

УДК 616-053.9-085.28:616.15-08-06

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

¹Алексеев С.М., ²Полторацкий А.Н., ²Смагина М.В., ³Горелик С.Г.

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Москва;

²Институт пульмонологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург;

³Национальный исследовательский университет «БелГУ»,
Белгород, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

В статье рассмотрено влияние полиморбидности у пациентов пожилого и старческого возраста с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого на тактику лечения. А также распространенность гематологических осложнений у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста при применении стандартных схем химиотерапии и таргетной терапии. Наши данные показали, что таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого у людей пожилого и старческого по встречаемости гематологических осложнений имеет преимущество перед стандартной химиотерапией, т.е. является менее гематологически токсичной и вызывает лейкопению в 2,4 раза реже, нейтропению – в 2,2 раза реже и тромбоцитопению – в 3,8 раза реже, чем стандартная химиотерапия. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом в пожилом и старческом возрасте является более гематологически токсичной, чем в среднем возрасте.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, полиморбидность, химиотерапия

HEMATOLOGIC COMPLICATIONS OF DIFFERENT VARIANTS CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS IN ELDER AGE GROUPS

¹Alekseev S.M., ²Poltoratsky A.N., ²Smagina M.V., ³Gorelik S.G.

¹FSBI «Research institute of oncology named after N.N. Petrov»

Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²Institute of pulmonology of Saint Petersburg State Medical
University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg;

⁴Federal State Autonomous Educational Institution of Higher
Professional Education «Belgorod State National Research University»
(The National Research University

«Belgorod State University»), Belgorod, e-mail: gorelik@bsu.edu.ru

In article questions of influence of a polymorbid on treatment tactics for patients in elder and older age with inoperable nonsmall-cell lung cancer are considered. And also prevalence of hematologic complications at patients of middle, elderly and old age at application of standard schemes chemotherapy and target therapy. The analysis results obtained by us are showed that target therapy of nonsmall-cell lung cancer for patient in elderly and old age at occurrence hematologic complications has advantage before standard chemotherapy, i.e. less hematologic toxic and causes a leucopenia in 2,4 times rare, a neutropenia in 2,2 times rare and thrombocytopenia in 3,8 times rare than standard chemotherapy. Target therapy of nonsmall-cell lung cancer by erlotiniby for patient in elderly and old age is more hematologic toxic, than in the middle age.

Keywords: elderly and old age, polymorbidity, chemotherapy

Одной из особенностей больных пожилого и старческого возраста является полиморбидность, т.е. наличие у большинства из них нескольких заболеваний, каждое из которых имеет свои специфические проявления, особенности течения, осложнений. Кроме того, развитие какого-либо заболевания часто вызывает у пожилых декомпенсацию сопутствующей патологии, что осложняет не только диагностику, но и лечение данной категории больных [1, 6]. В современной онкологии наряду с оперативным пособием и лучевым воздействием химиотерапия является одним из важнейших компонентов лечения, особенно при

невозможности оперативного лечения у пациентов пожилого и старческого возраста с множественной сопутствующей патологией [2, 4, 5, 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. Большинство больных немелкоклеточным раком

легкого не получают даже II линии химиотерапии, т.к. ее токсические эффекты настолько серьезны, что не компенсируют положительные эффекты, которые может дать такое лечение. В связи с этим сегодня внимание онкологов приковано к принципиально новому классу химиотерапевтических препаратов – средствам таргетной терапии, которые оказывают свое действие только на опухолевые клетки в очаге новообразования пораженного органа, имеют благоприятный профиль переносимости и, соответственно, более высокий уровень качества жизни пациентов, и позволяют проводить лечение даже в амбулаторных условиях [2, 3, 4, 5, 7, 8, 9]. Поэтому вопрос изучения осложнений различных видов химиотерапии у пациентов пожилого и старческого с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого, учитывая полиморбидный фон, является актуальным.

Цель исследования: изучить распространенность гематологических осложнений различных видов химиотерапии у пациентов старших возрастных групп.

Материалы и методы исследования

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 IIB, IIIA, IIIB стадии с субкомпенсированными клиническими проявлениями.

В исследуемую группу вошли 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:

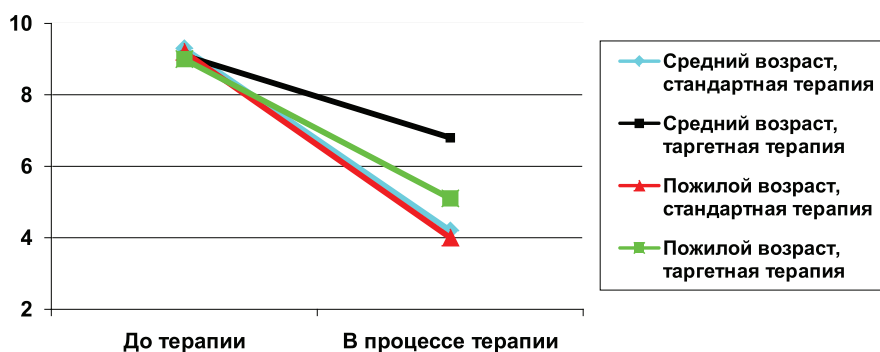
получающие «традиционную» (этапную) химиотерапию ($n = 31$): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст $47,8 \pm 3,0$ года), мужчин – 26 чел., женщин – 5 чел.; получающие таргетную терапию ($n = 33$): возраст пациентов составил от 40 до 59 лет (средний возраст $50,2 \pm 4,2$ года), 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 мг/м^2) + карбоплатин (AUC6) – у 14 пациентов и таксол (220 мг/м^2) + цисплатин (80 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 «Statgraphics plus for Windows», версия 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ гематологической токсичности методов терапии у пациентов разных возрастных групп показал следующее. Содержание лейкоцитов в крови у пациентов пожилого и старческого возраста в группах как стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо и составило соответственно $9,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ и $9,0 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$. В контрольный срок наблюдения (4 недели после окончания курса химиотерапии) эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили соответственно $4,0 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $5,1 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$; при этом у пациентов, получавших таргетную терапию, снижение уровня лейкоцитов было достоверно менее выраженным ($p < 0,05$). Содержание лейкоцитов в крови у пациентов среднего возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо и составило $9,3 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ и $9,1 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно и не отличалось от аналогичных показателей у лиц старших возрастных групп ($p > 0,05$). В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили соответственно $4,2 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ и $6,8 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом снижение уровня лейкоцитов в группе пациентов, получавших стандартную терапию, было более значимым, чем среди пациентов, получавших таргетную терапию ($p < 0,05$). Кроме того, снижение содержания лейкоцитов у пациентов среднего возраста, получавших таргетную терапию, было менее выраженным, чем у аналогичной группы пациентов пожилого и старческого возраста ($p < 0,05$) (рисунок).



Содержание лейкоцитов у больных различных возрастных групп до и в процессе терапии ($\times 10^9/\text{л}$)

Содержание нейтрофилов в крови у пациентов пожилого и старческого возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо и составило соответственно $4,7 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $4,6 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$. В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили соответственно $1,8 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ и $2,6 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$; при этом у пациентов, получавших таргетную терапию, снижение уровня нейтрофилов было достоверно менее выраженным ($p < 0,05$). Содержание нейтрофилов в крови у пациентов среднего возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо и составило $4,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ и $4,7 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно и не отличалось от аналогичных показателей у лиц старших возрастных групп ($p > 0,05$). В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили, соответственно $2,2 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $3,5 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ при этом снижение уровня нейтрофилов в группе пациентов, получавших стандартную терапию, было более значимым, чем среди пациентов, получавших таргетную терапию ($p < 0,05$). Кроме того, снижение содержания нейтрофилов у пациентов среднего возраста, получавших таргетную терапию, было менее выраженным, чем у аналогичной группы пациентов пожилого и старческого возраста ($p < 0,05$).

Следует отметить, что снижение содержания нейтрофилов в крови пациентов среднего возраста, получавших таргетную терапию, было менее выраженным, чем у аналогичной группы пациентов пожилого и старческого возраста ($p < 0,05$).

Содержание эритроцитов в крови у пациентов пожилого и старческого возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо и составило, соответственно, $3,8 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $3,9 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$.

В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили соответственно $3,0 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $3,1 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$, при этом достоверных различий в содержании эритроцитов в крови у пациентов обеих групп выявлено не было ($p > 0,05$). Содержание эритроцитов в крови у пациентов среднего возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо, составило соответственно $3,9 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $4,0 \pm 0,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и не отличалось от аналогичных показателей у лиц старших возрастных групп ($p > 0,05$). В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили, соответственно, $3,1 \pm 0,2 \cdot 10^{12}/\text{л}$ и $3,5 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$; при этом снижение уровня эритроцитов в группе пациентов, получавших стандартную терапию, было более значимым, чем среди пациентов, получавших таргетную терапию ($p < 0,05$). Кроме того, снижение содержания эритроцитов у пациентов среднего возраста, получавших таргетную терапию, было менее выраженным, чем у аналогичной группы пациентов пожилого и старческого возраста ($p < 0,05$).

Содержание тромбоцитов в крови у пациентов пожилого и старческого возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо и составило соответственно $210,3 \pm 6,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и $205,5 \pm 5,7 \cdot 10^9/\text{л}$. В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ($p < 0,05$) и составили соответственно $140,2 \pm 4,2 \cdot 10^9/\text{л}$ и $162,2 \pm 4,5 \cdot 10^9/\text{л}$, при этом достоверных различий в содержании тромбоцитов в крови у пациентов обеих групп выявлено не было ($p > 0,05$). Содержание тромбоцитов в крови у пациентов среднего возраста как в группе стандартной терапии, так и таргетной терапии до начала лечения было сопоставимо, составило соответственно $212,8 \pm 8,1 \cdot 10^9/\text{л}$ и $208,2 \pm 7,9 \cdot 10^9/\text{л}$ и не отличалось от аналогичных показателей у лиц

старших возрастных групп ($p > 0,05$). В контрольный срок наблюдения эти показатели имели недостоверную тенденцию к снижению ($p > 0,05$) и составили соответственно $188,2 \pm 12,1 \cdot 10^9/\text{л}$ и $194,5 \pm 7,4 \cdot 10^9/\text{л}$. Следует отметить, что у пациентов пожилого и старческого возраста произошло достоверное по сравнению с пациентами среднего возраста снижение данного показателя ($p < 0,05$).

Вместе с тем изучение средних показателей содержания форменных элементов в сыворотке крови не отражает частоту гематологических осложнений. Изучение частоты таких осложнений показало следующее (таблица). Лейкопения наблюдалась

у 38,7% пациентов пожилого и старческого возраста, получавших стандартную терапию, и у 14,7% пациентов, получавших таргетную терапию, причем при назначении таргетной терапии лейкопения наблюдалась достоверно реже ($p < 0,05$). У пациентов среднего возраста при таргетной терапии лейкопения также наступала достоверно реже, чем при стандартной (6,1 и 16,1%, соответственно, $p < 0,05$). Важно отметить, что при обоих вариантах терапии в пожилом и старческом возрасте лейкопения наблюдалась достоверно чаще, чем у пациентов среднего возраста ($p < 0,05$). Такие же закономерности выявлены в отношении частоты нейтропении и тромбоцитопении.

Гематологическая токсичность различных методов химиотерапии

Вид токсичности	Пациенты среднего возраста (кол-во, чел./доля, %)		Пациенты пожилого и старческого возраста (кол-во, чел./доля, %)	
	Стандартная терапия (n = 31)	Таргетная терапия (n = 33)	Стандартная терапия (n = 31)	Таргетная терапия (n = 34)
Лейкопения	5 (16,1%)	2 (6,1%)*	12 (38,7%)**	5 (14,7%)*,**
Нейтропения	6 (19,4%)	1 (3,0%)*	11 (35,5%)**	5 (14,7%)*,**
Анемия	2 (6,5%)	2 (6,1%)	5 (16,1%)**	6 (17,6%)**
Тромбоцитопения	4 (12,9%)	1 (3,0%)*	13 (41,9%)**	4 (11,8%)*,**

Примечания:

* $p < 0,05$ 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.

Случаи анемии у пациентов пожилого и старческого возраста, получавших стандартную и таргетную терапию, наблюдались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов среднего возраста с теми же видами терапии (соответственно 16,1 и 17,6%, 6,5 и 6,1%). При этом отличий в частоте анемии в зависимости от вида терапии выявлено не было ($p > 0,05$).

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 в связи с возможностью декомпенсации сопутствующей патологии и ухудшает прогноз заболевания. Поэтому в настоящее время совершенствование химиотерапии идет как по пути повышения эффективности, так и снижения токсичности применяемых средств [Depierre A. et al., 1999; Edelman M.J. et al., 2001; Crino L. et al., 2010]. Однако в проведенном исследовании показано, что во всех группах пациентов были отмечены побоч-

ные эффекты, которые носили обратимый и кратковременный характер и не приводили к прерыванию лечения. Системные гематологические токсические реакции при проведении как полихимиотерапии, так и таргетной терапии у больных немелкоклеточным раком легкого в большинстве случаев были умеренными и соответствовали 1–2 степени токсичности. Однако системные гематологические токсические реакции были менее выраженные у пациентов, получавших таргетную терапию. Кроме того, у пациентов пожилого и старческого возраста, получавших таргетную терапию, произошло достоверное по сравнению с аналогичной группой пациентов среднего возраста снижение показателей: лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении. Наши данные показывают, что применение таргетной терапии при лечении пациентов пожилого и старческого возраста немелкоклеточным раком легкого является менее гематологически токсичной, чем применение стандартных схем полихимиотерапии.

Выводы

1. По сравнению со стандартной терапией у людей пожилого и старческого возраста таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого имеет преимущество: является менее гематологически токсичной и вызывает лейкопению в 2,4 раза реже, нейтропению – в 2,2 раза реже и тромбоцитопению – в 3,8 раза реже, чем стандартная химиотерапия.

2. Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого эрлотинибом в пожилом и старческом возрасте является более гематологически токсичной, чем в среднем возрасте.

Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология (научно-практический журнал). Электронный журнал. – 2013. – № 1.
2. Чиссов В., Трахтенберг А., Колбанов К. Ошибки в диагностике и лечении рака легкого // Врач. – 2001. – № 9. – С. 16–20.
3. Хаустов Ю.Ю. Современные возможности лечения больных раком легкого 70 лет и старше: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 22 с.
4. Усков Д.А., Макеева И.В., Поме А.В. Неoadъювантная химиотерапия не мелкоклеточного рака легкого // Рос. онкол. журн. – 2001. – № 3. – С. 4–9.
5. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2001. – 20. – P. 247–253.
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.
8. Marino P., Preatoni A., Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy

in stages III A and III B non-small-cell lung cancer. // Cancer. – 1995. – 76. – P. 593–601.

9. Pecorino L. Molecular biology of cancer. – Oxford: Oxford University Press. – 2006. – 520 p.

References

1. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. Starcheskaja astenija (frailty) kak koncepcija sovremennoj gerontologii // Gerontology Scientific Journal. Jelektronnyj zhurnal. 2013. no. 1.
2. Chissov V., Trahtenberg A., Kolbanov K. Oshibki v diagnostike i lechenii raka legkogo // Doctor. 2001. no. 9. pp. 16–20.
3. Haustov Ju.Ju. Sovremennye vozmozhnosti lechenija bol'nyh rakom legkogo 70 let i starshe: Avtoref. dis. ... kand. med.nauk. M., 2000. 22 p.
4. Uskov D.A., Makeeva I.V., Pomje A.V. Neoad'juvantnaja himioterapija ne melkokletochnogo raka legkogo // Russian Journal of Oncology 2001. no. 3. P. 4–9.
5. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2001. 20. pp. 247–253.
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. no 3. pp. 385–392.
7. Fountain S.W. Guidelines on the selection of patients with lur. cancer for surgery // Thorax. 2001. 56. pp. 89–108.
8. Marino P., Preatoni A., Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in stages III A and III B non-small-cell lung cancer. // Cancer. 1995. 76. pp. 593–601.
9. Pecorino L. Molecular biology of cancer. – Oxford: Oxford University Press. – 2006. – 520 p.

Рецензенты:

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

Иванова М.А., д.м.н., профессор, профессор-консультант многопрофильного медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 17.01.2014.