

ВВЕДЕНИЕ В СОПРОВОДИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ В ОНКОЛОГИИ

Синг Ю Мооркрафт (Sing Yu Moorcraft)

The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Великобритания

В настоящее время злокачественные новообразования являются серьезной проблемой здравоохранения. Так, например, в Великобритании примерно у 33% населения в течение жизни развивается одна из форм злокачественных опухолей. Риск развития опухоли зависит от возраста, и, так как средний возраст населения увеличивается, значимость онкологии как науки будет расти в течение следующих десятилетий. Онкология является одной из самых стремительно развивающихся медицинских специальностей: в ежедневную практику постоянно входят новые, сложные методы лечения, в клинических испытаниях участвует значительное количество пациентов. В Великобритании данная специальность подразделяется на клиническую и медицинскую онкологию. Основное различие заключается в том, что клинические онкологи обладают методикой проведения лучевой терапии, а медицинские онкологи — нет и исторически больше вовлечены в разработку и клинические испытания новых лекарственных препаратов.

Пациент может обратиться в специализированное онкологическое учреждение, стационар или поликлинику по месту жительства, а также поступить по скорой помощи с различными симптомами: с жалобами, непосредственно вызванными растущей опухолью (например, болью), вторичными осложнениями (например, синдромом кишечной непроходимости), а также проявлениями побочных эффектов проводимого лечения. Данная книга написана в качестве практического руководства по сопроводительной терапии в онкологии и тактике разрешения основных проблем, возникающих у онкологических пациентов. Тем не менее настоящее пособие не может заменить национальные руководства, а пациенты, нуждающиеся в госпитализации, должны коллегиально обсуждаться специалистами в соответствии с местными стандартами диагностики и лечения.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Методы лечения в онкологии подразделяются на локальные и системные. К локальным методам относятся хирургия и лучевая терапия. Системное лечение включает химиотерапию, гормональную терапию, иммунотерапию и таргетную терапию (например, моноклональные антитела или малые молекулы со специфичным действием на рецепторы или звенья сигнальных путей).

В данном руководстве представлены практические рекомендации по ведению пациентов с побочными эффектами противоопухолевого лечения. При выборе оптимальной тактики необходимо понимать цель проводимого лечения. К возможным целям относятся.

- *Основная терапия* — базовый противоопухолевый метод лечения.
- *Радикальная терапия* — термин, как правило, применяется по отношению к химио- или химиолучевой терапии, проводимой с лечебной целью.
- *Неоадъювантная терапия* — терапия, предшествующая основной, проводимая в целях увеличения вероятности успеха операции и/или повышения шансов благоприятного исхода.
- *Адъювантная терапия* — терапия, проводимая после основной в целях снижения риска развития рецидива/продолженного роста (тем самым увеличивая шансы благоприятного исхода) путем воздействия на микрометастазы.
- *Паллиативная терапия* — терапия симптоматическая, направленная на улучшение качества жизни пациента. Данный метод может (но необязательно) продлить жизнь, но не ставит целью излечение больного.

При проявлениях побочных эффектов лечения тактику ведения больного необходимо обсудить коллегиально. В целом, если лечение пациента носит радикальный характер (направлено на полное излечение), необходимо минимизировать перерывы в лечении и провести его в полном объеме с максимальной эффективностью. Если же пациент получает паллиативную помощь, то качество жизни является наиболее значимым фактором.

ТИП ОПУХОЛИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

На выбор метода лечения у онкологических больных, как правило, сильно влияют тип опухоли и распространенность процесса. Для этого проводят оценку степени злокачественности и стадии заболевания.

- *Градирование* — оценка опухоли по определенной шкале (*grade*) отражает степень ее дифференцировки (при этом высокодифференцированные опухоли оцениваются *grade I*, недифференцированные — *grade IV*). Как правило, это является показателем агрессивности опухоли.
- *Стадирование* — используется для оценки распространенности болезни. Для некоторых опухолей разработаны собственные системы стадирования, но для большинства используется система TNM. В системе TNM буква T (*Tumor*) отражает размер опухоли или глубину поражения, N (*Nodus*) является показателем вовлечения в процесс лимфатических узлов (количество пораженных, их расположение и размер), а M (*Metastasis*) — показателем наличия отдаленных метастазов. Для ряда опухолей возможно прогнозирование путей регионарного метастазирования, в связи с чем у некоторых пациентов для определения вовлеченности в процесс регионарных лимфатических узлов проводят биопсию сторожевого узла. Сторожевым лимфатическим узлом является первый узел на пути лимфатического оттока от опухоли. В случае если опухолевые клетки в нем отсутствуют, вовлечение в процесс остальных лимфатических узлов маловероятно.

ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОПУХОЛИ

- *Гормональная чувствительность*. Некоторые опухоли, например рак молочной железы, являются гормонально-чувствительными.
- *Повышение экспрессии определенных рецепторов*. В ряде опухолей наблюдается гиперэкспрессия определенных клеточных рецепторов, например гиперэкспрессия HER2 в раке молочной железы и раке желудка.
- *Наличие или отсутствие специфических мутаций*. Некоторые мутации связаны с развитием/прогрессией опухоли. Такие мутации могут служить мишенью для лекарственных средств, например BRAF-мутация в метастатической меланоме для вемурафениба.

ВЫБОР ТАКТИКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Решение при выборе должной тактики лечения должно быть взвешенным. В этом могут помочь следующие вопросы.

1. Каков гистологический тип опухоли? Иными словами, что это за опухоль?

Данное обстоятельство влияет на прогноз и выбор метода лечения. Так, некоторые типы опухолей чувствительны к лучевой терапии

(например, плоскоклеточный рак), в то время как другие к ней относительно устойчивы.

2. Какая стадия у данной опухоли? Иными словами, где опухоль?

- Стадия также влияет на прогноз и выбор лечения.
- Как правило, локализованную опухоль лечат локальными методами, а при системном поражении необходима системная терапия.

3. Является ли опухоль потенциально курабельной (основываясь на гистологическом исследовании и распространенности)?

4. Если опухоль потенциально курабельна, каких она требует методов лечения (например, хирургия +/- химиотерапия +/- лучевая терапия)?

- Стоит ли проводить неоадьювантную терапию? Если пациент ответит на лечение, неоадьювантная терапия может повысить шансы на благоприятный исход (например, уменьшение опухоли в объеме, что позволит удалить ее операционным путем с негативными краями резекции). В то же время существует риск прогрессии заболевания, если пациент не ответит на неоадьювантную терапию.
- Стоит ли проводить адьювантную терапию?

Если пациенту уже проведена радикальная терапия, ответить на этот вопрос часто бывает очень сложно. Для некоторых пациентов радикальное удаление опухоли является достаточным объемом вмешательства. Тем не менее часть пациентов нуждаются в адьювантной терапии. Нельзя точно сказать, будет ли для конкретного пациента такая же польза от адьювантной терапии, как наблюдалась в среднем в популяции. В настоящее время не существует каких-либо определенных биологических или радиологических показаний к данному виду терапии. Это бывает довольно трудно объяснить пациентам, так как использование статистических данных соотношения пользы и риска может повлиять на их решение. Существующие приложения (например, www.adjuvantonline.com) могут помочь в принятии решения и его аргументации для пациента.

При решении вопроса о назначении адьювантной терапии необходимо учитывать следующие факторы.

Наличие факторов риска местного рецидива, например большой размер опухоли, близость ее расположения к краю резекции, поражение регионарных лимфатических узлов. В таких случаях может быть показана адьювантная лучевая терапия.

Наличие факторов риска гематогенного метастазирования, например низкая степень дифференцировки опухоли, инвазия лимфатических и кровеносных сосудов, поражение регионарных лимфатических узлов. В таких случаях для снижения риска появления отдаленных метастазов может быть целесообразным проведение адьювантной химиотерапии.

Метастазирование в регионарные лимфатические узлы:

- если для опухоли данной локализации возможно предсказать наиболее вероятный путь регионарного метастазирования, для ее эрадикации на субклинической стадии может быть целесообразным проведение лучевой терапии;
- если для опухоли данной локализации наиболее вероятный путь регионарного метастазирования предсказать невозможно, наиболее целесообразно проведение системной терапии.
- Какие потенциальные побочные эффекты и осложнения имеет выбранная терапия?
- Соответствует ли общее состояние пациента назначаемому виду терапии? Необходимо принимать во внимание возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний.
- Каковы приоритеты пациента?
 - Различные пациенты имеют разные взгляды на лечение. Некоторые отдают приоритет терапии со значительными побочными эффектами, если в данном случае имеется хотя бы небольшой шанс на излечение, для других наиболее важно качество жизни.
 - Необходимо взвесить потенциальные преимущества лечения, с одной стороны, и побочные эффекты (как ранние, так и отдаленные) и риски — с другой. Это особенно важно при решении вопроса о необходимости назначения адъювантной терапии.

5. В случае инкурабельного опухолевого процесса (как в связи с особенностями опухоли, так и в связи с нестабильностью общего состояния пациента) каковы цели возможных терапевтических действий? Например, симптоматическая терапия, замедление прогрессии заболевания, профилактика осложнений.

- Что должно включать лечение?
- Какова вероятная частота ответа на терапию/увеличения выживаемости?
- Какие потенциальные побочные эффекты и осложнения имеет выбранная терапия?
- Соответствует ли общее состояние пациента назначаемому виду терапии? Необходимо принимать во внимание возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний.
- Каковы приоритеты пациента?
 - Важно, чтобы пациент понимал преимущества и риски лечения. Первоначальные ожидания могут быть нереалистичными и влиять на выбор при дальнейшем обсуждении.
 - Различные пациенты имеют разные взгляды на лечение. Некоторые отдают приоритет терапии со значительными побочными эффек-

тами, если в данном случае имеется хотя бы небольшой шанс на излечение, для других наиболее важно качество жизни.

ОЦЕНКА ОТВЕТА ОПУХОЛИ НА ТЕРАПИЮ

Существует множество различных методов оценки эффективности противоопухолевого лечения. При доступности оценки размера опухоли (например, при раке молочной железы) возможно ее периодическое измерение и сопоставление с предыдущими результатами. При некоторых типах опухоли существуют характерные маркёры, уровень которых коррелирует с ответом на лечение. К таким относится, например, простатоспецифический антиген при раке предстательной железы. В других случаях оценка эффекта проводится лучевыми методами диагностики [например, с помощью компьютерной томографии (КТ), сцинтиграфии костей скелета, позитронно-эмиссионной томографии] с применением специальных критериев, например RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) — критерии оценки эффективности лечения при солидных опухолях. Данная шкала позволяет оценивать как основные, так и дополнительные очаги.

- Основные очаги — очаги, которые могут быть точно измерены как минимум в одном измерении при наибольшем диаметре не менее 10 мм на КТ или не менее 20 мм при рентгенографии органов грудной клетки.
- Дополнительные очаги — остальные образования, включая образования небольшого размера, например лептоменингеальные очаги поражения (карциноматоз мозговых оболочек), асцит, плевральный и перикардиальный выпот.

Критерии RECIST 1.1 для оценки основных очагов

- Полный ответ — исчезновение всех основных очагов. Все увеличенные лимфатические узлы должны уменьшиться до размера менее 10 мм в наименьшем измерении.
- Частичный ответ — уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30% исходной.
- Стабилизация заболевания — в случае несоответствия критериям ни полного ответа, ни прогрессии заболевания, при оценке наименьшей суммы диаметров.
- Прогрессия заболевания — увеличение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 20% с момента начала лечения (в абсолютных значениях — не менее чем на 5 мм) или появление новых очагов (одного или более). Учитывается наименьшая сумма диаметров.

Критерии RECIST 1.1 для оценки дополнительных очагов

- Полный ответ — исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация показателей опухолевых маркёров. Все лимфатические узлы должны быть размером менее 10 мм в наименьшем измерении.
- Неполный ответ/стабилизация заболевания — наличие одного или более дополнительных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркёра выше нормы.
- Прогрессия заболевания — появление одного и более новых очагов и/или не вызывающая сомнений прогрессия существующих дополнительных очагов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cancer Research UK. All cancers combined Key Facts. Available from: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/keyfacts/Allcancerscombined/> (accessed 1 January 2014).
2. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009. 45 (2): 228–247. Epub 23 December 2008.

ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ

Анализ общего состояния проводится в целях количественной оценки физического состояния пациента и облегчения принятия решения касательно необходимой терапии. Оценка общего состояния должна быть частью рутинной практики при работе со всеми онкологическими пациентами. Существует несколько шкал оценки (табл. 1.1).

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЁРЫ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Опухолевые маркёры — вещества, как правило, белковой природы, продуцируемые опухолевыми или нормальными клетками в ответ на рост опухоли.

Существуют как специфичные для определенных опухолей маркёры, так и неспецифичные, характерные для опухолей различных локализаций.

Таблица 1.1

Оценка общего состояния пациента

Оценка, %	Общее состояние по шкале Карновского	Оценка, баллы	Общее состояние по шкале WHO/ECOG
100	Нормальное состояние, отсутствие симптомов заболевания	0	Бессимптомное течение, сохранение полной активности и способности без ограничений выполнять тот же объем работ, что и до болезни
90	Сохранение нормальной активности, наличие незначительных симптомов заболевания	1	Появление симптомов, неспособность выполнять тяжелую работу, но сохранение способности к легкому труду или сидячей работе, необходимости в госпитализации нет
80	Нормальная активность затруднена. Наличие симптомов заболевания	–	–
70	Полная утрата трудоспособности, сохранение способности к самообслуживанию	2	Сохранение способности к самообслуживанию, но утрата трудоспособности. Ежедневно проводит в постели <50% времени
60	Периодически возникает необходимость в постоянной помощи, но сохранение способности самостоятельно удовлетворять большую часть личных потребностей	–	–
50	Нуждается в значительной помощи и частом медицинском обслуживании	3	Ограниченное сохранение способности к самообслуживанию. Ежедневно проводит в постели >50% времени
40	Инвалидизация, необходима специальная помощь	–	–
30	Тяжелая инвалидизация, необходима госпитализация, но не по жизненным показаниям	4	Полная инвалидизация и утрата способности к самообслуживанию. Постоянное нахождение в постели
20	Тяжелобольной, необходимы экстренная госпитализация и поддерживающая терапия	–	–
10	Умирающий, быстрая прогрессия, летальный исход	–	–
0	Смерть	5	Смерть

Адаптировано из: Ma C. et al. European Journal of Cancer (2010). 46: 3175–83. Воспроизведено с разрешения Elsevier