

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Методические рекомендации**

**«ОНКОЛОГИЯ» В КЛИНИЧЕСКОЙ ОРДИНАТУРЕ**

**Раздел 4. Основные принципы лечения злокачественных новообразований**

Владикавказ 2017г.

УДК:

ББК

Печатается по решению Центрального методического совета ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская медицинская академия» министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №... от .. 201 г.

Рецензенты:

- 1.
- 2.

**Преподавание разделов дисциплины «онкология» в клинической ординатуре:** методические рекомендации для преподавателей доцент С.М. Козырева – Владикавказ: СОГМА, 2016. - 92с. зав. кафедрой, д.м.н. доцент Хасигов А.В., ст. лаборант Саутиева М.Г.

Методические рекомендации предназначены в помощь преподавателям медицинских Вузов в организации учебного процесса на кафедрах онкологии последипломного медицинского образования. Рекомендации составлены в соответствии с рабочей программой дисциплины «Онкология» основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования для обучающихся в ординатуре по специальности «Онкология». В рекомендациях предусмотрены теоретические и практические формы организации обучения клинических ординаторов, последовательность проведения занятий для систематизации знаний по клиническому течению, диагностике, лечению, профилактике злокачественных новообразований.

**СОГМА, 2016г.**

**Составители:**

**к.м.н. доцент Козырева С.М.  
зав. кафедрой, д.м.н. доцент Хасигов А.В.  
ст. лаборант Саутиева М.Г.**

#### **ТЕМА 4. "ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ"**

1. Продолжительность: 4 академических часов (1 академический час - 45 мин).
2. Место проведения: онкологический диспансер.

### 3. Цель занятия:

- Осмыслить лекционный материал, детально обсудить возможности использования хирургического, лучевого, лекарственного, комбинированного и комплексного методов в лечении злокачественных новообразований. Изучить методики лечения онкологических больных, направленные на радикальную ликвидацию первичного очага опухоли и регионарных метастазов, профилактику развития отдаленных метастазов, восстановление нарушенного гомеостаза; составить план лечения больного злокачественным новообразованием той или иной локализации.
- Обучить ординаторов основным принципам лечения злокачественных опухолей, выбору методов лечения на этапах медицинской помощи, диспансеризации и проведению профилактических мероприятий.

Для этого необходимо:

3.1. Систематизировать знания об основных принципах лечения злокачественных новообразований, о методах, используемых в лечении.

3.2. Изучить принципы хирургического, комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований.

3.3. Обучить ординаторов проведению обследования и составлению плана лечения больных злокачественными опухолями разных локализаций.

3.4. Воспитательное значение темы: разбираемый материал служит развитию у ординаторов клинических навыков составления плана лечения больных злокачественными опухолями разных локализаций на основе использования принципов хирургического, комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований.

3.5. Истоки темы: исходные знания ординаторы приобрели на кафедрах: нормальной и патологической анатомии, патологической физиологии, гистологии и цитологии, хирургии, терапии.

3.6. Выход темы: знания и навыки, приобретенные на занятиях, необходимы для освоения принципов лечения злокачественных разных локализаций.

**Мотивация темы занятия.** Специфичность лечения злокачественных новообразований. Необходимость овладения методикой правильного составления плана лечения больного злокачественным новообразованием с учетом степени распространения злокачественного процесса на основе международной классификации злокачественных новообразований (TNM-классификация).

### План занятия.

1. Контрольные тестовые задания.

2. Устно-речевой опрос по теоретическому материалу (Принципы хирургического, комбинированного и комплексного лечения

злокачественных новообразований. Принципы и методы лучевой терапии злокачественных опухолей. Принципы лекарственной терапии онкологических заболеваний. Паллиативная помощь.).

**Контрольные вопросы:**

- Перечислите основные методы лечения в онкологии
- Дайте определение комбинированного и комплексного лечения в онкологии
- Перечислите задачи неоадьювантного и адьювантного лечения в онкологии
- Какие виды операций выполняются у онкологических больных?
- Назовите принципы радикализма в онкологии
- В чем заключается принцип абластики и антиблаستيки?
- Назовите основные принципы лучевой терапии
- Что означает радиосенсибилизация опухоли?
- Перечислите виды ионизирующих излучений
- Назовите основные цели лекарственной терапии онкологических больных
- В чем состоит отличие адьювантной и неоадьювантной химиотерапии?
- В чем заключается отличие системной, регионарной и локальной химиотерапии?
- При каких опухолях применяются антиэстрогены?
- Какие воздействия на опухолевый процесс предполагает пассивная иммунотерапия?
- Чем отличается специфическая и неспецифическая иммунотерапия онкологических больных?
- Что такое паллиативная помощь?
- Разница между комбинированным и комплексным лечением,
- Кто вырабатывает план лечения,
- Как оформляются отказы от лечения,
- При каких локализациях рака проводится комбинированное лечение,
- При каких локализациях рака проводится микродозная химиотерапия,
- Что такое "таргентная терапия".

**3. Заслушивание и обсуждение рефератов:**

- Хирургический метод в лечении онкологических больных. Понятие абластики и антиблаستيки, операбельности и резектабельности. Радикальные, паллиативные, циторедуктивные, симптоматические операции.
- Лучевой метод в лечении больных злокачественными новообразованиями. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения, как компонент комбинированного или комплексного лечения.
- Радиочувствительность опухолевых и нормальных клеток. Радиомодифицирующие агенты. Виды ионизирующих излучений.
- Лекарственная терапия злокачественных новообразований. Химиотерапия. Гормонотерапия. Иммунотерапия.

#### 4. Практическая работа ординаторов:

4.1. Составление плана лечения больного злокачественным новообразованием той или иной локализации (16 нозологических форм).

Обучение методике правильного составления плана лечения больного злокачественным новообразованием с учетом степени распространения злокачественного процесса на основе международной классификации злокачественных новообразований (TNM-классификация).

Освоение методики правильного составления плана лечения больного злокачественным новообразованием с учетом степени распространения злокачественного процесса на основе международной классификации злокачественных новообразований (TNM-классификация).

#### 4.2. Решение ситуационных задач.

## ЧЕТЫРЕ ОСНОВНЫХ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ

- Хирургический способ
- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Иммуноterapia

Основными методами специального лечения в онкологии являются: хирургический, лучевой, химиотерапевтический. Эти методы могут быть использованы как отдельно, так и в различных комбинациях. Выбор метода и его эффективность зависит от локализации опухоли, гистологической структуры, стадии, общего состояния больного. Во всех случаях обязательна морфологическая верификация новообразования, на основании которой можно обеспечить адекватное лечение. В онкологии выделяют комбинированный и комплексный методы. Комбинированный метод лечения – это применение операции с лучевой терапией в любой последовательности. Комплексным будет такой метод, когда операция либо лучевая терапия дополняются химиотерапией. Кроме трех основных методов, используются дополнительные, которые повышают эффективность основных, либо способствуют уменьшению отрицательных последствий на организм. Это иммуноterapia, гормонотерапия, локальная гипертермия и т.д. Большую роль в лечении онкологических больных играет симптоматическая терапия, которая заключается в проведении дезинтоксикации, адекватного обезболивания и лечения нарушений, возникающих вследствие развития опухоли

Операции характеризуются асептикой, абластикой, антибластикой, футлярностью, зональностью. Операции могут выполняться с помощью скальпеля, лазера, ультразвука, криодеструкции и могут быть: реконструктивно – восстановительные;• микрохирургические;• пластические;• эндоскопические, в том числе лапароскопические;• сберегательные.• Радикальной является операция, при которой опухоль удаляется в пределах здоровых тканей единым боком с окружающей клетчаткой и региональными лимфоузлами. Паллиативной операцией считается удаление первичной опухоли с оставлением неоперабельных метастазов. При таких операциях устраняется, например, непроходимость, кровотечение и создаются предпосылки для возможного лучевого и лекарственного лечения. К симптоматическим операциям относят такие, при которых устраняют какой-то ведущий патологический синдром, угрожающий жизни. Примером может служить операция наложения гастростомы при неоперабельном раке пищевода. Пробные - это оперативные вмешательства, когда был выполнен оперативный доступ, но опухоль технически убрать не удалось. Циторедуктивные операции выполняют для удаления основной, иногда значительных размеров, массы опухоли. Это делается, во-первых, в связи с невозможностью радикального удаления всего первичного очага, во-вторых, чтобы создать условия для более эффективного воздействия химиопрепаратов. Особенно часто подобные операции выполняются при раке яичников и его рецидивах, которые чувствительны к химиотерапии и чувствительность тем выше, чем меньше масса опухоли. Радикальные операции к настоящему времени хорошо разработаны применительно к каждой локализации и стандартизированы. Стандартной операцией, например, для рака правой половины ободочной кишки, является правосторонняя гемиколэктомия. Радикальная операция может быть комбинированной, если наряду с удалением первичного очага, удаляется или резецируется соседний орган, пораженный метастазами. Например, гастрэктомия по поводу рака желудка с резекцией печени по поводу метастазов. Радикальную операцию считают расширенной, если расширяется общепринятый объем лимфаденэктомии. К примеру, общепринятыми для рака желудка является удаление малого и большого сальников и заложенных в них региональных лимфоузлов. Если при этой операции удаляют лимфоузлы парааортальные, вдоль печеночной артерии, в гепатодуоденальной связке - то такое оперативное вмешательство будет считаться расширенным. Асептика является обязательным условием успешных исходов всех операций, не только онкологических. Абластика - это способ оперирования, специфический для хирургии злокачественных новообразований, при нем удаляют все

опухолевые (бластные) элементы. Н.Н. Петров писал: «Рак целиком заключается в раковых клетках; удалить или сжечь их без остатка - значит вылечить больного; оставить на месте и рассеять по ране хотя бы минимальное количество живых раковых клеток - значит сделать плохую работу и зачастую принести больному вред вместо пользы».

Принцип абластики реализуется комплексом мероприятий, направленных 26 на предотвращение попадания в операционную рану опухолевых клеток и гематогенной диссеминации. Необходимо придерживаться бережной тактики хирургических манипуляций, не раздавливать и не кусковать опухоль, а осторожно удалять ее единым блоком. Соблюдению абластики способствуют обкладывание операционной раны стерильными салфетками с заменой их на определенных этапах вмешательства вместе с частой сменой перчаток и инструментов, выполнение тщательного гемостаза и др.

Антибластика - это комплекс мероприятий, направленных на уничтожение и удаление опухолевых клеток, которые могли попасть в операционную рану. С этой целью используют обработку последней растворами антисептиков, например спиртом 70% концентрации, 3% раствором перекиси водорода. Максимально обеспечить абластику и радикализм операции помогает оперирование в пределах анатомических фасциально-жировых футляров, как анатомических барьеров, ограничивающих распространение опухоли. Понятие «зональности» хирургического вмешательства представляет собой методику оперирования, при которой учтены особенности распространения первичного очага (Т) и предполагаемых или выявленных метастазов опухоли в регионарные лимфатические узлы (N). В онкологии различают понятия операбельности и резектабельности. Операбельным является пациент, у которого опухоль является технически резектабельной, что зависит от стадии процесса, и функциональное состояние конкретного больного позволяет ее удалить. При нерезектабельных опухолях в связи с большой распространенностью нет технических возможностей для их удаления.

Современные онкологические операции могут выполняться с помощью ультразвука, скальпеля, лазера, криодеструкции. Бурное развитие анестезиологии, реаниматологии, медицинской техники, антибактериальной терапии, трансфузиологии, а также успех в таких разделах как микрохирургия, эндохирургия, эндопротезирование привело в последние годы к появлению качественно более совершенных методов хирургического лечения онкологических больных. На смену калечащим ампутациям и экзартикуляциям пришли сберегательные операции: реконструктивно-восстановительные, микрохирургические, пластические, эндоскопические. Новые технологии помогают улучшить качество жизни, создают условия для скорейшей и более полной реабилитации онкологических больных.

Лучевая терапия. Лучевая терапия в настоящее время является одним из основных и результативных методов лечения злокачественных новообразований и используется в комбинации с другими методами или самостоятельно. Сегодня наблюдается стойкая тенденция к улучшению результатов лечения онкологических больных. В Европе в настоящее время живут более 10 млн. человек перенесших это заболевание, 50% из которых получили лучевое лечение. Имеется тенденция к более широкому применению лучевой терапии при различных формах рака, что связано с развитием органосохраняющего лечения. Это позволяет добиться высоких показателей физической и социальной реабилитации пациентов. Современная лучевая терапия - строго научная дисциплина, базирующаяся на фундаментальном физико-техническом обеспечении, радиобиологическом обосновании и достижениях клинической и экспериментальной онкологии. Лучевая терапия может быть эффективна только при соблюдении ряда условий, касающихся не только правильного подведения необходимой дозы излучения к патологическому очагу, но и сведения к минимуму лучевого воздействия на окружающие здоровые органы и ткани, правильного выбора вида и энергии ионизирующего излучения, наиболее рационального подбора методики облучения. Учет всех факторов, влияющих на успешное проведение курса лучевой терапии, является чрезвычайно сложной задачей, решаемой в сотрудничестве специалистов врачей-радиологов, медицинских физиков, математиков, биологов,

инженеров. При лучевой терапии в качестве противоопухолевого средства используют различные виды ионизирующих излучений, при воздействии излучения на биологические объекты происходит ионизация и возникает цепь радиационно-химических реакций. При этом одну из основных ролей играет радиолиз воды. Цепная реакция завершается выходом свободных радикалов, одинаково токсичных для опухолевых и нормальных клеток. Лучевая терапия основана на способности ионизирующих излучений повреждать жизненно важные структуры клетки, прежде всего ДНК, в результате чего эти клетки теряют способность к делению и погибают. Различают летальные, сублетальные и потенциально летальные виды повреждений. При диапазоне энергий и доз, используемых в клинике, преобладают суб- и потенциально летальные повреждения. Судьба их может быть двоякой- от полного восстановления до суммации и перехода в летальные. Окружающие опухоль нормальные ткани, в первую очередь соединительная, могут обеспечить резорбцию (рассасывание) погибших опухолевых клеток и замещение образовавшегося дефекта рубцом (репарацию). По этой причине при применении лучевой терапии стремятся к избирательному уничтожению опухолевых клеток и сохранению окружающих их нормальных тканей. Под воздействием ионизирующих излучений как в опухоли, так и в нормальных тканях развиваются противоположные процессы- повреждение и восстановление. Успех лучевой терапии возможен лишь тогда, когда в опухоли преобладают процессы повреждения, а в окружающих ее тканях-восстановления. Реакцию любой ткани на воздействие ионизирующих излучений определяют многие факторы, среди которых основными являются способность к репарации (восстановлению суб- и потенциально летальных повреждений), репопуляция, оксигенация и реоксигенация и фаза жизненного цикла клеток в момент их облучения. Биологической основой использования лучевой терапии в онкологии служит терапевтический интервал, т.е. различия в степени повреждения и восстановления опухолевой и нормальной тканей при равных уровнях поглощенных ими доз. Чем больше терапевтический интервал, тем легче добиться разрушения элементов опухоли при сохранении жизнеспособности окружающих тканей. Чувствительность любой злокачественной опухоли к излучению зависит от специфических особенностей составляющих ее клеток и в первую очередь от радиочувствительности ткани, из которой опухоль произошла. Для полного или частичного уничтожения злокачественных опухолей необходима достаточно высокая доза излучения. Доза, при подведении которой можно рассчитывать на тотальное разрушение опухоли, называется канцерицидной. В среднем она достигает 60-80 Гр, хотя в зависимости от радиочувствительности отдельных опухолей колеблется в широких пределах от 30 до 100 Гр. Утверждение о том, что злокачественные опухоли следует делить на радиочувствительные и радиорезистентные, нужно понимать весьма условно. Из-за гетерогенности в одном и том же новообразовании сосуществуют участки, по-разному реагирующие на воздействие ионизирующего излучения. Из-за того, что ряд характеристик опухоли весьма динамичен и способен меняться в процессе курса лучевой терапии, судить об изначальной радиочувствительности каждой конкретной опухоли весьма непросто. Для проведения лучевого лечения с гарантированным осуществлением намеченных планов облучения, необходим целый комплекс аппаратуры.

Важной задачей является выбор энергии излучения и основным фактором этого выбора является глубинная характеристика дозного распределения для фотонов и электронов данной энергии, необходимой при опухолях различной локализации. Для создания оптимальных условий дистанционного облучения должна быть возможность изменения энергии излучений в зависимости от глубины расположения патологического очага и наличия критических нормальных органов, прилегающих к нему. Это может быть обеспечено наличием ускорителей генерирующих тормозное излучение в пределах от 5 до 20 МэВ, гамма-терапевтических аппаратов и рентген-терапевтических установок. Дистанционное облучение может быть статическим и подвижным. Статическое облучение производится через одно или несколько входных полей и называется соответственно однополюсным или многополюсным. Многополюсное позволяет уменьшить дозу в поверхностных тканях. При проведении подвижного облучения источник движется вокруг пациента, оставаясь при этом «наведенным» на патологический очаг. Наиболее распространены три способа подвижного облучения: ротационное (источник перемещается по окружности с центром в мишени и применяется при глубоко расположенных опухолях), секторное (источник перемещается по дуге в пределах выбранного угла), касательное-эксцентрическое (пучок направлен по касательной к телу больного, проходя под его поверхностью на небольшой глубине и применяется при поверхностно расположенных опухолях большой протяженности). При использовании контактных методов облучения радиоактивные источники помещаются в опухоли или в непосредственной близости от нее. Полная реализация энергии излучателей на расстоянии до нескольких мм позволяет создавать высокие дозы облучения в органе-мишени без повреждения окружающих тканей. Существуют и другие виды лучевой терапии: протонная терапия, нейтронная, терапия тяжелыми ионами, терапия отрицательными пионами. С точки зрения противоопухолевого эффекта предпочтительнее однократное использование дозы, эквивалентной канцерцидной, но при этом появляется опасность необратимого повреждения нормальных тканей. Поэтому с целью щажения нормальных тканей общую дозу делят на части-фракционируют и проводят облучение с разными интервалами. При выборе стратегии временного распределения дозы при лучевом лечении следует учитывать хотя бы два основных фактора: биологические параметры, заложенные в ее основу и конкретное временное распределение дозы в облучаемом объеме. Для поиска рациональной схемы облучения используют общие биологические закономерности, имеющие в основе качественные и количественные особенности реакций различных тканей на действие ионизирующей радиации с учетом конкретных клинических ситуаций, которые определяются общим состоянием больного, степенью распространенности и видом злокачественной опухоли.

Основное требование клинической радиологии заключается в создании максимальной дозы в патологическом очаге при минимальном облучении нормальных тканей. Этот принцип можно реализовать путем выбора оптимальных вариантов пространственного распределения энергии излучения (дозиметрическое планирование). Благодаря наличию различных источников излучения, многообразию методов и методик облучения, достаточному набору специальных приспособлений и формирующих пучок излучения устройств- облучить можно объем любой конфигурации. Формируя оптимальное пространственное распределение дозы излучения физическими методами, одновременно используют различные способы радиомодификации, которые обеспечивают избирательную защиту нормальных тканей или усиление степени повреждения злокачественной опухоли, т.е. расширяют терапевтический интервал. Все современные способы радиомодификации основаны на достижениях радиобиологии. Выявленная зависимость степени лучевого повреждения тканей от их кислородного насыщения (т.е. кислородный эффект) легла в основу использования гипербарической оксигенации и электроакцепторных соединений в качестве радиосенсибилизаторов опухоли, а жгутовой и общей газовой гипоксии в качестве протекторов для защиты нормальных тканей. Для радиосенсибилизации используют и некоторые противоопухолевые препараты. К универсальным сенсибилизаторам относят гипертермию, повышающую за счет усиления кровотока степень оксигенации и ингибирующую процессы постлучевого восстановления. С этой же целью применяют гипергликемию. Известны варианты полирадиомодификации. При использовании лучевой терапии как самостоятельного метода в зависимости от конкретной ситуации, которая определяется особенностями злокачественного заболевания и общим состоянием больного, различают радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение. Радикальную лучевую терапию применяют для полного уничтожения опухолевой паренхимы, резорбции опухоли и ее регионарных метастазов в расчете на излечение больного. Радикальная лучевая терапия включает облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования. Применяемые дозы 60- 80 Гр. В задачи паллиативной лучевой терапии входит торможение роста опухоли и сокращение ее объема, за счет чего удается не только продлить жизнь пациентов, но и улучшить их общее состояние (качество жизни). В этих случаях используют дозы 40- 50 Гр. Симптоматическая лучевая терапия может способствовать устранению тяжелых симптомов злокачественного процесса, улучшить качество жизни. Разработаны специальные короткие курсы лучевой терапии для быстрого снятия тяжелых симптомов. Одним из основных условий успеха лучевой терапии является тщательно составленный план облучения, включающий определение объема облучения, локализации мишени, уровня поглощенных доз (в опухоли и нормальных тканях). Планирование лучевой терапии включает клиническую топографию, дозиметрию и последующий контроль за воспроизведением намеченного плана от сеанса к сеансу.

Установлено, что отклонение очаговой дозы от запланированной в сторону ее увеличения на 5 % приводит к клиническим проявлениям реакций нормальных тканей, а также отклонение в сторону уменьшения – к увеличению числа рецидивов. Подобно другим методам лечения, лучевая терапия может сопровождаться реакциями и осложнениями. Главные факторы от которых они зависят- разовая и суммарная дозы, объем облучения, индивидуальные особенности организма, состояние тканей в объеме облучения. В течение всего курса лучевой терапии необходимо систематическое наблюдение за состоянием больного, скоростью и степенью регрессии опухоли, развитием общих и местных реакций и осложнений. При адекватном планировании общие реакции выражены слабо и после завершения лучевой терапии быстро исчезают. Лишь при облучении больших объемов, особенно в области таза, брюшной и грудной полостей и подведении относительно высоких суммарных доз могут наблюдаться тошнота, рвота, головные боли, изменение картины периферической крови. Разработаны методы их коррекции. Становление принципиально новой современной лучевой терапии, пришедшей на смену прошлой,

сугубо эмпирической, позволяет признать этот метод высокоэффективным научно-обоснованным методом противоопухолевого воздействия. Принципы химиотерапии

Под термином химиотерапия в онкологии понимается лечение злокачественных новообразований с помощью цитостатиков, то есть лекарственных веществ, избирательно угнетающих пролиферацию опухолевых клеток, или необратимо повреждающих их. В современной онкологии наряду с цитостатиками широко используются гормональные средства и биопрепараты, поэтому более точно суть метода отражает понятие лекарственной терапии злокачественных опухолей. В широком смысле, термин химиотерапии может использоваться как синоним лекарственной терапии и отображать все многообразие возможностей лекарственной терапии новообразований. Являясь, наряду с хирургией и лучевой терапией основным методом лечения, химиотерапия в отличие от локальных методик, обеспечивает комплексный подход, воздействуя на рассеянные или циркулирующие в организме опухолевые клетки, так характерные для большинства злокачественных новообразований. Развитие лекарственной терапии рака началось со случайного обнаружения лимфотоксического эффекта горчичных газов, использовавшихся во время 1 и 2-й мировых войн. Аналог боевого отравляющего вещества – азотистый иприт, стал первым цитостатиком с успехом использовавшимся для лечения различных видов лимфом в сороковых годах прошлого столетия. Первый опыт химиотерапии был опубликован в 1946 году, с тех пор химиотерапия прочно вошла в практику лечения злокачественных новообразований, со временем, став ведущим и наиболее быстро развивающимся методом лечения в онкологии. В настоящее время эффективное использование противоопухолевой лекарственной терапии требует глубокого понимания процесса роста и гибели клеток, основ фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств и механизмов их действия. Успехи молекулярной биологии стали толчком к пониманию путей внутриклеточной передачи сигнала и регуляции клеточного цикла, благодаря чему мы стали свидетелями создания и появления в клинической практике препаратов целенаправленного действия – так называемых «таргетных» (англ. target – цель, мишень) препаратов. Основные свойства злокачественных новообразований. В отличие от клеток здоровых органов и тканей, злокачественные имеют целый ряд особенностей. Основными свойствами злокачественных новообразований обеспечивающими неуклонную прогрессию заболевания ведущую к гибели организма являются следующие: клональность: опухоль возникает из единственной стволовой клетки,• пролиферирующей с образованием клонов. 32 Автономия: рост не регулируется нормальными физическими и химическими• влияниями организма. Анаплазия: потеря нормальной дифференцировки клеток.• Инвазивный рост и метастазирование: клетки приобретают способность к• неограниченному росту и диссеминации в другие органы и ткани. Злокачественная опухоль может метастазировать с током лимфы и крови даже при микроскопических размерах первичного очага, с увеличением размеров опухоли увеличивается и вероятность метастазирования. В этих условиях проведение только локальных методов лечения (хирургии, лучевой терапии) не ведет к излечению. Использование химиотерапии позволяет проводить профилактику метастазирования при локальных стадиях, и оказывает лечебный эффект при наличии клинически определяемых метастазов, становясь основным методом противоопухолевого лечения в условиях диссеминации. Задачи химиотерапии: Основными задачами лечения в онкологии, в том числе и при проведении химиотерапии является излечение пациента, под которым понимают отсутствие признаков заболевания, длительную безрецидивную выживаемость при удовлетворительном качестве жизни. Около 50 % онкологических больных излечимы. Если излечение не возможно, основными задачами становятся увеличение продолжительности жизни больных и устранение симптомов обусловленных наличием опухоли. Выделяют лечебную, адьювантную и неоадьювантную химиотерапию. В случаях когда химиотерапия является основным самостоятельным методом лечения направленным на достижение ремиссии и увеличение продолжительности жизни

пациента, она называется – лечебной. Адьювантная химиотерапия подразумевает ее назначение после проведенной операции или лучевой терапии по радикальной программе, в таком случае первичный очаг излечен и воздействие направлено на подавление субклинических микрометастазов, поэтому ее еще называют профилактической. Существенными недостатками проведения химиотерапии после локального лечения являются: 1. невозможность определить индивидуальную чувствительность опухоли к проводимому лекарственному лечению 2. откладывается время начала системного лечения, за которое могут реализоваться отдаленные метастазы. Это дало толчок к развитию неоадьювантной химиотерапии, когда лекарственное лечение назначается первым этапом после постановки диагноза, до проведения операции или радикальной лучевой терапии. Это позволяет снизить биологическую активность опухоли, уменьшить ее размеры, повысить резектабельность, а в ряде случаев позволяет уменьшить объем оперативного вмешательства и провести органосохраняющее лечение. Одновременно предоставляется возможность определить индивидуальную чувствительность опухоли к проводимой химиотерапии на основании объективной оценки и определения степени терапевтического патоморфоза, которая устанавливается при гистологическом исследовании удаленной опухоли после операции. Выраженная степень повреждения опухоли является показанием к продолжению химиотерапии по той же схеме, что и до операции. И наоборот, в случае низкой степени патоморфоза, рассматривается вопрос о смене программы лечения. Оценка эффективности. Для объективизации оценки эффективности проводимой химиотерапии разработаны специальные критерии. В настоящее время в основном используются 2 системы: RECIST - предложенная национальным институтом рака США и критерии ВОЗ.

#### Критерии ВОЗ для оценки эффективности химиотерапии

Полная ремиссия (полная регрессия) – отсутствие всех признаков опухоли

Частичная ремиссия (уменьшение опухоли более 50%)

Стабилизация (уменьшение менее чем на 50% или увеличение не более 25%)

Прогрессирование (увеличение более 25% или появление новых очагов)

Кроме того, существуют временные критерии оценки эффективности терапии: 2. Общая выживаемость - процент пациентов, которые на момент анализа живы 3. Медиана времени до прогрессирования - среднее значение времени от начала лечения до прогрессирования для исследуемой популяции больных 4. Медиана выживаемости - время от начала лечения до момента, когда половина пациентов включенных в исследование еще живы В случае проведения адьювантной (профилактической) химиотерапии – оценка эффективности возможна только по временным критериям.

Арсенал средств химиотерапии Используемые в настоящее время противоопухолевые препараты принадлежат к следующим фармакологическим группам: алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты растительного происхождения, ферментные препараты, гормоны, модификаторы биологических реакций и средства целенаправленного («таргетного») действия. Одна из самых многочисленных групп противоопухолевых средств - алкилирующие агенты (табл. 8), основной в механизме действия которых является реакция алкилирования, замещения атома водорода в органических соединениях на алкильную группу, определяющим в гибели клеток является повреждение ДНК.

#### Алкилирующие агенты

1 Хлорэтиламины Эмбихин (Мустарген, Кариолизин), Хлорамбуцил, Мелфалан, Сарколизин, Допан, Циклофосфан, Ифосфамид, Миелобромол, Проспидин, Темодал

2 Азиридины (этиленимины) Тиофосфамид, Гексаметилмеламин (Гексален), Фторбензотэф, Имифос, Фотрин

3 Эфиры дисульфоновых кислот Миелосан

4 Производные нитрозомочевины BCNU (Кармустин), CCNU (Ломустин, Белюстин), ACNU (Нидран), Араноза, Мюстофоран, Стрептозотоцин, Нитруллин

5 Метилирующие агенты (триазины) Дакарбазин (ДТИК), Прокарбазин (Натулан)

6 Комплексные соединения платины Цисплатин, Карбоплатин, Циклоплатам, Оксалиплатин (Элоксатин)

Группа антиметаболитов характеризуется сходством с естественными метаболитами необходимыми для синтеза нуклеиновых кислот, включаясь в обмен опухолевой клетки вместо естественного метаболита, они ведут к гибели клеток за счет нарушения функций ферментов. Впервые стимулирующее влияние фолиевой кислоты на культуры лейкемических клеток описал Sidney Farber в 1946, это послужило основой к разработке и внедрения в клиническую практику первой подгруппы антиметаболитов – агонистов фолиевой кислоты (антифолатов).

#### Антиметаболиты

1. Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты) Метотрексат, Триметрексат, Пеметрексед (Алимта)

2. Антагонисты пиримидина 5-Фторурацил, Фторафур (Тегафур), UFT, Азациитидин, Капцитабин (Кселода), Цитарабин (Цитозар, Алексан), Гемцитабин (Гемзар)

3. Ингибиторы тимидилатсинтеазы Томудекс

4. Антагонисты пурина 6-Меркаптопурин (Пуринетол), 6-Тиогуанин (Ланвис), Пентостатин, Кладрибин, Флударабин (Флюдара)

5. Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы Гидроксимочевина (Гидреа)

Среди препаратов природного происхождения (табл. 10) выделяют противоопухолевые антибиотики, ферменты и вещества растительного происхождения.

Противоопухолевые препараты природного происхождения

1. Актиномицины Дактиномицин (Актиномицин Д)
2. Антрациклины Даунорубицин (Дауномицин, Рубомицин, Доксорубицин (Адриамицин, Адриабластин, 36 Доксодем), Эпирубицин (Фарморубицин), Карминомицин, Акларубицин, Идарубицин (Заведос)
3. Антраценидионы Митоксантрон (Новантрон)
4. Флеомицины Блеомицин, Блеомицетин, Пепломицин
5. Производные ауреоловой кислоты Оливомицин, Митрамицин
6. Прочие антибиотики Брунеомицин, Митомицин С (Мутамицин)

Средства растительного происхождения

1. Ингибиторы митоза Винкалкалоиды Винбластин, Винкристин (Онковин), Виндезин, Винорельбин (Навельбин) Таксаны Паклитаксел (Таксол, Интаксел), Доцетаксел (Таксотер)
2. Ингибиторы топоизомераз ДНК Ингибиторы топоизомеразы  
I Топотекан (Гикамтин), Иринотекан (Кампто), Камптотецин  
Ингибиторы топоизомеразы  
II Подофиллотоксины-Этопозид (Вепезид), Тенипозид (Вумон)
- V. Ферментные препараты L - аспарагиназа; PEG – аспарагиназа (Онкаспар)

Биотерапия злокачественных опухолей

Интерфероны

1. Цитокинотерапия Интерлейкины • Колониестимулирующие факторы • Неконъюгированные •
2. Моноклональные антитела Конъюгированные • Антиидопатические (вакцины)
3. Вакцинотерапия 1. Аутологичные 2. Аллогенные 3. Геномодифицированные Прямые ингибиторы неоангиогенеза (МКА к
4. Антиангиогенная терапия VEGF ) Непрямые ингибиторы неоангиогенеза • (снижение синтеза GF ) Ингибиторы матриксных металлопротеиназ • Ретиноиды
5. Дифференцирующие агенты Антисенс-терапия (синтез антисмысловой РНК)
6. Генная терапия Замена поврежденного гена