

УДК616-006:615.277.3  
ББК55.6  
Р85

Р85 **Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний** / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. — 4-е изд. расширенное и дополненное. — М.: Практическая медицина, 2018. — 688 с.

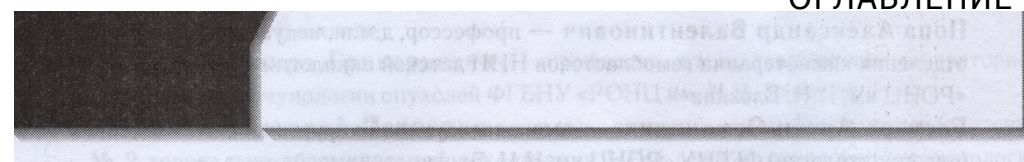
ISBN 978-5-98811-319-5

Настоящее четвертое издание классического руководства по химиотерапии опухолевых заболеваний переработано и дополнено информацией о новых противоопухолевых средствах и новых терапевтических режимах, вошедших в клиническую практику за последние годы. Книга содержит сведения о принципах противоопухолевой терапии, о лекарственных препаратах противоопухолевого действия, а также о методиках лекарственной терапии основных онкологических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Представлены терапевтические режимы, используемые при солидных опухолях и гемобластозах. Описаны побочные эффекты и осложнения химиотерапии, их предупреждение и лечение.

Для онкологов, гематологов и врачей других специальностей, занимающихся лечением больных, страдающих опухолевыми заболеваниями.

УДК 616-006:615.277.3  
ББК 55.6

## ОГЛАВЛЕНИЕ



Предисловие .....	9
От редакторов.....	10
Список сокращений.....	11
Введение.....	14

### Часть I. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Глава 1. Общие сведения о клинической химиотерапии.....	19
1.1. Принципы клинической химиотерапии.....	19
1.2. Современные возможности химиотерапии и принцип ее индивидуализации.....	22
1.3. Оценка лечебного действия противоопухолевых средств.....	25
1.4. Методика клинических испытаний новых противоопухолевых препаратов.....	28
1.5. Адьювантная и неоадьювантная лекарственная терапия опухолей.....	31
Глава 2. Клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых средств.....	37
Глава 3. Таргетные — молекулярно-нацеленные препараты.....	49
Глава 4. Современные методы иммунотерапии в онкологии.....	58
Глава 5. Колонистимулирующие факторы.....	66
Глава 6. Остеомодифицирующие препараты — ингибиторы остеокластов бисфосфонаты и деносумаб.....	72
Глава 7. Препараты, обеспечивающие переносимость противоопухолевых средств и улучшающие качество жизни больных в процессе химиотерапии — сопроводительные препараты.....	78
Глава 8. Характеристика отдельных противоопухолевых препаратов.....	83

### Часть II. ХИМИОТЕРАПИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Глава 9. Химиотерапия солидных опухолей.....	143
9.1. Рак кожи.....	143
9.2. Карцинома Меркеля.....	144
9.3. Меланома кожи.....	146
9.4. Рак органов головы и шеи.....	154
9.5. Рак легкого.....	164
9.6. Мезотелиома плевры.....	182
9.7. Мезотелиома брюшины.....	186
9.8. Опухолевые плевриты.....	186
9.9. Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта.....	191
9.9.1. Рак пищевода и кардиоэзофагеального перехода.....	191
9.9.2. Рак желудка.....	197
9.9.3. Рак толстой кишки.....	208
9.9.4. Рак анального канала, анального края и перианальной кожи.....	219
9.9.5. Рак поджелудочной железы.....	221

9.9.6. Рак печени.....	231
9.9.7. Неэпителиальные опухоли желудочно-кишечного тракта.....	237
9.10. Опухоли женской репродуктивной сферы.....	241
9.11. Опухоли мочеполовой системы.....	294
9.12. Злокачественные опухоли костей и мягких тканей.....	324
9.13. Опухоли центральной нервной системы.....	349
9.14. Опухоли надпочечников.....	360
9.15. Опухоли тимуса.....	369
9.16. Нейроэндокринные опухоли.....	371
9.17. Метастазы злокачественных опухолей из невыявленного первичного очага.....	376
Глава 10. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.....	383
10.1. Острые лейкозы.....	383
10.2. Миелодиспластические синдромы.....	402
10.3. Хронические лейкозы.....	418
10.4. Лимфома Ходжкина.....	450
10.5. Неходжкинские лимфомы.....	465
10.6. Множественная миелома.....	487
Глава 11. Злокачественные опухоли у детей.....	505
11.1. Нейробластома.....	505
11.2. Нейробластома.....	512
11.3. Рабдомиосаркома.....	518
11.4. Злокачественные опухоли костей.....	529
11.5. Недифференцированный рак носоглотки у детей.....	539
11.6. Опухоли печени у детей.....	543
11.7. Ретинобластома.....	546
Глава 12. Опухолевые заболевания кроветворной и лимфоидной ткани у детей.....	553
12.1. Острые лейкозы.....	553
12.2. Лимфома Ходжкина у детей.....	559
12.3. Неходжкинские лимфомы у детей.....	570
12.4. Лангергансоподобный гистиоцитоз у детей.....	575
Часть III. ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ.	
ХИМИОТЕРАПИЯ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ	
Глава 13. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой медикаментозной терапии.....	581
13.1. Токсическое действие на кроветворение.....	582
13.2. Токсическое действие на желудочно-кишечный тракт.....	588
13.3. Кардиотоксичность.....	595
13.4. Легочная токсичность.....	596
13.5. Поражение мочевыводящей системы.....	597
13.6. Аллергические реакции.....	599
13.7. Нейротоксичность.....	600
13.8. Токсическое действие на кожу и ее придатки.....	602
13.9. Токсические гипертермические реакции.....	604
13.10. Токсические флебиты.....	604
13.11. Местное токсическое действие при экстравазации цитостатиков.....	605
13.12. Поздние осложнения.....	607
Глава 14. Лечение и профилактика фебрильной нейтропении.....	612
Глава 15. Особенности противоопухолевой лекарственной терапии у лиц пожилого возраста.....	634

<b>Глава 16. Терапия неотложных состояний у онкологических больных.....</b>	<b>643</b>
16.1. Компрессия спинного мозга.....	643
16.2. Синдром сдавления верхней полой вены.....	644
16.3. Синдром лизиса опухоли.....	646
16.4. Отек головного мозга.....	648
16.5. Гиперкальциемия.....	649
16.6. Анафилаксия и анафилактоидные реакции.....	651

#### ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Общее состояние больного по шкале Карновского и ECOG-WHO.....	655
Приложение 2. Соотношение роста, массы тела и площади поверхности тела взрослого человека.....	656
Приложение 3. Расчет площади поверхности тела.....	657
Приложение 4. Расчет клиренса креатинина.....	658
Приложение 5. Расчет дозы карбоплатина по площади под фармакокинетической кривой ....	659
Приложение 6. Коррекция дозы препаратов (%) в зависимости от функции почек.....	660
Приложение 7. Коррекция дозы препаратов при нарушении функции печени.....	661
Приложение 8. Кожные реакции при применении ингибиторов EGFR.....	663
Приложение 9. Коррекция дозы цетуксимаба при кожной сыпи.....	664
Приложение 10. Коррекция дозы сорафениба при кожной токсичности.....	665
Приложение 11. Шкала токсичности (критерии NCI CTC версия 4.03, 2010 года).....	666

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Противоопухолевая химиотерапия — один из наиболее динамично развивающихся разделов современной онкологии. Ежегодно в практику входят новые противоопухолевые препараты, апробируются новые терапевтические режимы, что расширяет возможности терапии, улучшает результаты лечения онкологических больных.

Адекватное использование современной химиотерапии требует постоянного обновления информации о противоопухолевых препаратах и методиках их использования.

Задачу кратко суммировать состояние проблемы и представить принципы современной лекарственной терапии наиболее часто встречающихся опухолевых заболеваний ставит перед собой коллектив специалистов-химиотерапевтов Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАН, подготовивший настоящее 4-е издание руководства по противоопухолевой терапии, предыдущие издания которого были опубликованы в 2000, 2005, 2011 гг.

За прошедшие годы существенно расширились возможности химиотерапии опухолевых заболеваний за счет не только введения в практику новых более активных препаратов, но и расширения наших представлений о биологических особенностях различных опухолей, что способствовало индивидуализации терапевтических подходов.

Хотелось бы надеяться, что новое издание руководства будет полезным для широкого круга врачей, использующих в своей практике противоопухолевую химиотерапию.

*Директор Российского онкологического  
научного центра им. Н.Н. Блохина,  
академик РАН профессор М.И. Давыдов*

ОТ РЕДАКТОРОВ

**Дорогие коллеги!**

Подготовленное сотрудниками ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний, 1-е издание которого вышло в 2000 г., а 2-е и 3-е — в 2005 и 2011 гг., по полученным нами отзывам, пользуется определенной популярностью у специалистов.

Стремительное развитие молекулярной биологии, экспериментальной и клинической онкологии привело к тому, что за последние годы в практику вошел ряд принципиально новых терапевтических препаратов, расширивших возможности лечения ряда опухолевых заболеваний. Изменились подходы к лечению таких часто встречающихся опухолевых заболеваний, как рак молочной железы, аденокарцинома легкого, колоректальный рак, принципиально изменились возможности терапии гемобластозов и некоторых опухолевых заболеваний у детей.

Мы пытались объективно представить современные возможности противоопухолевой лекарственной терапии и надеемся, что наша книга будет полезна врачам, использующим этот метод в своей практике.

Мы будем благодарны за ваши критические замечания и постараемся учесть их в нашей дальнейшей работе.

В заключение считаем своим долгом поблагодарить всех коллег, участвовавших в подготовке настоящего издания, а также выразить благодарность за помощь и поддержку руководству и коллективу ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина».

*Профессор Н.И. Переводчикова,  
Профессор В.Л. Горбунова*

## ВВЕДЕНИЕ

*Переводчикова Н.И.*

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

Термин «химиотерапия опухолей» в широком смысле отражает все виды медикаментозного лечения злокачественных новообразований, связанного с влиянием фармакологических средств непосредственно на опухоль. Противоопухолевую терапию гормонами или их синтетическими аналогами и антигормонами обозначают термином «гормонотерапия». Наиболее полно все аспекты химиотерапии опухолей отражает термин «лекарственная терапия опухолей», подразумевающий применение синтетических препаратов, веществ природного происхождения, антибиотиков, гормонов и других противоопухолевых средств, в том числе модификаторов биологических реакций и молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов.

Работы по созданию новых противоопухолевых средств направлены на получение таких препаратов, которые при максимальном ингибирующем воздействии на опухолевые клетки минимально повреждали бы нормальные клетки и ткани организма. Поиск противоопухолевых препаратов, преимущественно цитотоксических средств, в течение длительного времени проводился в основном эмпирически. В связи с этим большинство существующих классических цитотоксических противоопухолевых средств не обладает достаточно высокой избирательностью и оказывает побочное влияние на нормальные, прежде всего интенсивно пролиферирующие, ткани.

Введение в практику антигормонов (антиэстрогенов, антиандрогенов, ингибиторов ароматазы, суперагонистов рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона) продемонстрировало возможность успешного и в то же время относительно малотоксичного медикаментозного лечения гормонозависимых опухолей.

Успехи молекулярной биологии, позволившие установить закономерности клеточного цикла и смерти, понять механизмы их контроля, поддержания генетической стабильности и путей передачи сигнала от рецепторов в ядро, открыли перспективы создания препаратов молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных (от англ. target — мишень, цель). Препараты этой группы, такие как трастузумаб (Герцептин), иматиниб (Филахромин), ритуксимаб (Мабтера), бевацизумаб (Авастин), цетуксимаб (Эрбитукс) и др., реально вошли в клиническую практику.

Использование модификаторов биологических реакций, в первую очередь цитокинов (интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы), расширило возможности медикаментозного лечения опухолей.

Поиск возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии идет по разным направлениям. Главные из них — создание новых, более избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов, разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полихимиотерапия), оптимизация методик применения препаратов (дозирование, режим применения), совершенствование химиотерапии

как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей, применение других лекарственных средств с целью уменьшить побочное действие противоопухолевых препаратов и др. Особое внимание уделяется механизмам действия препаратов, их фармакокинетики (изучение путей поступления, распределения, метаболизма и выведения лекарств) и фармакодинамике (изучение эффектов, вызываемых лекарством). На основе полученных данных разрабатываются рациональные методы использования известных препаратов и определяются пути создания новых эффективных противоопухолевых средств. Особую актуальность представляет преодоление естественной и приобретенной устойчивости опухолевых клеток к препаратам противоопухолевого действия.

Противоопухолевые препараты все шире применяются в клинике. В процессе лечения практически каждого онкологического больного на том или ином этапе рассматривается вопрос о возможности и целесообразности химиотерапии. Однако использование этого метода всегда должно быть индивидуализировано. Химиотерапию следует применять строго по показаниям, с учетом не только особенностей патологического процесса, но и общего состояния больного. Генетическая характеристика опухоли уже сегодня является условием успешного применения молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов. Определение профиля экспрессии генов, позволяя уточнить прогноз, может быть использовано для оптимизации программы лечения больного, но в реальной клинической практике обычно заменяется использованием биомаркеров, позволяющих характеризовать молекулярно-генетические особенности опухоли и предсказать возможность ответа на применение конкретного препарата. Так, наличие рецепторов эстрогена при раке молочной железы указывает на перспективность гормонотерапии, наличие рецептора второго типа эпидермального фактора роста HER2 — на возможную эффективность трастузумаба и других анти-HER2-препаратов; при аденокарциноме легкого мутации гена эпидермального фактора роста (EGFR) указывают на возможную эффективность ингибиторов тирозинкиназ EGFR эрлотиниба и гефитиниба.

Нередко, особенно при лечении солидных опухолей, химиотерапию используют как один из компонентов комплексной терапии, т. е. применяют в сочетании с хирургическим лечением и/или лучевой терапией. Именно это направление оказалось наиболее результативным. Так, усовершенствование методов лечения раннего рака молочной железы с использованием адъювантной системной терапии позволило не только улучшить результаты лечения, но и в ряде стран снизить смертность от этого заболевания.