HANDBOOK OF CANCER CHEMOTHERAPY

Seventh Edition

Editor
Roland T. Skeel, MD

Professor of Medicine
College of Medicine
University of Toledo and
Division of Hematology and Oncology
University of Toledo Medical Center
Toledo, Ohio

Lippincott Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business
Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

2 Оценка состояния больных и отдаленные результаты лечения

Роланд Т. Скил (Roland T. Skeel)

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

Значение патологоанатомического заключения

Не вызывает сомнений, что точный диагноз злокачественного новообразования должен быть установлен до начала химиотерапии или назначения любого другого лечения. Обычно пациенты обращаются к врачу с жалобами на кашель, кровотечение, боль или объемное образование. После последовательного изучения анамнеза и выявления симптомов наличие опухоли следует подтвердить цитологическим или гистологическим исследованием. Реже опухоль обнаруживают случайно — во время очередного осмотра, при диагностике не связанного со злокачественным процессом заболевания или при плановом скрининге. При некоторых типах опухолей установление диагноза возможно на основании изучения небольшого фрагмента ткани, полученного при тонкоигольной биопсии, аспирации или при соскобе. Для выявления других злокачественных новообразований требуются большие фрагменты ткани (для иммуногистологических исследований, проточной цитометрии, электронной микроскопии или более сложных методов, которые позволяли бы обнаружить хромосомные мутации или охарактеризовать генетический профиль).

Перед взятием материала следует уточнить у гистолога, какую ткань и в каком объеме нужно передать для определения развернутого диагноза. После получения патоморфологического заключения целесообразно просмотреть препараты вместе с гистологом — подобная практика свидетельствует о высоком профессионализме (и хорошей медицинской школе). При наличии у лечащего врача живого интереса к результатам исследования гистолог может дать не только формальное заключение, но и развернутую консультацию. При отсутствии точного патоморфологического диагноза назначение химиотерапии недопустимо.

Совпадение патоморфологического и клинического диагнозов

Первая часть морфологического диагноза содержит заключение о том, является ли исследуемая ткань новообразованием. Поскольку большинство патологов ставят диагноз злокачественного новообразования лишь при исключении других возможных вариантов, положительный диагноз, как правило, бывает достоверным. Следует внимательно отнестись к заключению, если в нем указано, что диагноз злокачественного новообразования «не исключен». Заключение об отсутствии опухоли в препарате не гарантирует отсутствия рака; это означает только, что в представленном образце ткани нет признаков злокачественного новообразования. В этом случае на основании клинических данных проводят дополнительный забор ткани.

Вторая часть морфологического диагноза — заключение о виде опухоли и ее происхождении. Эти данные необходимы для выбора наиболее подходящей тактики лечения и оценки прогноза.

После получения морфологического заключения лечащий врач должен убедиться, что оно совпадает с результатами физикального обследования. Если они не согласуются, следует начать поиск дополнительных клинических или лабораторных данных, необходимых для установления заключительного диагноза. Патологический диагноз, подобно клиническому, представляет собой субъективное мнение эксперта, которое может быть ошибочным.

Лечение без патоморфологического заключения

Изредка возникают ситуации, когда лечение следует начинать до получения патоморфологического заключения. Это может быть оправданным в менее чем 1% всех случаев диагностированного злокачественного новообразования, например:

- промедление или проведение процедур, необходимых для установки диагноза, может значительно ухудшить прогноз или повысить риск смертельного исхода;
- быстрое получение достоверного диагноза невозможно.

В качестве примера можно привести первичную опухоль среднего мозга или синдром верхней полой вены без увеличения надключичных узлов при отсутствии поражения легких по данным бронхоскопии, когда риск кровотечения при медиастиноскопии превышает риск лучевой терапии, показанной при заболеваниях неясного генеза.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ

Спектр исследований, необходимых для окончательного определения стадии, значительно варьирует из-за разнообразия критериев оценки и различий свойств опухолей.

Критерии системы определения стадии

Системы стадирования большинства опухолей основаны на следующих критериях:

- происхождение и способ распространения опухоли;
- прогностическая ценность используемых параметров;
- четкость и однозначность критериев, используемых при подборе лечения.

Несмотря на то что универсальной для всех новообразований системы определения стадии не существует, для стадирования солидных опухолей наиболее широко используется классификация *American Joint Commission/Comitee on Cancer* (*AJCC*) и Комитета *TNM International Union Against Cancer*. В основе классификации лежит оценка состояния первичной опухоли (T), региональных лимфатических узлов (N) и наличия удаленных метастазов (M). Для некоторых опухолей также учитывают гистологический тип (G). Исчерпывающая информация по T, N, M и G категориям позволяет достоверно установить стадию заболевания (обычно 0, I, II, III и IV) с примерно одинаковым прогнозом.

Стадирование и выбор лечения

В прошлом хирургические методы и лучевую терапию использовали для лечения пациентов с опухолями на ранних стадиях, а химиотерапию применяли в тех случаях, когда остальные методы оказывались неэффективными либо при установлении диагноза на поздней стадии. В этих условиях химиотерапия служила лишь паллиативным методом лечения (за исключением хориокарциномы). С учетом низкой чувствительности большинства злокачественных новообразований к первым противоопухолевым препаратам и их невысокой эффективности, вероятность увеличения продолжительности жизни больных после химиотерапии была низкой. Поскольку генетические особенности опухолевых клеток, кинетика их роста и причины резистентности к настоящему времени изучены достаточно хорошо, химиотерапию, успешно исследованную на ранних этапах развития злокачественного процесса у лабораторных животных, начали активно применять в лечении ранних стадий злокачественных

новообразований у человека. Рациональное планирование вмешательства и достоверная оценка его эффективности требуют максимально точного определения стадии, при котором можно разработать наиболее подходящий план лечения, включающий хирургические, лучевые, химиотерапевтические или биотерапевтические методы как в качестве единственного метода лечения, так и в составе комбинированной терапии.

ОЦЕНКА СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА

Соматический (общий) статус определяется уровнем активности пациента. Данный показатель независимо от стадии или гистологических особенностей опухоли демонстрирует, насколько опухоль или сопутствующие заболевания нарушили общее состояние пациента; кроме того, этот параметр можно применять для прогноза эффективности лечения.

Шкалы оценки соматического статуса

- Шкала Карновского выделяет 10 уровней активности. Преимуществом данной шкалы можно считать высокую точность, а к недостаткам следует отнести сложность запоминания и выделение клинически незначимых групп (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Шкала Карновского

Функциональные возможности	Уровень активности
Достаточная активность, специальный уход не нужен	100%: пациент не предъявляет жалоб, объективных симптомов заболевания нет 90%: пациент способен к обычной деятельности; симптомы незначительны 80%: обычная деятельность утомительна; появляются симптомы заболевания
Неработоспособность; пациент способен к самообслуживанию; необходима помощь	70%: пациент способен к самообслуживанию; обычная деятельность непосильна 60%: иногда требуется посторонняя помощь, способен к самообслуживанию 50%: требуется постоянное обслуживание, часто необходима медицинская помощь
Невозможность самообслуживания; требуется госпитальный уход	40%: инвалидность; необходима специализированная помощь и уход 30%: тяжелая инвалидность; необходима госпитализация, хотя состояние не угрожает жизни 20%: состояние крайне тяжелое; необходима госпитализация и интенсивное поддерживающее лечение 10%: терминальное состояние 0%: смерть

- Шкала трудоспособности *Eastern Cooperative Oncology Group* (*ECOG*) применятся чаще, так как легко запоминается и включает клинически значимые группы (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Шкала *Eastern Cooperative Oncology Group*

Балл	Уровень активности
0	Полная активность; пациент способен выполнять привычную работу без ограничений (90–100% по шкале Карновского)
1	Ограничение физического труда, способность к передвижению и выполнению легкой или сидячей работы (дома, в офисе) сохранена (70–80% по шкале Карновского)
2	Возможность передвижения и способность к самообслуживанию сохранена, но снижена любая трудоспособность (50–60% по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к частичному самообслуживанию; продолжительность пребывания в постели или в сидячем положении составляет >50% периода бодрствования (30–40% по шкале Карновского)
4	Пациент полностью беспомощен, не способен к самообслуживанию, прикован к постели или креслу (10–20% по шкале Карновского)

Согласно этим критериям, эффективность лечения активных пациентов или больных с незначительными симптомами выше, чем в группе пациентов с меньшей активностью или более тяжелыми клиническими проявлениями. Четкая оценка соматического статуса пациентов в клинических испытаниях позволяет сравнивать и обобщать результаты различных исследований и более достоверно оценивать эффективность применяемого лечения.

Использование соматического статуса при выборе лечения

Определение соматического статуса помогает врачу выбрать оптимальную тактику лечения. Например, пациентам с оценкой 4 по шкале *ECOG* в лечении часто отказывают, так как ожидаемая эффективность терапии в этом случае невелика, а токсические эффекты зачастую выражены значительно.

Качество жизни

Один из показателей, определяющих соматический статус, основан на личном восприятии пациентом качества жизни. Уровень качества жизни может быть независимым фактором, определяющим прогноз эффективности лечения и продолжительности жизни при некоторых опухолях, а определение качества жизни является важным компонентом

всесторонней оценки эффективности лечения. Для некоторых опухолей раннее повышение качества жизни улучшает отдаленные результаты лечения.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Для оценки эффективности лечения используют следующие критерии: продолжительность жизни, безрецидивная выживаемость, объективные изменения размера опухоли или количества синтезируемого опухолью продукта (например, иммуноглобулина при миеломе) и субъективные изменения.

Выживаемость

Одной из целей лечения является обеспечение продолжительности и качества жизни пациентов, аналогичных для здоровых людей. Достижение этой цели равнозначно излечению от опухоли (хотя биологически опухоль может существовать). С практической точки зрения, для того чтобы считать лечение эффективным, достаточно сравнения продолжительности жизни больных и здоровых людей в течение определенного времени. При изучении адъювантной или неоадъювантной терапии продолжительность жизни является основным критерием для объективной оценки противоопухолевого эффекта. Уменьшение опухоли после неоадъювантной терапии и ее операбельность также свидетельствуют об эффективности лечения. Другой важный показатель, необходимый для оценки эффективности адъювантной терапии, — безрецидивная выживаемость. Его особое значение обусловлено тем, что рецидив чаще всего означает невозможность излечения.

Иногда пациента можно вылечить, но смерть наступает вследствие осложнений, связанных с лечением, либо из-за развития вторичных опухолей. Считается, что даже при возникновении побочных эффектов (за исключением внезапно возникших осложнений, таких как кровотечение или инфекция) продолжительность жизни излеченных пациентов выше, чем у нелеченных, но ниже, чем у здоровых людей.

Если полное излечение невозможно, целью терапии становится повышение продолжительности жизни пациента. Врачам важно знать, с какой вероятностью то или иное лечение позволит пациенту жить дольше. Эта информация помогает правильно сформулировать рекомендации и определить тактику лечения.

До начала лечения целесообразно уточнить цели терапии и планы пациента, а также откровенно обсудить их реалистичность. В этом случае удастся избежать возможного внезапного изменения отношения пациента к лечению.

Оценка объективного эффекта

Продолжительность жизни больного зависит не только от методов лечения, но и от биологических особенностей конкретной опухоли. Регрессию опухоли по уменьшению размеров или угнетению синтеза опухолью различных продуктов можно оценить раньше, чем изменение продолжительности жизни, в связи с чем для подтверждения эффективности терапии этот критерий используют достаточно широко.

Размер опухоли

Если диаметр опухоли можно измерить, эффективность лечения оценивается по критериям *RECIST* (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Очаги характеризуют как измеримые [20 мм или более по максимальному диаметру при обычных методах исследования, 10 мм или более при спиральной компьютерной томографии (КТ)] либо неизмеримые. Для оценки эффективности лечения все доступные очаги (не более 5 очагов в органе или 10 у конкретного пациента) измеряют до начала терапии, при этом учитывают наибольший диаметр каждой опухоли. Суммируя эти значения для всех очагов, определяют основной параметр — исходный максимальный диаметр. Следует заметить, что некоторые очаги не подлежат измерению, например метастатические поражения костей, выпот, поражение лимфатических сосудов в легких или в коже, опухоли с фокусами некроза или кистами.

Критерии эффективности лечения основаны на последующем измерении очагов.

- *Полная ремиссия* (полный ответ, *complete response*) — исчезновение всех поражений.
- *Частичная ремиссия* (*partial response*) — уменьшение исходного максимального диаметра очагов на 30% и более.
- *Прогрессирование* — увеличение исходного максимального диаметра очагов на 20% или более либо возникновение новых очагов.
- *Стабилизация* — незначительные изменения исходного максимального диаметра очагов, не позволяющие расценить результат как частичную ремиссию или прогрессирование.

Время до прогрессирования — другой часто применяемый дополнительный показатель. Следует учитывать, что с точки зрения пациента термины «полная ремиссия», «частичная ремиссия» и «стабилизация» ни о чем не говорят до тех пор, пока опухоль остается бессимптомной. Кроме того, некоторые препараты способны вызвать длительную стабилизацию, но не могут уменьшить опухоль. Это относится в первую очередь к таргетным препаратам, существенно увеличивающим время до прогрессирования при некоторых злокачественных новообразованиях, несмотря на отсутствие измеримого уменьшения очагов.

Время до прогрессирования в качестве важного критерия можно использовать также в тех случаях, когда опухоль в начале лечения измерить было невозможно либо используемые методы не подлежали непосредственному сравнению. В частности, оценка времени до прогрессирования позволяет сопоставить результаты хирургического вмешательства и химиотерапии, тогда как традиционные критерии оценки эффективности лечения такой возможности не дают.

Продолжительность жизни пациентов с полной ремиссией обычно выше, чем больных с частичной ремиссией или стабилизацией. Если число полных ремиссий достигает 50%, появляется вероятность излечения некоторых пациентов; при увеличении доли полных ремиссий число излеченных больных, соответственно, повышается пропорционально.

Хотя пациенты с частичной ремиссией обычно живут дольше, часто бывает нелегко доказать, что их продолжительность жизни превышает таковую в контрольной группе. В некоторых случаях эти трудности обусловлены небольшим числом наблюдений; если эффективность составляет всего 15–20%, медиана выживаемости может не изменяться. При этом для выявления существенных преимуществ лечения при длительной выживаемости 5–10% больных увеличения числа наблюдений может быть недостаточно. Возможно, что у пациентов с частичной ремиссией заболевание изначально протекало менее агрессивно, поэтому продолжительность жизни у них меньше зависит от лечения. Несмотря ни на что, большинство врачей даже частичную ремиссию считают признаком, позволяющим надеяться на увеличение продолжительности жизни и повышение ее качества.

Продукты жизнедеятельности опухолевых клеток

При многих злокачественных новообразованиях объективные изменения размера опухоли трудно или невозможно зафиксировать. В некоторых случаях одним из критериев оценки эффективности лечения

может стать количество различных веществ, продуцируемых опухолью (гормоны, антигены, антитела). Примерами таких маркеров, довольно точно отражающих массу опухолевых клеток, служат патологические иммуноглобулины (М-протеин), продуцируемые при множественной миеломе, и β-хорионический гонадотропин (β-ХГТ), продуцируемый при хориокарциноме и раке яичек. Другие маркеры, такие как простат-специфический антиген (ПСА) или раково-эмбриональный антиген (РЭА), не так объективны, но также являются полезными для оценки ответа опухоли на проводимое лечение.

Выраженность симптомов

Некоторые объективные изменения не поддаются механическому измерению, но их можно оценить другими способами. Например, неврологические симптомы при первичных опухолях головного мозга подлежат оценке при помощи произвольной системы критериев тяжести неврологического дефицита, позволяющей судить об эффективности лечения. Такие симптомы не входят в критерии *RECIST*.

Изменения соматического статуса

Изменения соматического статуса также можно использовать для анализа эффекта лечения, хотя данный параметр достаточно субъективен.

Оценка субъективных изменений и качества жизни

Субъективные изменения воспринимаются пациентом, но не очевидны для врача и окружающих его лиц. Однако субъективное улучшение состояния и качества жизни гораздо важнее для пациента, чем объективные изменения: если опухоль уменьшается, но пациент чувствует себя хуже, чем до лечения, вряд ли удастся его убедить в том, что терапия эффективна. Тем не менее учитывать только субъективные изменения состояния пациента не следует; временное ухудшение может быть необходимым для достижения длительного эффекта.

Этот принцип наглядно иллюстрирует адъювантная химиотерапия, которую применяют для уничтожения микроскопических метастазов после удаления первичной опухоли. Очевидно, что пациент после операции будет чувствовать себя лучше без химиотерапии, но, если микроскопические метастазы будут уничтожены, пациент сможет рассчитывать на нормальную (или близкую к ней) продолжительность жизни. Именно по этой причине в надежде на возможное излечение

большинство больных готовы к временному ухудшению самочувствия. В то же время отношение пациента к лечению зависит от выраженности и длительности побочных эффектов, восприятия больным своего заболевания во время активной терапии, ожидаемого эффекта, а также возможных отдаленных неблагоприятных последствий.

При проведении химиотерапии с паллиативной целью пациенты (реже врачи) иногда отказываются от лечения из-за выраженных побочных эффектов или субъективного ухудшения состояния. Однако объективная ремиссия часто сопровождается улучшением общего состояния больного.

Степень субъективного ухудшения состояния, которое пациент способен терпеть, зависит от конкретного больного. Врачу следует обсудить с ним целесообразность и программу дальнейшей химиотерапии, рассказать о прогнозируемой продолжительности жизни и возможности ремиссии, а также о качестве жизни, соответствующем предложенному лечению. Необходимо учитывать социальное и экономическое положение пациента, а также психологические особенности и пожелания больного и членов его семьи. При обсуждении подобных вопросов врач должен быть максимально тактичным; об эффективности лечения обычно говорить проще, чем о продолжительности жизни. Желательно указать пациенту диапазон ожидаемой продолжительности жизни, не называя конкретных чисел, например: «...у некоторых больных болезнь прогрессирует и смерть наступает в течение 6 мес, но, если лечение окажется эффективным, можно прожить 2 года и более при удовлетворительном самочувствии». Подобный подход помогает пациенту и его семье не сосредоточиваться на конкретных цифрах и частично избавиться от ощущения приближающейся смерти.

ТОКСИЧНОСТЬ

Определяющие факторы

Одно из наиболее важных отличий противоопухолевых препаратов от большинства других лекарств — частота и выраженность ожидаемых побочных эффектов. С учетом возможной угрозы для жизни и предупреждения ее возникновения, при изменении тактики лечения состояние пациента следует тщательно контролировать. Токсичность во многом зависит от следующих факторов:

- особенностей препарата;
- дозы;
- схемы применения;