

## НЕГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

<sup>1</sup>Алексеев С.М., <sup>2</sup>Полторацкий А.Н., <sup>2</sup>Смагина М.В., <sup>3</sup>Горелик С.Г.

<sup>1</sup>ФГБУ "НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Национальный исследовательский университет «БелГУ», г. Белгород, Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

---

В статье рассмотрены вопросы влияния полиморбидности на тактику лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого. Особое внимание уделено распространенности негематологических осложнений при применении стандартных схем химиотерапии и таргетной терапии у пациентов разных возрастных групп. Полученные нами данные показали, что при определении метода специальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с раком легкого для определения тактики лечения необходимо производить комплексную оценку состояния больного и определение факторов, связанных с феноменом полиморбидности. При применении химиотерапии у пациентов с неоперабельным раком легкого по негематологической токсичности является более приемлемой таргетная терапия. При этом по некоторым показателям токсичности таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом у больных пожилого и старческого возраста не имеет различий с таковой у пациентов среднего возраста.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, полиморбидность, химиотерапия.

## NONHEMATOLOGIC COMPLICATIONS AT CARRYING OUT CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS IN ELDER AGE GROUPS

<sup>1</sup>Alexeev S.M., <sup>2</sup>Poltoratsky A.N., <sup>2</sup>Smagina M.V., <sup>3</sup>Gorelik S.G.

<sup>1</sup>FSBI "Research institute of oncology named after N. N. Petrov" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow city, Russia

<sup>2</sup>Institute of pulmonology of Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "Belgorod State National Research University" (The National Research University "Belgorod State University"/"BelSU"), 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

---

In article questions of influence of a polymorbidity on treatment tactics for patients in elder and older age with an inoperable nonsmall-cell lung cancer are considered. The special attention is spared to prevalence of nonhematologic complications at application of standard schemes of chemotherapy and target therapy for patients in different age groups. The analysis results obtained by us are showed that at determining of method special therapy for patients in old and elderly age with lung cancer it is necessary to carrying out complex assessment of general state of the patient and definition of factors connected with a phenomenon of polymorbidity for definition of treatment tactics. At application of chemotherapy for patients with an inoperable lung cancer on nonhematologic toxicity target therapy is more acceptable. At that on some indicators of toxicity target therapy of nonsmall-cell lung cancer by erlotiniby at patients in old and elderly age has no distinctions with that at patients of middle age.

Keywords: old and elderly age, multimorbidity, chemotherapy.

**Актуальность.** Процесс старения затрагивает все уровни биологической организации и напрямую связан с состоянием здоровья человека и продолжительностью его жизни, что ведет к сокращению приспособительных возможностей организма, увеличению вероятности смерти [2,3,4]. По мере старения закономерно, хотя и с различной скоростью, возникают нарушения гомеостаза и накапливаются повреждения на уровне клеток и тканей, обусловленные действием как внешних, так и внутренних повреждающих факторов, что в

сумме и увеличивает частоту возникновения рака. Поэтому в увеличении частоты онкологических заболеваний по мере старения участвуют различные механизмы, которые включают повреждающее воздействие внешней среды (канцерогены, радиация, стресс, переизбыток и др.), генетическую предрасположенность к определенным формам рака, онтогенетические механизмы и метаболические факторы. Каждый из этих механизмов вносит свой вклад в возрастное увеличение частоты онкологических заболеваний. Среди онкологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста первое место занимает рак легкого [1,5]. Говоря о функциональном состоянии пациента с раком легкого в старшей возрастной группе, необходимо учитывать особенности пожилого возраста, в частности, компенсаторные, адаптационные реакции организма и наличие полиморбидного фона, поскольку от этого во многом зависит решение о способе лечения данной категории больных, имеющих противопоказания к хирургическому лечению [2,6,7]. В то же время возможности применения химиотерапии у лиц пожилого и старческого возраста зачастую бывают ограничены в связи с ее токсичностью, с одной стороны, и наличием сопутствующей патологии и общим состоянием пожилых и старых пациентов, с другой стороны. Решение в пользу той или иной комбинации химиотерапии должно быть сбалансированным между ожидаемым эффектом и токсичностью применяемых препаратов [5]. Поэтому актуальным является изучение распространенности негематологических осложнений различных видов химиотерапии у пациентов старших возрастных групп с полиморбидным фоном.

**Цель исследования:** изучить распространенность негематологических осложнений различных видов химиотерапии у пациентов старших возрастных групп с полиморбидным фоном.

### **Материалы и методы**

Исследование проведено на базе НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Акад. И.П. Павлова. В настоящем исследовании данная проблема рассмотрена на вариантах химиотерапии, применяемых при раке легкого. Объектом исследования явился контингент больных с раком легкого IIВ, IIIА, IIIВ стадии с субкомпенсированными клиническими проявлениями.

В исследуемую группу вошло 96 больных пожилого и старческого возраста. Возраст пациентов составил от 60 до 89 лет (средний возраст  $72,2 \pm 4,1$  года), мужчин – 80 чел., женщин – 16 чел. Были выделены следующие подгруппы:

получающие «традиционную» (этапную) химиотерапию (n=31): возраст пациентов составил от 60 до 86 лет (средний возраст  $70,1 \pm 4,0$  года), мужчин – 24 чел., женщин – 7 чел.; получающие таргетную терапию (n=31): возраст пациентов составил от 60 до 86 лет (средний возраст  $71,1 \pm 3,1$  года), мужчин – 26 чел., женщин – 5 чел.; получающие симптоматическое

лечение (n=34): возраст пациентов составил от 60 до 89 лет (средний возраст  $74,0 \pm 4,5$  года), мужчин – 30 чел., женщин – 4 чел.

В контрольную вошло 99 больных среднего возраста с раком легкого. Возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст  $48,2 \pm 5,4$  года), мужчин – 81 чел., женщин – 18 чел. Были выделены следующие подгруппы:

получающие «традиционную» (этапную) химиотерапию (n=31): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст  $47,8 \pm 3,0$  года), мужчин – 26 чел., женщин – 5 чел.;

получающие таргетную терапию (n=33): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст  $50,2 \pm 4,2$  года), мужчин – 30 чел., женщин – 3 чел.;

получающие симптоматическое лечение (n=35): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст  $47,9 \pm 2,3$  года), мужчин – 25 чел., женщин – 10 чел.

Примененные методы терапии. У пациентов, которым применялась т.н. стандартная химиотерапия, использовались следующие схемы полихимиотерапии: гемзар ( $1250 \text{ мг/м}^2$ ) + карбоплатин (AUC6) – у 14 пациентов и таксол ( $220 \text{ мг/м}^2$ ) + цисплатин ( $80 \text{ мг/м}^2$ ) – у 10 больных. У пациентов, у которых применялась таргетная терапия, по результатам молекулярно-генетического анализа назначался эрлотиниб (Тарцева) в дозе 150 мг ежедневно. В этих группах сопутствующая терапия включала антиэметики (зофран, метоклопрамид) в стандартных дозах. Пациенты, отнесенные к группе симптоматического лечения, получали паллиативную помощь.

Для статистической обработки результатов исследования использован метод оценки значимости различий двух совокупностей путем применения критерия t-Стьюдента; для ранжирования статистических явлений применен факторный анализ и критерий F (Фишера). При проведении статистической обработки данных они были внесены в электронные таблицы «Excel», математико-статистическая обработка выполнена с использованием программы «StatgraphicsplusforWindows», версия 7.0.

**Результаты исследования.** В таблице 1 представлены данные о негематологической токсичности различных методов терапии, в частоте которых выявлены достоверные отличия между группами пациентов. При стандартной терапии 19 пациентов (61,3 %) среднего возраста и 20 (64,5 %) пациентов пожилого и старческого возраста жаловались на тошноту. При применении таргетной терапии тошнота наблюдалась только у 4 (12,1 %) и 9 (26,5 %) пациентов, соответственно. При анализе больных с жалобами на рвоту обнаружено следующее: рвота наблюдалась у 11 (35,5 %) пациентов среднего возраста и 10 (32,3 %) пациентов пожилого и старческого возраста при использовании стандартной химиотерапии и у 3 (9,1 %) пациентов среднего возраста и у 4 (11,8 %) пациентов пожилого и старческого возраста при применении таргетной терапии. Диарея как результат токсичности различных

химиопрепаратов наблюдалась у 9 (29,0 %) пациентов среднего возраста и 18 (58,1 %) пациентов пожилого и старческого возраста, получавших стандартную терапию и у 3 (9,1 %) пациентов среднего возраста и 5 (14,7 %) пожилого и старческого возраста, принимавших таргетную терапию. При применении стандартной химиотерапии алопеция наблюдалась у 4 (12,9 %) пациентов среднего возраста и 1 (3,2 %) пациента пожилого и старческого возраста. При использовании таргетной терапии данного осложнения не было.

Оказалось, что такие осложнения, как тошнота, рвота и диарея, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречались у людей пожилого и старческого возраста, чем у пациентов среднего возраста. В то же время при использовании таргетной терапии у пациентов всех возрастных групп частота этих осложнений была достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше.

*Таблица 1*

Основные показатели негематологической токсичности различных методов терапии рака легкого

Признаки токсичности	Пациенты среднего возраста		Пациенты пожилого и старческого возраста	
	стандартная терапия (n=31)	таргетная терапия (n=33)*	стандартная терапия (n=31)	таргетная терапия (n=34)**
Тошнота	19 (61,3 %)	4 (12,1 %)*	20 (64,5 %)	9 (26,5 %)*,**
Рвота	11 (35,5 %)	3 (9,1 %)*	10 (32,3 %)	4 (11,8 %)*
Диарея	9 (29,0 %)	3 (9,1 %)*	18 (58,1 %)**	5 (14,7 %)*,**
Алопеция	4 (12,9 %)	0 (0,0 %)*	1 (3,2 %)	0 (0,0 %)

\*  $p < 0,05$  между показателями у пациентов одной возрастной группы, получающих таргетную и стандартную терапию;

\*\*  $p < 0,05$  между соответствующими показателями у пациентов старших возрастных групп и пациентов среднего возраста.

Достоверных отличий в частоте других вариантов негематологической токсичности (со стороны пищеварительной системы – анорексия, стоматит, диспепсия, боли в животе, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения функции печени; со стороны органа зрения – конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит, кератит, язва роговицы; со стороны дыхательной системы – кашель, одышка, носовое кровотечение, интерстициальные заболевания легких; со стороны центральной и периферической нервной системы – головная боль, невралгия, депрессия; дерматологические реакции – сыпь, сухость кожи, зуд; прочие – лихорадка, повышенная утомляемость, озноб, тяжелые инфекции, пневмония, сепсис, фиброзное воспаление подкожной клетчатки, снижение массы тела) в нашем исследовании выявлено не было ни в отношении различий по возрасту пациентов, ни в отношении различий по видам терапии (табл. 2).

*Таблица 2*

Показатели негематологической токсичности различных методов терапии рака легкого

Признаки токсичности	Пациенты среднего возраста		Пациенты пожилого и старческого возраста	
	стандартная терапия (n-31)	таргетная терапия(n-33)	стандартная терапия(n-31)	таргетная терапия(n-34)
Пищеварительная система	4 (12,9 %)	3(9,1 %)	4(12,9 %)	3(8,8 %)
Органы зрения	2(6,5 %)	1(3,0 %)	2(6,5 %)	1(2,9 %)
Дыхательная система	3(9,7 %)	3(9,1 %)	3(9,7 %)	3(8,8 %)
Центральная и периферическая нервная система	2(6,5 %)	2(6,1 %)	2(6,5 %)	2(5,9 %)
Дерматологические реакции	5(16,1 %)	4(12,1 %)	4(12,9 %)	5(14,7 %)
Прочие	2(6,5 %)	2(6,1 %)	3(9,7 %)	2(5,9 %)

Как видно из таблицы 2, частота встречаемости негематологических осложнений со стороны пищеварительной системы у лиц среднего возраста при применении стандартной полихимиотерапии равна 12,9 % (4 больных), при применении таргетной терапии – 9,1 % (3 больных), у больных старческого возраста – 12,9 % (4 больных) и 8,8 % (3 больных), соответственно.

Осложнения со стороны органов зрения встречались: у больных среднего возраста при использовании стандартных методик полихимиотерапии в 6,5 % (3 больных) случаев, при применении таргетной терапии – в 3,0 % (1 больной) случаев, у больных пожилого и старческого возраста – в 6,5 % (2 пациента) и 2,9 % (1 пациент), соответственно.

Со стороны дыхательной системы негематологические осложнения встречались: у больных среднего возраста в 9,7 % (3 больных) случаев при применении стандартной терапии и 9,1 % (3 больных) случаев при таргетной терапии; у больных пожилого и старческого возраста – в 9,7 % (3 пациента) и 8,8 % (3 больных) случаев, соответственно.

Негематологические осложнения со стороны центральной и периферической нервной системы отмечены у 6,5 % и 6,1 % больных среднего возраста и 6,5 % и 5,9 % больных пожилого и старческого возраста, соответственно.

Дерматологические реакции имели место у 5 (16,1 %) пациентов среднего возраста при применении стандартной полихимиотерапии и у 4 (12,1 %) пациентов при применении таргетной терапии; у больных пожилого и старческого возраста дерматологические реакции встречались у 4 (12,9 %) и 5 (14,7 %) пациентов, соответственно.

Прочие негематологические осложнения отмечены: у пациентов среднего возраста – в 6,5 % и 6,1 % случаев; у пациентов пожилого и старческого возраста – в 9,7 % и 5,9 % случаев, соответственно.

**Обсуждение.** Учитывая, что для пациентов старшей возрастной группы характерна полиморбидность, при этом у пациентов чаще обнаруживают сочетание 2, 3, а иногда и

более заболеваний, это создает дополнительные трудности в лечении и ухудшает прогноз любого заболевания. Так, некорректируемая после терапии бронходилататорами, антибиотиками, стимуляции диафрагмы и постурального дренажа дыхательная недостаточность III степени, некорректируемая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, некомпенсируемый сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность и т.д. являются противопоказаниями к хирургическому лечению рака легкого. В то же время возможности применения химиотерапии у лиц пожилого и старческого возраста зачастую бывают ограничены в связи с ее токсичностью, с одной стороны, и наличием сопутствующей патологии и общим состоянием пожилых и старых пациентов, с другой стороны. Решение в пользу той или иной комбинации химиотерапии должно быть сбалансированным между ожидаемым эффектом и токсичностью применяемых препаратов. Традиционные химиотерапевтические препараты обладают выраженным системным действием и отрицательно сказываются на качестве жизни больного. Частота ответа при немелкоклеточном раке легкого уменьшается с каждым последующим режимом химиотерапии. В связи с этим сегодня внимание онкологов приковано к принципиально новому классу химиотерапевтических препаратов – средствам таргетной терапии. В нашем исследовании при анализе негематологической токсичности методов терапии рака легкого необходимо отметить, что у больных разных групп наблюдалась тошнота, рвота, диарея и алопеция легкой или умеренной степени токсичности (I–II степень). При этом такие осложнения как тошнота, рвота и диарея достоверно чаще встречались у людей пожилого и старческого возраста, чем у пациентов среднего возраста. При использовании таргетной терапии у пациентов всех возрастных групп частота осложнений была меньше. Достоверных отличий в частоте других вариантов негематологической токсичности (со стороны пищеварительной системы, органов зрения, дыхательной системы, центральной и периферической нервной системы, а также дерматологические реакции и прочие осложнения) выявлено не было ни в отношении различий по возрасту пациентов, ни в отношении различий по видам терапии. Летальных исходов, связанных с лечением, не отмечено.

Таким образом, побочные эффекты во всех группах больных в целом были невыраженными, носили обратимый характер и не приводили к прерыванию лечения.

### **Выводы**

1. При определении метода специальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с раком легкого для определения тактики лечения необходимо производить

комплексную оценку состояния больного и определение факторов, связанных с феноменом полиморбидности.

2. У неоперабельных больных раком легкого пожилого и старческого возраста предпочтительным методом лечения является химиотерапия.

3. В пожилом и старческом возрасте таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого на фоне снижения компенсаторных механизмов и полиморбидности по негематологической токсичности является более приемлемой, чем стандартная химиотерапия: при ее проведении доля пациентов, у которых наблюдается тошнота, на 28,0 % меньше, доля пациентов, у которых наблюдается рвота, на 21,5 % меньше, и диарея – на 43,4 % меньше, чем у пациентов того же возраста, получающих стандартную химиотерапию.

4. По показателям негематологической токсичности (рвота, диарея) таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом у больных пожилого и старческого возраста не имеет различий с таковой у пациентов среднего возраста.

### Список литературы

1. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Классификация оперативных вмешательств при раке легкого // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 47-55.
2. Ильина О. Б. Адаптационные возможности функциональных систем больных раком легкого со вторичными воспалительными изменениями: дис. ... канд. мед. наук: 14. 00. 27, 14.00.16 / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2005. – 25 с.
3. Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология (научно-практический журнал). Электронный журнал. – 2013. – № 1.
4. Кишкун А. А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 976 с.
5. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 5-17.
6. Dmitriev V.N., Dmitrieva T.V., Prashchayeu K.I. Morbidity and mortality rate from malignant neoplasms among Belgorod region population as a gerontological problem // Adv. geront. – 2011. – Vol.24. – № 3. – P. 385-392.
7. Fountain S.W. Guidelines on the selection of patients with lur. cancer for surgery // Thorax. – 2001. – 56. – P. 89-108.

**Рецензенты:**

Сперанский С.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород.

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора АНО «НИМЦ «ГЕРОНТОЛОГИЯ», г. Москва.