



ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

*Доцент
Милешина С.Е.*

Противоопухолевые средства – это лекарственные средства, тормозящие пролиферацию или необратимо повреждающие опухолевые клетки

Лечение злокачественных новообразований противоопухолевыми средствами обозначают термином **«химиотерапия»**.

Цели химиотерапии

I. Излечение - длительная, безрецидивная выживаемость.

Пр.: хорионэпителиома матки, лимфома Беркитта, семинома яичка, острый лимфолейкоз у детей, опухоль Вильмса

II. Улучшение качества жизни пациента

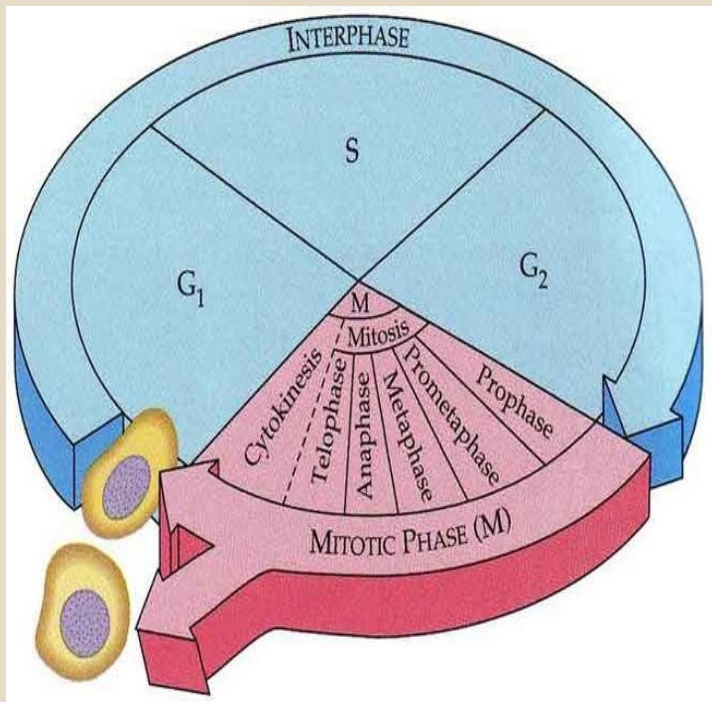
Например, рак яичника и тела матки, рак молочной железы, лимфосаркома, лимфогранулематоз, нейробластома у детей, ретикулосаркома, миеломная болезнь и др.

III. Уменьшение объема хирургического вмешательства, профилактика рецидивирования и метастазирования после хирургического вмешательства и/или лучевой и радиотерапии.

Например, опухоль Вильмса, опухоль Юинга, эмбриональная рабдомиосаркома, рак молочной железы, рак толстой кишки и др.

- Химиотерапия до хирургического вмешательства для попытки сократить рак называется неoadьювантной химиотерапией.
- Химиотерапия после операции и/или облучения называется адьювантной.
- Химиотерапия малыми дозами для поддержания ремиссии известна как поддерживающая химиотерапия.

IV. Паллиативная цель – облегчение симптомов, уменьшение токсичности в IV стадии заболевания



Химиотерапевтические средства	
Циклоспецифичные	Циклонеспецифичные
Влияют только на делящиеся клетки	Влияют на делящиеся и на покоящиеся клетки
Антиметаболиты Блеомицин Алкалоиды	Алкилирующие Антибиотики Препараты платины Препараты нитрозомочевины

Механизмы резистентности опухолевых клеток к химиотерапии

- Снижение проникновения цитостатика внутрь клетки;
- Ускорение элиминации цитостатика из клетки (эффлюкс)[×];
- Усиление внутриклеточной инактивации цитостатика;
- Репарация повреждений;
- Нарушение метаболизма цитостатика с образованием активных производных;
- Активация альтернативных биохимических механизмов, не затрагиваемых действием цитостатика.

Пример:

[×] ген *mdr-1*, кодирует синтез транспортного гликопротеина Р-170 → АТФ-зависимый эффлюкс лекарств (перекрестная устойчивость к алкалоидам Барвинка, антрациклиновым антибиотикам и колхицину)

Преимущества комбинированной химиотерапии

- I. Обеспечивает максимальную гибель клеток в диапазоне переносимой токсичности;
- II. Эффективна против широкого спектра клеточных линий в гетерогенной опухолевой популяции;
- III. Может отсрочить или предотвратить развитие резистентных клеточных линий.

Примеры стандартных схем лечения:

MOPP (эмбихин или мустарген, винкристин или онковин, натулан или прокарбазин, преднизолон) при лимфогранулематозе

R-SHOP(ритуксимаб, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, онковин, преднизолон) при неходжкинской лимфоме.

VAMP (винкристин, метотрексат или аметоптерин, меркаптопурин, преднизолон) при острых лейкозах, злокачественных лимфомах.

Побочные эффекты противоопухолевых средств:

Общие для всех цитостатиков:

- Анемия, тромбоцитопения, лейкопения и вторичный иммунодефицит;
- Поражение кожи и ее придатков: сухость кожи, эксфолиации, раны, алопеция, ломкость ногтей;
- Поражение ЖКТ: гингивиты, стоматиты, гастриты, энтериты, колиты, часто сопровождаются тошнотой и рвотой;
- Угнетение сперматогенеза;
- Мутагенность, тератогенность, канцерогенность

Индивидуальные побочные эффекты некоторых препаратов:

- Кардиотоксичность (доксорубицин, адриамицин);
- Пневмонит, фиброз легких (блеомицин, производные нитрозомочевины);
- Полиневриты (винбластин и винкристин);
- Гепатотоксичность (метотрексат);
- Нефротоксичность (препараты платины) и др.

Противопоказания к химиотерапии

- Беременность и лактация;
- Выраженная сердечно-легочная недостаточность;
- Тяжелые поражения печени и почек;
- Декомпенсированный сахарный диабет;
- Выраженная анемия (гемоглобин менее 60 г/л), лейкопения (менее 3 млн. в литре), тромбоцитопения (менее 1 млн. в литре);
- Аллергия

Классификация противоопухолевых средств

1. Алкилирующие соединения
2. Антиметаболиты
3. Синтетические соединения разных групп
4. Препараты растительного происхождения
5. Антибиотики с противоопухолевой активностью
6. Ферментные препараты
7. Гормоны и их антагонисты
8. Таргетные препараты: моноклональные антитела и ингибиторы протеинкиназ
9. Цитокины
10. Бисфосфонаты

Алкилирующие средства

```
graph TD; A[Алкилирующие средства] --> B[Производные хлорэтиламина]; A --> C[Производные этиленimina]; A --> D[Производные сульфоновых кислот]; A --> E[Производные нитрозомочевины]; A --> F[Триазины]; A --> G[Комплексные соединения платины]; B --> B1[Допан, Сарколизин, Хлорбутин, Циклофосфамид, Эмбихин]; C --> C1[Тиодипин, Тиофосфамид (тиотена, тиотеф, имифос)]; D --> D1[Бусульфан (миелосан)]; E --> E1[Нитрозомочевина, Кармустин, Ломустин, Нимустин]; F --> F1[Дакарбазин, Прокарбазин, Темозоламид]; G --> G1[Карбоплатин, Оксалиплатин, Цисплатин];
```

Производные хлорэтиламина

Допан,
Сарколизин,
Хлорбутин,
Циклофосфамид,
Эмбихин

Производные этиленimina

Тиодипин,
Тиофосфамид (тиотена,
тиотеф, имифос)

Производные сульфоновых кислот

Бусульфан (миелосан)

Производные нитрозомочевины

Нитрозомочевина,
Кармустин,
Ломустин,
Нимустин

Триазины

Дакарбазин,
Прокарбазин,
Темозоламид

Комплексные соединения платины

Карбоплатин,
Оксалиплатин,
Цисплатин

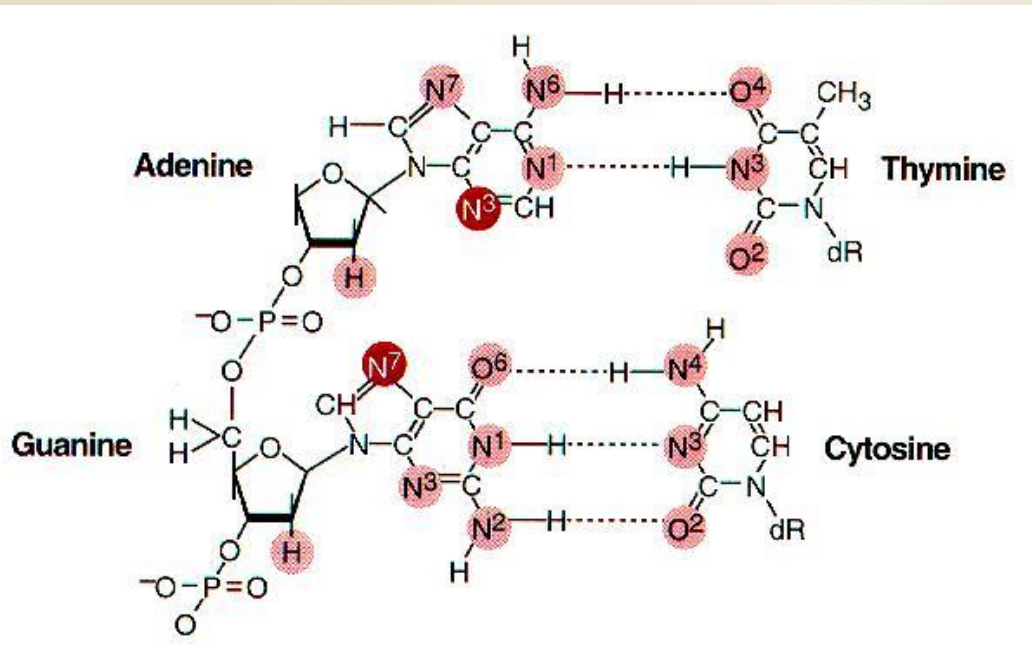
Алкилирующие средства

Механизм антипролиферативного действия алкилирующих соединений

Содержат алкилирующие группы, которые могут связываться с нуклеиновыми кислотами и белками.

Обычно имеют две алкильные группы, которые вызывают поперечные сшивки в молекулах ДНК и нарушают репликацию.

Алкилирование РНК приводит к нарушению белкового синтеза.



Циклофосфамид

Метаболизм **циклофосфана** происходит в печени с образованием альдофосфамида.

В нормальных тканях он подвергается ферментативному окислению с образованием неактивных метаболитов.

В опухолевых клетках уровень ферментов снижен, и там альдофосфамид проявляет токсичность.

Показания:

- Лимфопролиферативные заболевания
- Нейробластома
- Опухоль Юинга
- Рак легкого
- Рак яичников

Показания для некоторых алкилирующих средств

(информационный слайд)

Препараты одной группы могут иметь различные показания

Тиофосфамид (тиотена, тиотеф, имифос):

- рак молочной железы, яичников, легкого, мочевого пузыря;
- мезотелиома плевры;
- злокачественные заболевания мозговых оболочек;
- лимфопролиферативные заболевания

Бусульфан:

- опухоли кроветворных органов
- подготовка к трансплантации костного мозга

Кармустин:

- опухоли мозга - в составе комбинированной терапии у больных с рецидивом заболевания

Карбоплатин:

- рак органов репродуктивной системы
- рак легкого
- злокачественные новообразования головы и шеи
- саркома мягких тканей
- меланома

Антиметаболиты

Антиметаболиты

Антагонисты фолиевой
кислоты

Метотрексат
Пеметрексед

Аналоги пурина

Меркаптопурин,
Флударабин

Аналоги пиримидина

Фторурацил,
Фторафур,
Капецитабин,
Гемцитабин,
Цитарабин

Ингибиторы
тимидилатсинтетазы

Ралтитрексид

Ингибиторы
рибонуклеозидредуктазы

Гидроксимочевина

Механизм действия метотрексата

Метотрексат – является аналогом фолиевой кислоты. Блокирует фермент дигидрофолатредуктазу и препятствует превращению дигидрофолатов в тетрагидрофолат (необходим для синтеза пуринов и тимидилата) → нарушение синтеза ДНК, РНК и белка.

Показания:

- хорионкарцинома
- острый лимфоблейкоз
- рак молочной железы
- опухоли головы и шеи
- рак легких, мочевого пузыря, желудка
- остеосаркома
- ревматоидный артрит
- псориаз

Пеметрексед

Также является аналогом фолиевой кислоты.

Ингибирует несколько ферментов фолатного пути: дигидрофолатредуктазу, тимидилатсинтазу (TS) и глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT).

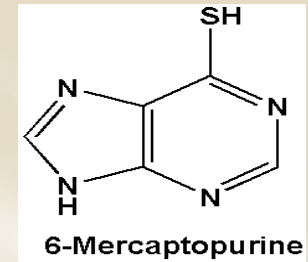
Поступая в клетку, быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы, которые задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT.

Полиглутаминирование более характерно для опухолевых клеток, чем для нормальных. У полиглутаминированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие этого **увеличивается действие препарата** в опухолевых клетках.

Показания:

- местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого;
- злокачественная мезотелиома плевры

Механизм действия *меркаптопурина*



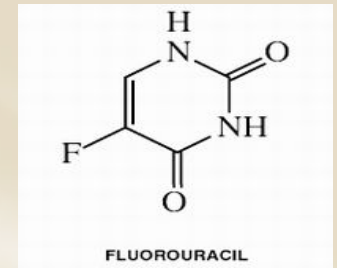
Меркаптопурин – аналог пурина.

Меркаптопурин → меркаптопурин-рибозофосфат → ↓ образование пуринового кольца и аденозинмонофосфата + преобразуясь в меркаптогуанин, включается в РНК и ДНК → синтез нефункциональных РНК и ДНК. Также ↓ ангиогенез.

Показания:

- острый лимфобластный лейкоз
- острый и хронический миелолейкоз
- хорионэпителиома матки.

Механизм действия *фторурацила* и *капецитабина*



Фторурацил – аналог пиримидина. Его активные метаболиты ингибируют тимидилатсинтетазу и вызывают дефицит тимидина, а также включаются в синтез РНК и нарушают синтез белка.

Показания:

- медленно растущие солидные опухоли (толстой кишки, молочной железы, яичников, поджелудочной железы, желудка).
- базальноклеточная карцинома (местно).

Капецитабин

Капецитабин → 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму.

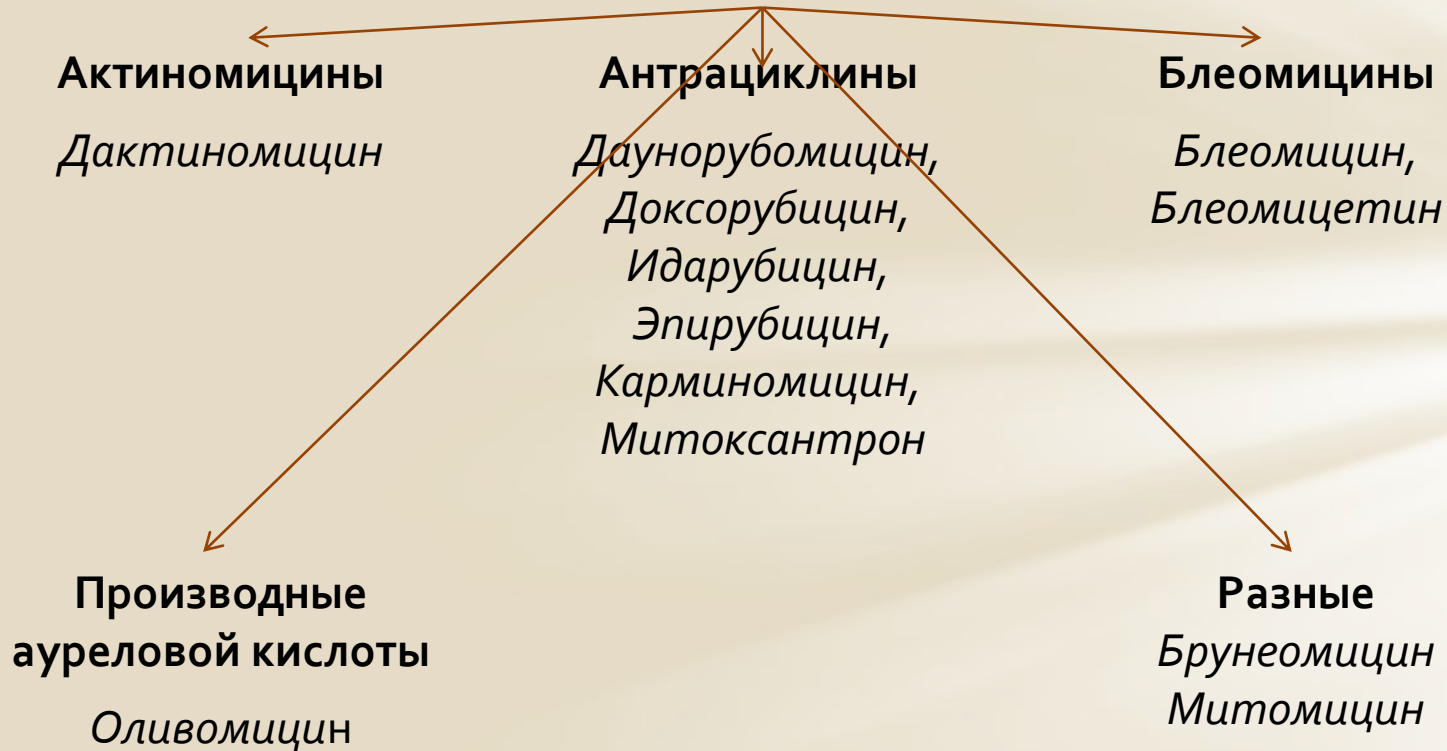
Образование 5-ФУ из капецитабина происходит в ткани опухоли (под действием опухолевого ангиогенного фактора тимидинфосфорилазы), что сводит к **минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани.**

Показания:

- рак молочной железы с метастазами
- рак толстой кишки с метастазами

**Антибиотики с
противоопухолевой
активностью**

Противоопухолевые антибиотики

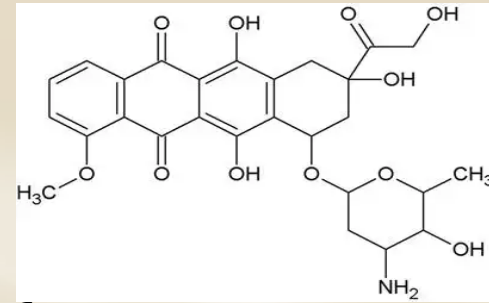


Механизм антипролиферативного действия антибиотиков

1. Встраиваются (интеркалируют) в ДНК → ↓ транскрипция и репликация + образуются разрывы цепей ДНК;
2. Угнетают топоизомеразы I и II;
3. Образуют свободные радикалы → окисляют азотистые основания ДНК и нарушают целостность ЦПМ (антрациклины, блеомицин);
4. Вызывают апоптоз клеток путем активации белка p53 и каспаз (антрациклины)

Это **циклонеспецифичные** препараты. Исключением является блеомицин.

Антрациклиновые антибиотики



Антрациклины и их производные относятся к наиболее мощным противоопухолевым препаратам.

Природные: *даунорубицин, доксорубицин, карминомицин,*

Синтетические: *идарубицин, эпирубицин, митоксантрон.*

Показания для доксорубицина:

- Саркомы
- рак молочной железы, легкого, щитовидной железы, мочевых путей и половых органов
- лимфопролиферативные заболевания

Побочные эффекты - как у всех цитостатиков + **некроз** при попадании под кожу + **кардиотоксичность** (особенно даунорубицин и доксорубицин) вследствие перекисного окисления липидов.

Снижение кардиотоксичности достигается инкапсулированием доксорубицина в липосомы, а также добавление к терапии антиоксидантов (токоферол, β -каротин, коэнзим Q).

Менее кардиотоксичны синтетические антрациклины.

Противоопухолевые препараты растительного происхождения

Препараты растительного происхождения

Ингибиторы митоза

Винкаалкалоиды:

Винбластин

Винкристин

Таксаны:

Паклитаксел,

Доцетаксел

Ингибиторы топоизомераз ДНК

топоизомеразы I:

Топотекан,

Иринотекан

топоизомеразы II:

Этопозид,

Тенипозид

Ингибиторы митоза (метафазные яды)

Алкалоиды барвинка розового
(винкаалколоиды):

винбластин, винкристин

- Связываются с тубулином → деполимеризация микротрубочек → остановка деления клеток и их гибель
- быстро поглощаются лейкоцитами и тромбоцитами
- относительно не токсичны, но могут вызывать нервномышечные повреждения.

Показания:

- лимфопролиферативные заболевания,
- опухоли тестикул,
- хорионэпителиома,
- рак мочевых путей,
- рак легкого

Алкалоиды тисового дерева (таксаны):

паклитаксел, доцетаксел

Активны в G₂/M-фазе митоза.

Связываются с тубулином → ↑ полимеризация микротрубочек → остановка деления клеток и их гибель.

Показания:

- рак яичников,
- рак молочной железы,
- немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи,
- рак мочевого пузыря,
- рак пищевода,
- лейкоз,
- саркома Капоши у больных СПИДом.

Ингибиторы топоизомераз ДНК

Ингибиторы топоизомеразы I:

топотекан, иринотекан

Полусинтетич. производные камптотецина (алкалоид Камптотеки).

Связываются с комплексом топоизомеразы-ДНК → препятствуют респирализации (в S-фазу клеточного цикла).

Показания для *топотекана*:

- рак яичника,
- рак легкого,
- миелодиспластический синдром,
- хронический миеломоноцитарный лейкоз

Показания для *иринотекана*:

Местно-распространенный или метастатический рак толстой или прямой кишки (в комбинации с фторурацилом и кальция фолинатом).

Ингибиторы топоизомеразы II: *этопозид, тенипозид*

Полусинтетич. производные подофиллотоксина (алкалоид Подофилла щитовидного).

↓ активность топоизомеразы II → нарушают репликацию ДНК → задерживают пролиферацию клеток + ↓ транспорт нуклеотидов, вызывают разрывы нитей ДНК, препятствуют синтезу и восстановлению ДНК (в позднюю S и G₂ фазы).

Показания для *этопозид*:

- герминогенные опухоли яичка и яичников,
- рак легкого, желудка, мочевого пузыря, коры надпочечников,
- острый лейкоз, неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз,
- саркома Юинга, Капоши
- хорионэпителиома,
- нейробластома.

Противоопухолевые ферменты

Противоопухолевые ферменты

Аспарагиназа — фермент, катализирующий расщепление аспарагина, необходимого для жизнедеятельности клетки.

Аспарагиназа снижает уровень аспарагина в лейкемических опухолевых клетках, которые, в отличие от нормальных клеток, не способны синтезировать собственный аспарагин → нарушается синтез белка, ДНК и РНК (в постмитотической G_1 -фазе).

Показания:

- опухоли кроветворения (в комплексной терапии)

Побочные эффекты:

- кровотечения,
- нефро-, гепатотоксичность,
- гипергликемия,
- панкреонекроз

**Гормональные препараты, их
синтетические аналоги и
антагонисты**

Гормоны и их антагонисты



Препараты, влияющие на репродуктивные органы

Механизм действия: гуморальная регуляция функции клеток, стимуляция дифференцировки и торможение деления клеток.

	Показания
Андрогены	Рак молочной железы; Миома матки; Эндометриоз
Антиэстрогены	Рак молочной железы; Рак эндометрия; Эстрогензависимые опухоли
Гестагены	Рак молочной железы; Рак тела матки
Эстрогены	Рак предстательной железы
Антиандрогены	Рак предстательной железы
Аналоги гонадолиберина	Рак предстательной и молочной железы (фармакологическая кастрация)

Таргетные препараты

1. Моноклональные антитела (мАТ)

I. Неконъюгированные мАТ

1) **Ритуксимаб (Ритуксан, Мабтера)** - первое мАТ, одобренное для применения в онкологии.

Это химерное мАТ, имеющее вариабельный мышиный и константный человеческий регион. Специфически связывается с CD20 на В-лимфоцитах → запуск антителозависимой клеточно-опосредуемой цитотоксичности (АЗКЦ) → лизис В-клеток.

Показания:

- В-клеточные неходжкинские лимфомы,
- В-клеточные крупноклеточные лимфомы,
- ревматоидный артрит (некоторые варианты)

2) **Алемтузумаб (Мабкэмпас, Кэмпас)** — гуманизированное мАТ к CD52.

Антиген CD52 экспрессируется на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, тимоцитов и макрофагов с очень высокой плотностью (около 5%). Запускает АЗКЦ и комплемент-зависимую цитотоксичность.

Показания:

Хронический лимфолейкоз

I. Неконъюгированные мАТ

3) *Трастузумаб (Герцептин)*

Механизм: мАТ селективно взаимодействуют с белком-рецептором-2 (HER₂) к EGF на злокачественных клетках и тормозят их пролиферацию. Клеточно-опосредованная цитотоксичность в большей степени проявляется по отношению к опухолевым клеткам, гиперэкспрессирующим HER₂.

Показания:

рак молочной железы (в комбинации с паклитакселом)

4) *Бевацизумаб (Авастин)*

Механизм: мАТ избирательно связываются и нейтрализуют эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) → ↓ васкуляризации и угнетение роста опухоли.

Показания:

Метастатический рак: коло-ректальный, почечно-клеточный, легкого, молочной железы, глиобластома IV степени

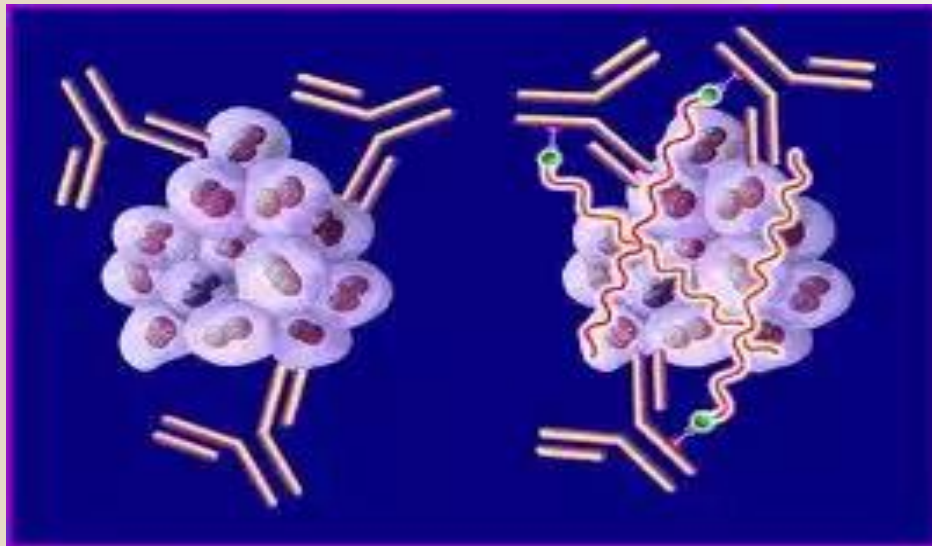
II. Конъюгированные мАТ

мАТ применяются для доставки цитотоксических веществ непосредственно к опухолевым клеткам.

Конъюгированные мАТ подразделяют на следующие группы:

- с радиоактивными частицами (радиоиммунотерапия);
- с цитостатиками;
- с токсинами (или иммунотоксинами).

В настоящее время для терапии опухолей в мире зарегистрировано только два мАТ, соединенных с радиоактивными частицами.



мАТ, комбинированные с радиоактивными изотопами

Ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) — мАТ к CD20, соединенные с ^{90}Y .

^{90}Y выделяет β -излучение, глубина его проникновения 5 мм → он безопасен для окружающих, лечение можно проводить в амбулаторных условиях, его воздействие направлено преимущественно на опухолевые клетки.

Зевалин неспецифически связывается с В-лимфоцитами, поэтому предварительно вводят **Ритуксимаб** для блокирования нормальных В-клеток → Зевалин специфично связывается с клетками лимфомы, что ↑ доставку препарата к опухоли и ↓ распространению радиоактивности по организму.

Показания:

- В-клеточная CD20 + неходжкинская лимфома у взрослых пациентов;
- фолликулярная лимфома.

Тозитумомаб (Бексар) — мАТ к CD20, соединенные с ^{131}I . (в России не зарегистрирован)

Показания:

- рецидив фолликулярной лимфомы

Режим применения Бексара включает два этапа: дозиметрический и собственно терапевтический. ^{131}I распадается, высвобождая β - и γ -излучение с периодом полураспада 8 дней. На время лечения требуется изоляция больного и особые условия его пребывания в больнице, так как радиоактивный изотоп ^{131}I выводится с мочой.

2. Ингибиторы протеинтирозинкиназ

Иматиниб (Гливек)

Неселективно ингибирует:

- мутантную протеинтирозинкиназу Bcr-Abl (ее ген находится на филадельфийской хромосоме Ph),
- мутантный тирозинкиназный рецептор c-Kit (CD117, рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток)
- тирозинкиназный рецептор фактора роста тромбоцитов.

Таким образом, иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, вызывает их апоптоз.

Показания:

- хронический миелоидный и острый лимфобластный лейкоз (в моно- и комбинированной терапии),
- системный мастоцитоз,
- гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз,
- злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли,
- взрывающаяся дерматофибросаркома.

Дазатиниб (Спрайсел) применяют при резистентности к иматинибу.

Лапатиниб (Тайверб)- это первый двойной обратимый селективный ингибитор тирозинкиназы ErbB2 (ErbB1) и HER2+/neu (ErbB2+), и рецептора эпидермального фактора роста I типа.

Показания:

- распространенный и метастатический рак молочной железы.

Ибрутиниб (Имбрувика) - ингибитор тирозинкиназы Брутона, связанной с сигнальной активностью В-клеточных и цитокиновых рецепторов → ↓ миграцию, пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток.

Показания:

- Мантийноклеточная лимфома,
- хронический лимфоцитарный лейкоз.

На сегодняшний день в России зарегистрировано 24 МНН ингибиторов протеинтирозинкиназ

Цитокины, используемые в онкологии

Интерфероны

Рекомбинантный интерферон альфа

Оказывает антипролиферативное действие как в отношении культуры клеток человека и животных, так и в отношении ксенотрансплантатов опухолей человека в животных, обладает иммуномодулирующей активностью.

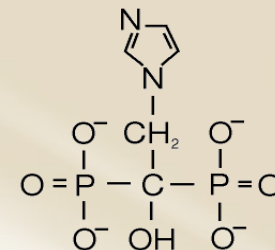
Препараты разных производителей могут быть зарегистрированы по разным показаниям.

Показания (суммарно):

- Хронический миелолейкоз : моно- или комбинированная терапия (+цитарабин) взрослых пациентов при наличии филадельфийской хромосомы (Ph+) или транслокации bcr/abl.
- Множественная миелома (поддерживающая терапия взрослых пациентов).
- Фолликулярная (неходжкинская) лимфома в сочетании с адекватной индукционной химиотерапией у взрослых пациентов.
- Метастатический рак почки
- Карциноидные опухоли у взрослых больных
- Злокачественная меланома (адьювантная терапия взрослых больных).
- *Папилломатоз гортани (взрослые и детей от 1 года)*
- *Волосатоклеточный лейкоз*

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты



Бисфосфонаты – синтетические аналоги природных пирофосфатов.

Молекулы бисфосфонатов связываются с кальцием и накапливаются в высокой концентрации только в костях.

В онкологии используются: *Памидроновая кислота, Клодроновая кислота, Золедроновая кислота*

Механизм действия:

- ингибируют активность остеокластов;
- индуцируют апоптоз остеокластов;
- изменяют сигнализацию между остеокластами и остеобластами;
- формируют химический барьер между костью и остеокластом.

Показания:

- Множественная миелома;
- Метастазы в кости солидных опухолей (с целью купирования болевого синдрома и профилактики вторичных переломов);
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью

Спасибо за внимание !