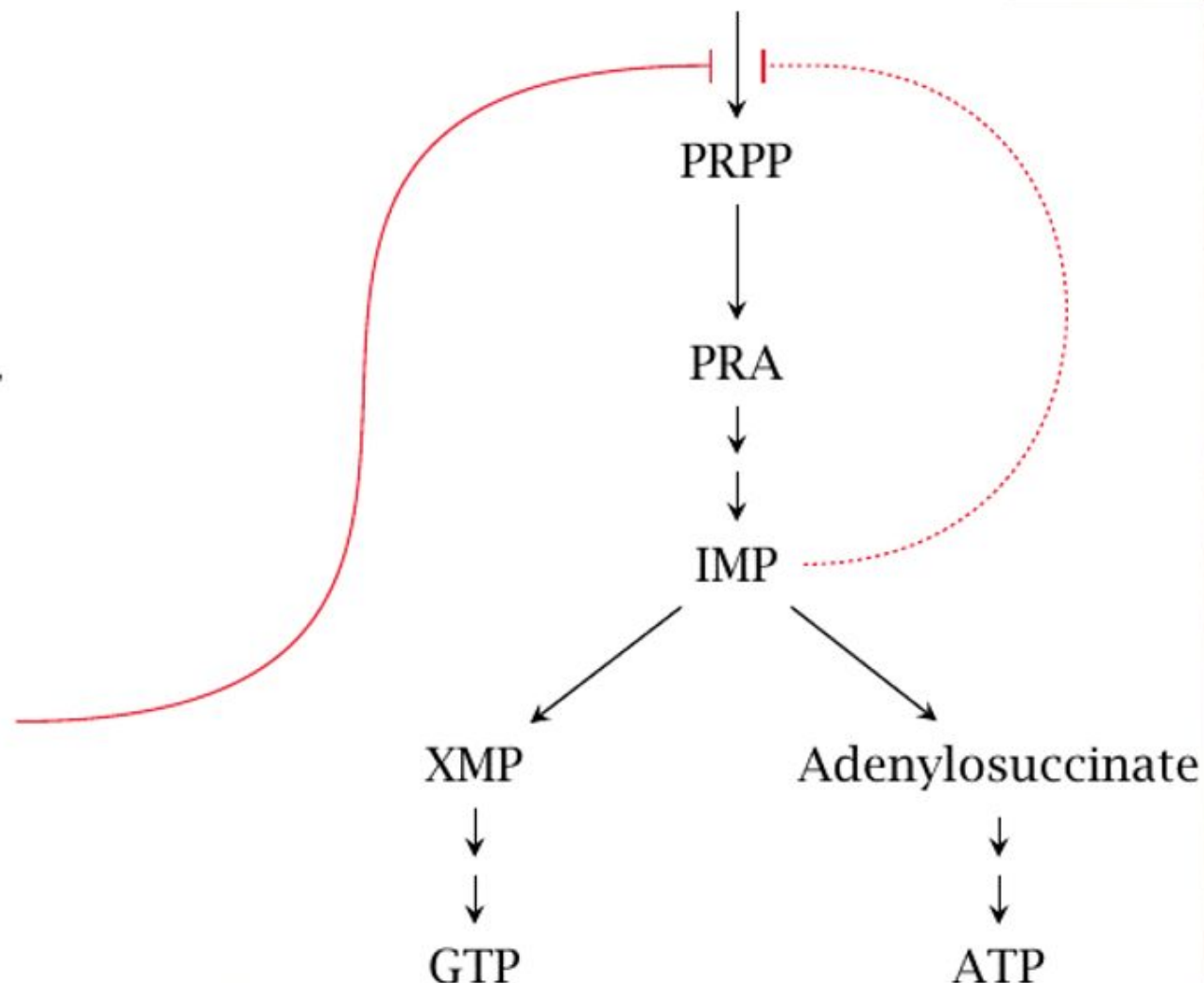
mercaptopurine



thio-IMP



Ribose-5-phosphate



## ПРЕПАРАТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- Источники – барвинок розовый, катарантус розовый, тихоокеанский и европейский тисс, *Camptotheca acuminata*, *Rododphyllum peltatum*



## ПРЕПАРАТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- Действуют на тубулин: денатурируют тубулин (*производные барвинка*) или полимеризуют его, что ведет к избытку образования микротрубочек (*таксаны*)
- Действуют на топоизомеразу: ингибируют топоизомеразу, которая участвует в репликации и транскрипции ДНК, что приводит к блокированию клеток в фазе G2 (*подофиллотоксины*)
- Оба механизма приводят к ингибированию митоза



# ПРЕПАРАТЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- Алкалоиды барвинка и их аналоги (**Винкристин, Винбластин, Винорельбин**)
- Производные подофиллотоксина (**Этопозид**)
- Таксаны – алкалоиды тисового дерева (**Доцетаксел**)



# АНТИБИОТИКИ

- Действуют путем 3 механизмов:
  - 1) Встраиваются в ДНК, блокируют синтез ДНК и РНК, в том числе и за счет того что ингибируют топоизомеразу II
  - 2) Связываются с мембранами клеток и изменяют их проницаемость для ионов
  - 3) Регулируют ферменты восстановительных процессов, что приводит к генерации свободных радикалов и радикалов кислорода

# АНТИБИОТИКИ

- Антрациклины и их аналоги (**Доксорубицин, Идарубицин, Эпирубицин, Метоксантрон**)
- Прочие цитотоксические антибиотики (**Блеомицин**)



## **ПРОЧИЕ.**

- **Соединения платины**
- **Метилгидразины**
- **Моноклональные антитела**
- **Ингибиторы протеинкиназы**
- **Прочие противоопухолевые средства**

## ПРОЧИЕ. Соединения платины

- Карбоплатин, Оксалиплатин*

Механизм их действия подобен алкилирующим агентам. Платина выступает в качестве заместителя водорода



## ПРОЧИЕ. Метилгидразины

- **Прокарбазин**
- Выступает в качестве антиметаболита. Ингибирует синтез белков, ДНК и РНК, за счет нарушения процессов трансметилирования – переноса метильных радикалов с метионина на транспортную РНК (тРНК).



# ПРОЧИЕ. Моноклональные антитела

- *Бевацизумаб, Ритуксимаб, Трастузумаб*
- Перспективный раздел в химиотерапии опухолей, т.к. позволяет уничтожать конкретные клетки. Связываясь с определенными клетками, ингибирует их рост и деление.



## ПРОЧИЕ.

### Ингибиторы протеинкиназы

- *Иматиниб, Эстрамустин*
- Протеинтирозинкиназы (Vcr-Ab1 тирозинкиназы) — продукты аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе.





## **ПРОЧИЕ.**

- ***Гидроксикарбамид***

Гидроксимочевина. Является антиметаболитом и ингибирует ферменты синтеза ДНК.

- ***Аспарагиназа, Пегаспаргаза***

Способствуют гидролизу аспарагина и таким образом уменьшает его поступление в клетки опухоли. Так как некоторые опухолевые клетки не синтезируют L-аспарагин, при применении препарата недостаток аспарагина нарушает синтез белков опухолевых клеток и замедляет деление этих клеток

- ***Иринотекан***

Является ингибитором топоизомеразы I и продуктом природного происхождения.

- ***Третиноин***

Ретиноид, который активизирует три члена ядерных рецепторов ретиноидной кислоты, которые могут изменять экспрессию генов, последующий синтез белка и эпителиальный рост и дифференцировку клеток.

The background of the slide features a microscopic view of cells. Large, semi-transparent blue cells are scattered across the frame, with several smaller, more detailed purple-colored nuclei visible within or near them. The overall aesthetic is clean and scientific.

**АЛГОРИТМЫ РБ  
ХИМИОТЕРАПИИ  
НЕКОТОРЫХ ОПУХОЛЕВЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

# ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

Схема АВVD

**ДОКСОРУБИЦИН** 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й и 15-й дни;

**БЛЕОМИЦИН** 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 10 мин в 1-й и 15-й дни;

**ВИНБЛАСТИН** 6 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 1-й и 15-й дни;

**ДАКАРБАЗИН** 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 15–30 мин в 1-й и 15-й дни.

- Проводится 2-3 курса с перерывом в 2 недели.
- Совмещается с лучевой терапией.
  - Эффективна в I-II стадии заболевания.

# ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ

## Схема **BEACOPP**-based

**ЦИКЛОФОСФАМИД** 650 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;  
**ДОКСОРУБИЦИН** 25 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20–30 мин в 1-й день;  
**ЭТОПОЗИД** 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день;  
**ПРОКАРБАЗИН** 100 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–7-й день;  
**ПРЕДНИЗОЛОН** 40 мг/м<sup>2</sup> внутрь в 1–14-й день;  
**ВИНКРИСТИН** 1,4 мг/м<sup>2</sup> внутривенно струйно в 8-й день (максимально 2 мг);  
**БЛЕОМИЦИН** 10 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 8-й день.

- Проводится после 2 курсов **ABVD** 2 курса с перерывом 7 дней.
- Совмещается со схемой **ABVD** и лучевой терапией.
- Эффективна в I,IIa,IIb стадии заболевания.

# ХОРИОНКАРЦИНОМА

**ЦИСПЛАТИН** 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1–5-й день;

**ЭТОПОЗИД** 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная инфузия в течение 30–60 мин в 1–5-й день;

**БЛЕОМИЦИН** 30 мг внутривенно в течение 10–15 мин во 2-й, 9-й и 16-й дни.

- Проводится 2 курса с началом на 22 день.
- Это схема **ВЕР**, может применяться также схема **ЕР, VIP, TIP**.

## РАК ШЕЙКИ МАТКИ

**ЦИСПЛАТИН** 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;  
**ФЛУОРОУРАЦИЛ** 4 г/м<sup>2</sup>  
внутривенно в виде непрерывной  
инфузии в течение 96 часов.

**ЦИСПЛАТИН** 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;  
**ГЕМЦИТАБИН** 800–1000 мг/м<sup>2</sup> в 1-й  
и 8-й дни.

**ПАКЛИТАКСЕЛ** 175 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;  
**ЦИСПЛАТИН** 50-75 мг/м<sup>2</sup> в 2-й день.

**ЦИСПЛАТИН** 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день;  
**ВИНОРЕЛЬБИН** 25 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й  
дни.

- Все схемы проводятся в несколько курсов.
- Обязательно сочетается с лучевой терапией, на некоторых стадиях – с хирургической операцией.

# ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА

Полный эффект

Частичный эффект

Стабилизация

Прогрессирование



# ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА. Субъективно

## Индекс Карновского (%) / Шкала ECOG-WHO (баллы)

Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лёжа	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умиравший	10		



# ОСЛОЖНЕНИЯ. Основные мишени для осложнений



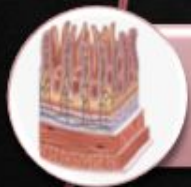
Репродуктивные органы



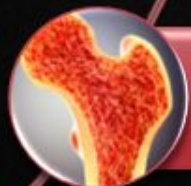
Лимфоидная ткань



Волосяные фолликулы



Эпителий ЖКТ



Костный мозг

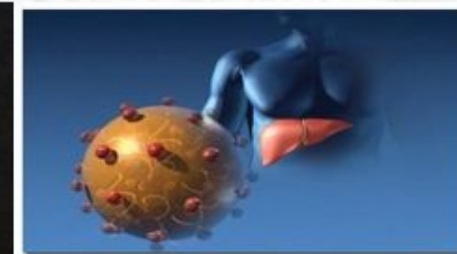
# ОСЛОЖНЕНИЯ. Классификация

## 1. Осложнения токсического характера

1. Местнораздражающие эффекты: дерматиты, флебиты, циститы, серозиты и др.

2. Системные осложнения: миелодепрессия, диспептический синдром (рвота, диарея), алопеция, аменорея.

3. Системные специфические осложнения: невриты, энцефалопатия, гепатит, панкреатит, гломерулонефрит, дистрофия миокарда и др.



## 2. Иммунные осложнения

1. Иммунодепрессия: обострение хронической инфекции, интеркуррентная инфекция, развитие вторичных опухолей.

2. Аллергические реакции: экзема, дерматит, анафилаксия.



# ОСЛОЖНЕНИЯ. Классификация

3.

Осложнения, связанные с непереносимостью определенного цитостатика: лихорадка, отек лица, гортани, одышка, тахикардия, обморочные состояния



4.

Осложнения, обусловленные взаимодействием цитостатика с другими лекарственными веществами: усиление токсичности цитостатика или других лекарств, появление новых побочных эффектов



# ОСЛОЖНЕНИЯ. Классификация

## Непосредственные

- Рвота, тошнота
- Лекарственная лихорадка
- Гипотензия
- Аллергические реакции

## Ближайшие

- Миелодепрессия
- Диспепсия
- Неврологические нарушения
- Поражения мочевыделительной системы
- Поражения легких
- Поражения миокарда
- Иммунодепрессия

## Отсроченные

- Нарушения функции печени
- Нарушения функции миокарда
- Поражения костного мозга

## Отдаленные

- Тератогенный
- Канцерогенный эффект

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Х Беременность;**
- Х Терминальная стадия заболевания, развитая кахексия;**
- Х Выраженная сердечно-легочная недостаточность;**
- Х Язелье органические патологии печени и почек;**
- Х Декомпенсированный сахарный диабет;**
- Х Выраженная анемия ( $Hb < 60$  г/л), лейкопения ( $< 3$  млн/л), тромбоцитопения ( $< 1$  млн/л);**
- Х Выраженная аллергия.**



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**

**НАДЕЮСЬ, ВАМ ВСЕ  
БЫЛО ПОНЯТНО!**