

## ОЦЕНКА ХАРАКТЕРА, ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ И ТЯЖЕСТИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Некрасова О. В.<sup>1</sup>, Шаназаров Н. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский областной онкологический диспансер ТО «ООД», Тюмень, Россия (625032, Тюмень, ул. Барнаульская, 32), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

<sup>2</sup>Республиканский научный центр неотложной медицинской помощи Национального медицинского холдинга, Астана, Республика Казахстан (010000, Астана, ул. Керей Жанибек ханов, 3), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

Проведена оценка частоты развития нежелательных побочных реакций при различных вариантах химиотерапии, химиолучевого лечения и лучевой терапии больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Для удобства интерпретации полученных данных все нежелательные побочные реакции мы разделили на миелосупрессивные и немелосупрессивные. При оценке миелосупрессивных нежелательных реакций наблюдаемые различия в показателях обусловлены сравнительно большим токсическим воздействием на костномозговое кроветворение при внутривенном введении цитостатиков по сравнению с селективным внутриартериальным введением, когда препарат поступает непосредственно к опухоли, а также одномоментным, поэтому более агрессивным воздействием препаратов цисплатина, этопозида и лучевой терапии на костномозговое кроветворение. Более частое развитие немелосупрессивных нежелательных побочных эффектов в большей степени обусловлено прямым воздействием ионизирующего излучения на стенку пищевода, окружающую опухоль паренхиму легкого и саму опухоль.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, лучевая терапия.

## THE NATURE, INCIDENCE AND SEVERITY OF ADVERSE SIDE REACTIONS DURING CANCER THERAPY PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED NOT SMALL CELL LUNG CANCER

Nekrasova O. V.<sup>1</sup>, Shanazarov N. A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Regional Oncology Center, Tyumen, Russia (625032, Tyumen, st. Barnaulskaya, 32), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

<sup>2</sup>Chelyabinsk State Medical Academy, Chelyabinsk, Russia (454092, Chelyabinsk, st. Vorovsky, 64), e-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

The estimation of the incidence of adverse side effects in different types of chemotherapy and chemoradiation therapy and radiation therapy for patients with locally advanced NSCLC. For ease of interpretation of the data all of the undesirable side reactions were divided into myelosuppressive and nemielosuppressivnye. When evaluating the myelosuppressive adverse reactions observed differences in rates due to the relatively high toxicity to bone marrow hemopoiesis intravenous cytotoxic drugs compared to selective intra-arterial administration, when the drug is delivered directly to the tumor, as well as instantaneous, so the more aggressive influence of drugs cisplatin, etoposide, and radiation therapy on bone marrow hemopoiesis. Nemielosuppressivnyh more frequent development of unwanted side effects are more due to the direct effect of ionizing radiation on the wall of the esophagus, lung parenchyma surrounding the tumor and the tumor itself.

Key words: not small cell lung cancer, chemotherapy, radiation therapy.

### Введение

В настоящее время лучевая и химиотерапия широко и эффективно применяются в лечении злокачественных новообразований, в том числе и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), как самостоятельно, так и в комбинации друг с другом и другими методами лечения. Каждый из этих методов характеризуется мощным повреждающим воздействием на клетки не только опухолевой ткани, но и рядом расположенных структур. При этом

происходит увеличение частоты развития нежелательных побочных явлений, в том числе и связанных с ингибированием ростков кроветворения. Несмотря на увеличение количества осложнений, сочетанная химиолучевая терапия применяется все чаще вместо самостоятельной лучевой терапии [1,3,6,7]. Есть предпосылки, что такая терапия может стать стандартом лечения больных неоперабельными формами местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого на ближайшее десятилетие [4]. В связи с этим оценка характера, частоты развития и тяжести нежелательных побочных явлений при проведении противоопухолевой терапии для прогнозирования их возникновения и своевременного купирования является актуальной.

### **Цель исследования**

Оценить характер, частоту развития и тяжесть нежелательных побочных реакций при проведении противоопухолевой терапии больным местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого

### **Материал и методы исследования**

В основу работы положены результаты исследования 159 больных немелкоклеточным раком легкого, которые обследовались и получали лечение в ГБУЗ ТО «Онкодиспансер» и «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер». Исследование носило характер рандомизированного, открытого, сравнительного. Все пациенты с немелкоклеточным раком легкого, включенные в настоящее исследование, за исключением больных III группы, с первого дня лечения получали химиотерапию в виде комбинации препаратов цисплатин и этопозид в количестве 4 циклов. 50 больных НМРЛ I группы получили химиотерапевтическое лечение (ПХТ), подгруппы отличались способом введения противоопухолевых препаратов: в подгруппе IA 30 пациентам вводили препарат внутривенно (ВВПХТ), в подгруппе IB – 20 пациентам – внутриартериально (ВАПХТ). Во второй группе больные НМРЛ получили химиолучевую терапию (ХЛТ): в подгруппе IIА 31 больной получили химиотерапию и дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) последовательно: лучевая терапия проводилась после окончания 4 циклов химиотерапии (на позднем этапе комплексного лечения), в подгруппе IIБ пациенты получили одновременное химиолучевое лечение, на раннем этапе комплексного лечения, n=28. В III группе 50 больным назначалась лучевая терапия (ЛТ). Обязательным условием для включения пациента в исследование было наличие морфологической верификации опухолевого процесса. У всех пациентов был установлен немелкоклеточный рак.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Во всех сформированных группах лечение осуществляли, исходя из принятых в настоящее время в клинике стандартов лечения НМРЛ [2]. В нашем исследовании

нежелательные побочные эффекты противоопухолевой терапии различной степени тяжести возникли в общем у 68 (42,8 %) больных и отмечались в каждой группе. Учитывались все нежелательные эффекты, возникшие в процессе комплексного лечения.

В среднем наименьшее количество нежелательных побочных реакций отмечалось в III группе (ЛТ) – у 8 %, наибольшее – во II группе (ХЛТ) – 72,9 %. В I группе (ПХТ) осложнения наблюдались у 42 % больных. При более подробном анализе сравниваемых групп, с учетом подгрупп, выяснилось, что наименьшее количество осложнений в I группе определялось в IB подгруппе (ВАПХТ) – 30 % (6 больных), что можно объяснить подведением цитостатического препарата непосредственно к опухоли и минимизацией токсического воздействия на клетки рядом расположенных структур, в том числе и связанных с ростками кроветворения. В IA подгруппе (ВВПХТ) 50 % (15) больных имели нежелательные побочные реакции. Во II группе наибольшее число больных с нежелательными побочными реакциями – 75 % (21 человек) – определено во IIБ подгруппе, с одновременным воздействием двух агрессивных методов комплексного воздействия на опухоль – химиотерапии и лучевого лечения, что вполне естественно привело к росту числа осложнений. Вместе с тем необходимо отметить и достаточно большое количество пациентов с нежелательными побочными реакциями во IIА подгруппе с последовательным проведением химиолучевой терапии – 71 % (22 человека) и отсутствие статистически значимых различий показателей IIА и IIБ подгрупп.

Для удобства интерпретации полученных данных все нежелательные побочные реакции мы разделили на миелосупрессивные и немиелосупрессивные.

Миелосупрессивные нежелательные реакции наблюдались у 55 из 159 пациентов, что составило 34,6 % всех больных НМРЛ. Большую часть пациентов с миелосупрессивными нежелательными реакциями составили больные с лейкопенией – 38 (23,9 %), у 17 больных развилась анемия (10,7 %), по 3,8 % у больных отмечались нейтропения и тромбоцитопения, фебрильная нейтропения наблюдалась у 5 (3,1 %) больных.

При более детальном анализе миелосупрессивных нежелательных реакций среди больных с лейкопенией отмечается преобладание больных с 1–2 степенью лейкопении в I и II группах (16 % и 25,4 % соответственно) по сравнению с III группой – 4 % больных ( $\chi^2=9,378$ ;  $p=0,009$ ). Необходимо отметить, что лейкопения 3–4 степени развилась у 1 (2 %) больного в I группе и у 12 (20,3 %) больных II группы ( $\chi^2=18,618$ ;  $p=0,0001$ ). Нейтропения определялась только во II группе, диагностирована у 6 (10,2 %) больных, степени 3–4 ( $\chi^2=10,568$ ;  $p=0,005$ ). Фебрильные нейтропении были обнаружены также только во II группе – у 5 (8,5 %) пациентов ( $\chi^2=8,75$ ;  $p=0,013$ ). Следует отметить, что тромбоцитопения выявлялась редко и встретилась только у 6 пациентов, в равном количестве из группы I и II,

составляя соответственно 6 % и 5,1 % больных этих групп ( $\chi^2=2,179$ ;  $p=0,336$ ). Из 17 пациентов с анемией 16 (94,1 %) имели степень 1–2 и только 1 (5,9 %) пациент – степень 3–4. При этом в I группе определено 9 (18 %) с анемией, все 1–2 степени. Во II группе 7 (11,9 %) пациентов имели анемию 1–2 степени и 1 (1,7 %) – 3–4 степень анемии. В III группе пациентов с анемией не наблюдалось.

При анализе миелосупрессивных нежелательных реакций с учетом подгрупп в I и II группах необходимо отметить, что большее количество больных с лейкопенией 1–2 степени отмечается в IA (ВВПХТ) и IIБ (с одновременной ХЛТ) подгруппах (соответственно 20 % и 28,6 %) по сравнению с IB (ВАПХТ) и IIA (с последовательной ХЛТ) подгруппами (соответственно 10 % и 22,6 %), соответственно для подгрупп I и II группы. Аналогичная тенденция наблюдается при анализе данных больных с 3–4 степенью лейкопении. В I группе лейкопения 3–4 степени развилась только у 1 больного – из IA (ВВПХТ) подгруппы, что составило 3,3 %. Во II группе лейкопения 3–4 степени наблюдалась у 5 (16,1 %) IIA подгруппы (с последовательной ХЛТ) и у 7 (25 %) подгруппы IIБ (с одновременной ХЛТ). Тромбоцитопения отмечалась только у больных IA (10 %) и IIA (9,7 %) подгрупп, большинство больных с анемией также относилось к эти подгруппам, составляя соответственно 20 % и 19,3 % против 15 % и 7,1 % в IB (ВАПХТ) и IIБ подгруппах. Нейтропения определялась только во II группе, 3–4 степени, по 3 больных в каждой из подгрупп, соответственно 9,7 % и 10,7 %. Фебрильные нейтропении были обнаружены у 2 (6,5 %) пациентов в подгруппе IIA и у 3 (10,7 %) – в подгруппе IIБ.

Следует отметить, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между подгруппами, наблюдаемые различия в показателях подгрупп обусловлены в I группе – сравнительно большим токсическим воздействием на костномозговое кроветворение при внутривенном введении цитостатиков в IA подгруппе по сравнению с селективным внутриартериальным введением, когда препарат поступает непосредственно к опухоли (подгруппа IB), а во IIБ подгруппе – одномоментным, поэтому более агрессивным воздействием препаратов цисплатина, этопозиды и лучевой терапии на костномозговое кроветворение по сравнению с IIA подгруппой.

Немиелосупрессивные нежелательные реакции были отмечены у 29 (18,2 %) всех больных НМРЛ. Большую часть пациентов с немиелосупрессивными нежелательными реакциями составили больные с тошнотой – 16 (10,1 %), по 3,8 % случаев (6 человек) у больных отмечались рвота и эпителит, у 5 больных развилась гипертермия (3,1 %), у 4 (2,5 %) – эзофагит, у 3 (1,9 %) – эпидермит, по 1,3 % (2 человека) у больных отмечались слабость и пневмония, в единичных случаях (0,6 %) были зафиксированы пищеводно-бронхиальный свищ, кровохарканье и распад в опухоли.

Несмотря на проведение профилактической противорвотной терапии, у части пациентов не удавалось купировать возникновение этих симптомов. Тошноту 1–2 степени испытывали 12 % больных I группы (10 % – в подгруппе IA и 15 % – в подгруппе IB) и 16,9 % больных II группы (все эти больные ходили в подгруппу IIA, составляя 32,3 % от числа больных этой подгруппы), в отличие от III группы, в которой эти симптомы отсутствовали. Статистические различия между I, II и III группами были значимы, ( $\chi^2=8,893$ ;  $p=0,012$ ). Рвота 1–2 степени возникала также у больных I и II групп, несколько чаще у больных IB подгруппы (15 %) по сравнению с IA и IIA подгруппами – 3,3 % и 6,5 % соответственно.

Такие нежелательные побочные эффекты, как эзофагит, пневмония и распад в опухоли, в большей степени были обусловлены прямым воздействием ионизирующего излучения на стенку пищевода, окружающую опухоль, паренхиму легкого и саму опухоль. Сочетанное использование двух противоопухолевых факторов во IIB подгруппе чаще вызывало эзофагит 1–2 ст. – у 7,1 %, пневмонию – у 7,1 % и распад в опухоли – 3,6 % по сравнению со IIA подгруппой, в которой вышеуказанных немиелосупрессивных нежелательных реакций не было и III группой, в которой возник только эзофагит – у 2 пациентов (4 %), пневмонии и распада в опухоли также не отмечалось. Нежелательные побочные эффекты в виде кровохарканья и пищеводно-бронхиального свища определялись в единичных случаях, соответственно в IA (3,3 %) и IB (5 %) подгруппах.

Наиболее частыми характерными осложнениями лучевой терапии рака легких являются местные лучевые реакции. Патологические изменения со стороны органов грудной клетки в ответ на облучение встречались только в подгруппах II группы в виде двух основных вариантов – эпителиита и эпидермита. Эпителиит диагностировали при появлении жалоб больного на дисфагию, что было следствием развития токсической реакции со стороны слизистой грудного отдела пищевода. Эпидермит проявлялся реакцией со стороны кожи в ответ на проведение лучевой терапии, что устанавливалось при осмотре кожных покровов на ежедневном обходе. По нашим данным, у пациентов II группы, получивших химиолучевое лечение, значимых различий в подгруппах по частоте развития лучевых реакций не оказалось ( $p>0,05$ ).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между подгруппами ХЛТ, имеются различия в показателях подгрупп, обусловленные одномоментным, поэтому более агрессивным воздействием цитостатических препаратов и лучевой терапии на костномозговое кроветворение, тенденция к более частому развитию немиелосупрессивных нежелательных побочных эффектов, в большей степени обусловленных прямым воздействием ионизирующего излучения на стенку пищевода, окружающую опухоль паренхиму легкого и саму опухоль по сравнению со IIA подгруппой и

III группой. Достоверных различий в подгруппах ХЛТ по частоте развития лучевых реакций также не было.

Немаловажным показателем, негативно влияющим на эффективность лечения, являлись перерывы в лечении. Показанием для временного прекращения лечения стали нежелательные явления 3–4 степени по критериям NCI CTCAE v3.0 [5]. Больным назначали соответствующее патогенетическое лечение. После купирования острых токсических реакций до 0–1 степени лечение продолжали. Всего перерывы в лечении были необходимы 13 пациентам: 10 больным во II группе (4 – во IА и 6 – во IБ подгруппе) и 3 – в III группе. Прерывание лечения было более частым у пациентов с одновременным химиолучевым лечением с ранним началом ДЛТ. Медиана перерыва в лечении для подгруппы IА составляла 7 дней, для IБ подгруппы – 10,5 дней, для III группы – 7,3 дней. Основными причинами являлись нейтропения и лейкопения 3–4 степени и возникновение лучевых реакций – эзофагитов, пневмонитов. Сравнение двух независимых групп (II и III) проводилось по методу Манна – Уитни,  $p=0,271$ .

Появление неприемлемой токсичности лечения требовало снижения доз цисплатина и этопозида при проведении последующих циклов химиотерапии. Для каждого цитостатического препарата дозу снижали на 20 %. Всего редукция доз потребовалась 7 пациентам (4,4 %). Основными причинами, требующими коррекции доз, были фебрильная нейтропения и тромбоцитопения 3–4 ст. В группе I и II дозы лекарственных препаратов снижали у 1 (подгруппа IА) и 6 (2 – в IА и 4 – в IБ подгруппе) пациентов соответственно. В группе III уменьшения доз не проводилось. Повторной редукции не потребовалось ни в одном случае.

Таким образом, при одновременной химиолучевой терапии немелкоклеточного рака легкого требовались чаще перерывы в лечении и редукция доз цитостатических препаратов. Продолжительность перерывов была практически одинаковой во всех трех рассматриваемых IА, IБ и III группах пациентов и составляла в среднем 1 неделю.

### **Выводы**

1. Нежелательные побочные эффекты противоопухолевой терапии различной степени тяжести возникли в общем у 42,8 % больных и отмечались в каждой группе. В среднем наименьшее количество нежелательных побочных реакций отмечалось в III группе (ЛТ) – у 8 %, наибольшее – во II группе (ХЛТ) – 72,9 %.
2. При оценке миелосупрессивных нежелательных реакций наблюдаемые различия ( $p>0,05$ ) в показателях подгрупп обусловлены сравнительно большим токсическим воздействием на костномозговое кроветворение при внутривенном введении цитостатиков в IА подгруппе по сравнению с селективным внутриартериальным введением, когда препарат поступает

непосредственно к опухоли (подгруппа ИБ), а во ИБ подгруппе – одномоментным, поэтому более агрессивным воздействием препаратов цисплатина, этопозиды и лучевой терапии на костномозговое кроветворение по сравнению с ПА подгруппой.

3. Во ИБ подгруппе отмечается тенденция к более частому развитию немиелосупрессивных нежелательных побочных эффектов, в большей степени обусловленных прямым воздействием ионизирующего излучения на стенку пищевода, окружающую опухоль паренхиму легкого и саму опухоль по сравнению со ПА подгруппой и III группой.

4. При одновременной химиолучевой терапии немелкоклеточного рака легкого требовались чаще перерывы в лечении и редукция доз цитостатических препаратов. При этом продолжительность перерывов была практически одинаковой во всех трех рассматриваемых ПА, ИБ и III группах пациентов и составляла в среднем 1 неделю.

### Список литературы

1. Бычков М. Б. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой. – М., 2005. – С.195-209.
2. Важенин А. В., Афиногенов А. И. Стандарты лечения злокачественных новообразований (протоколы ведения больных): третий пересмотр 2005 года. – Челябинск: Иероглиф, 2005. – 92 с.
3. Золотков А. Г. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / А. Г. Золотков, Ю. С. Мардынский, И. А. Гулидов и др. // Клиническая радиология. – 2008. – № 3. – С.16-20.
4. American society of clinical oncology // Материалы ежегодной конференции ASCO, 2007. – Abstr. №№ 7500-18213.
5. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003. – P.72.
6. Novello S., Le Chevalier T. Use of chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer // Eur. J. Cancer. – 2002. – Vol. 38. – P.292-299.
7. Sim S. Induction chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation therapy in the definitive treatment of locally advanced non-small-cell lung cancer / S. Sim, K.E. Rosenzweig, R. Schindelheim et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 51. – P. 660-665.

### Рецензенты:

Зотов Павел Борисович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением ОПП РБ, Департамент здравоохранения Тюменской области ГБУ здравоохранения Тюменской области «Областной онкологический диспансер», Тюмень.

Машкин Андрей Михайлович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии  
ФПКиППС ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень.