



005054816

*На правах рукописи*

**ПОЛТОРАЦКИЙ**  
**Артём Николаевич**

**ОБОСНОВАНИЕ ВОЗРАСТ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МОДЕЛИ  
ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ  
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С РАКОМ ЛЕГКОГО**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

**Автореферат**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук**

**15 НОЯ 2012**

**Санкт-Петербург – 2012**

Работа выполнена в лаборатории торакальной онкологии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

**Научные руководители:**

заслуженный деятель науки РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
Рыжак Галина Анатольевна  
доктор медицинских наук  
Орлов Сергей Владимирович

**Официальные оппоненты:**

Евсюкова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Федерального агентства по образованию РФ (ГБОУ ВПО СПбГУ ФАО РФ), профессор кафедры госпитальной терапии медицинского факультета.

Барчук Алексей Степанович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" МЗ России) , научный руководитель отделения торакальной онкологии .

**Ведущая организация:** Филиал ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России «Научно-клинический центр геронтологии»

Защита диссертации состоится «30» ноября 2012 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 601.001.01 при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН по адресу: 197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (197110, Россия, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3).

Автореферат разослан «26» октября 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета  
доктор биологических наук, профессор

Козина Л.С.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Рак легкого, в первую очередь, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) является одной из ведущих причин смерти от злокачественных новообразований в разных возрастных группах [Чиссов В.И. и соавт., 2010; Shiller J.H. et al., 2002; Molina J.R. et al., 2008]. Ежегодно в мире раком легкого заболевают более 1 млн человек и погибают около 880 тыс. Прогноз при распространенной стадии заболевания за последние 20 лет радикально не изменился: выживаемость в течение 1 года составляет 33-39%, в течение 2 лет - 10-11% [Reck M., Gatzemeier U., 2008]. В связи с тем, что стандартная химиотерапия оказывает умеренное влияние на увеличение продолжительности жизни при распространенном НМКРЛ, надежды на улучшение результатов связаны, в первую очередь, с молекулярно-направленной (таргетной) терапией, важнейшей мишенью которой является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [Faoro L. et al., 2010].

Химиотерапия в современной онкологии наряду с оперативным пособием и лучевым воздействием является одним из важнейших компонентов лечения. 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. Совершенствование химиотерапии идет как по пути повышения ее эффективности, так и снижения токсичности применяемых средств [Depierre A. et al., 1999; Edelman M.J. et al., 2001; Crino L. et al., 2010]. В связи с изложенным разработка целевой модели онкологической помощи для больных старших возрастных групп, страдающих раком легкого, представляется актуальной.

### Цель исследования

Цель исследования - разработать и научно обосновать возраст-ориентированную модель оказания медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста с раком легкого.

### Задачи исследования

1. Провести клинико-эпидемиологическое исследование проблем, связанных с назначением специального лечения при раке легкого у лиц пожилого и старческого возраста.
2. Научно обосновать критерии оценки эффективности медицинской помощи людям пожилого и старческого возраста, страдающим раком легкого.
3. Провести сравнительный анализ клинической эффективности различных методов терапии рака легкого у пациентов разных возрастных групп.
4. Провести сравнительный анализ медико-социальной эффективности различных методов терапии рака легкого у пациентов разных возрастных групп.

5. Обосновать преимущество таргентной терапии над традиционной этапной химиотерапией у лиц пожилого и старческого возраста при раке легкого по клиническим критериям и критериям оценки качества жизни, связанного со здоровьем.

#### **Научная новизна работы**

Впервые проведено исследование по оказанию помощи больным раком легкого, включающее объединенную комплексную оценку клинико-организационных, возрастных, клинических и медико-социальных факторов, определяющих процесс оказания помощи данной категории пациентов.

Впервые научно обоснованы возрастные различия в факторной нагрузке клинико-организационных факторов, определяющих выбор варианта терапии рака легкого. Установлено, что тактика лечения рака легкого у больных пожилого и старческого возраста зависит не только от стадии заболевания и типа рака, но также от функционального резерва системы дыхания больного и компенсации сопутствующей патологии. Учитывая, что для пациентов старших возрастных групп характерна полиморбидность, создающая дополнительные трудности в лечении и ухудшающая прогноз заболевания, тактика лечения больных старших возрастных групп с раком легкого включает оценку целесообразности проведения хирургического вмешательства, химиотерапии и лучевой терапии.

Впервые изучена возможность применения таргетной терапии лиц пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого, проведен анализ ее клинической и медико-социальной эффективности в сравнении со стандартной, симптоматической терапией, а также с методами терапии у пациентов среднего возраста. Доказано, что для больных пожилого и старческого возраста таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого по гематологической и негематологической токсичности является достоверно более приемлемой и безопасной, чем стандартная химиотерапия.

Научно обоснована возможность использования оригинальной методики определения EGFR-мутации на основе исследования цитологической жидкости или слюны (при эндобронхиальном росте) для назначения таргетной терапии лицам пожилого и старческого возраста, страдающим немелкоклеточным раком легкого.

#### **Практическая значимость**

Внедрение разработанных подходов к назначению терапии пациентов пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с указанной патологией.

Использование таргетной терапии у лиц пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого позволяет снизить частоту и выраженность гематологических и негематологических токсических реакций и способствует выполнению полного курса терапии.

Дифференцированный подход к ведению больных пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого позволяет повысить их качество жизни и продлить время активной жизнедеятельности.

Использование в практике оригинальной методики определения EGFR-мутации на основе исследования цитологической жидкости или слюны (при эндобронхиальном росте) для назначения таргетной терапии лицам пожилого и старческого возраста, страдающим немелкоклеточным раком легкого, способствует снижению затрат на диагностические процедуры. Это связано с отсутствием необходимости проведения дорогостоящих гистологических исследований, используемых в настоящее время.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. В процессе организации онкопульмонологической помощи при определении метода специальной терапии пациентов как пожилого и старческого возраста, так и среднего возраста, на клиническое решение врача действуют следующие группы факторов: 1) организационные (поздняя обращаемость пациентов, несвоевременная диагностика, отказ пациента от специального лечения); 2) связанные с проблемами диагностики (сложности в проведении торакоскопии, бронхоскопии, отказ пациентов от торакоскопии, бронхоскопии); 3) связанные с феноменом полиморбидности. Такие факторы, как поздняя обращаемость пациентов, несвоевременная диагностика, наличие сопутствующей патологии, сложности в проведении торакоскопии, бронхоскопии, отказ пациентов от торакоскопии, бронхоскопии несут достоверно большую факторную нагрузку у лиц пожилого и старческого возраста, чем у пациентов среднего возраста.

2. Таргетная терапия пациентов пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого эрлотинибом является более гематологически токсичной, чем в среднем возрасте, однако по показателям нейтропении, лимфопении и тромбоцитопении таргетная терапия является достоверно менее токсичной, чем стандартная химиотерапия.

3. Таргетная терапия пациентов пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого эрлотинибом по таким показателям негематологической токсичности, как рвота, тошнота и диарея, является достоверно менее токсичной по сравнению со стандартной терапией. А по таким показателям, как рвота и диарея, по степени негематологической токсичности не имеет различий с таковой у пациентов среднего возраста.

4. Применение таргетной терапии эрлотинибом у лиц пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого обеспечивает достоверно более высокую медико-социальную эффективность по сравнению со стандартной терапией по критериям шкалы ECOG-ВОЗ, а также с симптоматической терапией по шкалам ECOG-ВОЗ, индексу Карновского и SF-36. Указанный вариант таргетной терапии обеспечивает достоверно более продолжительное время активного долголетия и большую выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста.

### **Связь с научно-исследовательской работой Института**

Диссертационная работа является научной темой, выполняемой по основному плану НИР Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова и Санкт-Петербургского НИИ пульмонологии.

### **Апробация и реализация результатов диссертации**

Результаты исследований, включенных в диссертацию, доложены и обсуждены на 3 съезде геронтологов и гериатров России (Новосибирск, 2012), на конференции «Проблемы медицинской и социальной помощи пожилым» (Украина, Кировоград, 2012).

Результаты исследования используются в практической деятельности ряда лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга, в научной деятельности Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, проанализирована отечественная и зарубежная литература по изучаемой проблеме, разработаны методические подходы к проведению исследования. Автор непосредственно производил сбор данных, обработку и обобщение полученных материалов, подготовку основных публикаций по выполненной работе, написание и оформление рукописи.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в т.ч. 5 статей в научных журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки РФ, 4 тезиса докладов.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованных литературных источников. Работа представлена на 135 страницах, содержит 16 таблиц, 24 рисунка. Библиографический указатель включает 362 источника, из них 189 отечественных и 173 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Дизайн исследования**

Клиническое исследование проведено на базе НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Проведенное исследование состояло из двух частей.

Первая часть была посвящена изучению медико-организационных аспектов оказания помощи больным старших возрастных групп с раком легкого. Выявлены и изучены проблемы, связанные с назначением специального лечения при раке легких у лиц пожилого и старческого возраста. Для этой цели была сформирована исследуемая группа из 122 пациентов

пожилого и старческого возраста с впервые выявленным раком легкого, в отношении которых проведен ретроспективный анализ оказания помощи; пациенты отобраны методом сплошной выборки. Возраст пациентов составил от 60 до 82 лет (средний возраст  $69,2 \pm 3,5$  года), мужчин – 87 чел., женщин – 35 чел. Также была сформирована контрольная группа из 104 пациентов среднего возраста с впервые выявленным раком легкого; возраст пациентов в этой группе составил от 40 до 59 лет (средний возраст  $48,1 \pm 3,6$  года), мужчин – 82 чел., женщин – 22 чел.

Во второй части проведенного исследования изучена в сравнительном клиническом и возрастном аспектах эффективность применения разных методов терапии пациентов с раком легкого. Все пациенты были отнесены к двум группам.

В исследуемую группу вошло 96 больных пожилого и старческого возраста с раком легкого II В, IIIА, IIIВ стадий с субкомпенсированными клиническими проявлениями. 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.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

По распространенности процесса все пациенты были с опухолями, локализовавшимися в одной половине грудной клетки с вовлечением корневых, медиастинальных лимфоузлов. При наличии небольшого количества жидкости в плевральной полости на стороне поражения и отсутствии морфологического подтверждения специфического плеврита заболевание относили к локализованным формам. Причинами обращения к врачу у большинства

больных были наличие следующих жалоб – кашель, одышка, повышение температуры, иногда кровохарканье, боли в грудной клетке. Диагноз был верифицирован морфологически в 100% случаев.

Целью гистологического исследования являлось не только определение гистологического типа опухоли, но и степени распространенности процесса. Обследование больных включало исследование щеточного соскоба, промывных вод бронхов, материала, полученного при пункции, в том числе трансбронхиальной, или биопсии, в том числе пункционной, опухоли легкого. Кроме того, для уточнения стадии и планирования лечения выполняли биопсию лимфоузлов средостения.

Оценку распространенности процесса перед началом лечения осуществляли по данным клинического обследования и специальных методов исследования.

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.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов,  
включенных во второй этап исследования

Параметры		Пациенты среднего возраста (n=99)		Пациенты пожилого и старческого возраста (n=96)	
		Кол-во (чел.)	Доля (%)	Кол-во (чел.)	Доля (%)
Морфологическая характеристика	плоскоклеточный рак легкого	62	62,6	64	66,7
	аденокарцинома	26	26,2	22	22,9
	прочие формы	11	11,2	10	10,4
	немелкоклеточного рака легкого				
Стадия	IIВ	7	7,1	10	10,4
	IIIА	34	34,3	27	28,1
	IIIВ	58	58,6	59	61,5
Индекс Карновского	$\geq 70\%$	88	88,9	76	79,2
	$< 70\%$	11	11,1	20	20,8

Оценка эффективности лечения. Оценка эффективности примененных методов терапии проводилась по следующим критериям:

- RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) – критерии;
- критерии токсичности (Common of Toxicity Criteria), предложенные National Cancer Institute (CTC-NCI) (версия 2);
- оценка течения сопутствующей патологии;
- оценка по шкале ECOG – ВОЗ;
- оценка качества жизни по шкале Карновского;
- оценка качества жизни по шкале SF-36;
- оценка выживаемости больных.

#### **Статистические методы исследования**

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.

### **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Клинико-организационные проблемы при оказании помощи пациентам различных возрастных групп с раком легкого**

Все выявленные нами проблемы, которые сопровождают процесс оказания специализированной помощи пациентам с раком легкого и влияют на клиническое решение врача, мы разделили на несколько групп. 1) организационные; 2) связанные с проблемами диагностики; 3) связанные с феноменом полиморбидности.

Изучая организационные аспекты, мы выявили, что на конечное решение врача достоверно ( $p < 0,05$ ) влияли такие факторы, как поздняя обращаемость пациентов, несвоевременная диагностика, отказ пациента от специальной терапии (табл. 2). При этом у пациентов пожилого и старческого возраста позднее обращение имело место в 37 из 122 случаев (30,3%), несвоевременная диагностика – в 36 случаях (29,5%), отказ пациента от терапии – в 8 случаях (6,6%). У пациентов среднего возраста позднее обращение имело место в 23 из 104 случаев (22,1%), несвоевременная диагностика – в 9 случаях (8,7%), отказ пациента от терапии – в 6 случаях (5,8%). Такие позиции, как позднее обращение пациентов и несвоевременная диагностика, достоверно чаще встречались и имели достоверно большее влияние на клиническое решение врача у пациентов старших возрастных групп, чем у пациентов среднего возраста.

При анализе проблем, связанных с диагностикой, оказалось, что на конечное решение врача достоверно ( $p < 0,05$ ) влияли такие факторы, как

сложности в проведении торакоскопии и/или бронхоскопии, отказ пациента от проведения торакоскопии и/или бронхоскопии (табл. 3).

Таблица 2

Организационные факторы, влияющие на клиническое решение врача о специальной терапии пациентов с раком легкого

Проблемная позиция	Пациенты среднего возраста (n=104)		Пациенты пожилого и старческого возраста (n=122)		p
	Кол-во (чел.) / доля (%)	Факторная нагрузка	Кол-во (чел.) / доля (%)	Факторная нагрузка	
Поздняя обращаемость	23 (22,1)	0,665	37 (30,3)	0,857	<0,05*
Несвоевременная диагностика	9 (8,7)	0,578	36 (29,5)	0,838	<0,03*
Отказ пациента от терапии	6 (5,8)	0,318	8 (6,6)	0,314	>0,05

\* - достоверность различий между показателями у пациентов старших возрастных групп и пациентов среднего возраста.

Таблица 3

Факторы, связанные с трудностями диагностики, влияющие на клиническое решение о специальной терапии пациентов с раком легкого

Проблемная позиция	Пациенты среднего возраста (n=104)		Пациенты пожилого и старческого возраста (n=122)		p
	Кол-во (чел.) / доля (%)	Факторная нагрузка	Кол-во (чел.) / доля (%)	Факторная нагрузка	
Сложности: - в проведении торакоскопии	7 (6,7)	0,418	17 (13,9)	0,615	<0,05*
- в проведении бронхоскопии	4 (3,9)	0,332	21 (17,2)	0,704	<0,03*
Отказ пациента: - от проведения торакоскопии	2 (1,9)	0,201	18 (14,8)	0,662	<0,02*
- от проведения бронхоскопии	4 (3,9)	0,332	20 (16,4)	0,681	<0,03*

\* - достоверность различий между показателями у пациентов старших возрастных групп и пациентов среднего возраста.

При этом у пациентов пожилого и старческого возраста сложности в проведении торакоскопии имели место в 17 из 122 случаев (13,9%), сложности в проведении бронхоскопии – в 21 случае (17,2%), отказ пациента от торакоскопии – в 18 случаях (14,8%), отказ пациента от бронхоскопии – в 20 случаях (16,4%). У пациентов среднего возраста сложности в проведении

торакоскопии имели место в 7 из 104 случаев (6,4%), сложности в проведении бронхоскопии – в 21 случае (17,2%), отказ пациента от торакоскопии – в 2 случаях (1,9%), отказ пациента от бронхоскопии – в 4 случаях (3,9%). Все указанные позиции имели достоверно большее влияние на клиническое решение врача у пациентов старших возрастных групп, чем у пациентов среднего возраста.

Таблица 4

Факторы, связанные с феноменом полиморбидности, влияющие на клиническое решение о специальной терапии пациентов с раком легкого

Проблемная позиция	Пациенты среднего возраста (n=104)		Пациенты пожилого и старческого возраста (n=122)		p
	Кол-во (чел.) / доля (%)	Факторная нагрузка	Кол-во (чел.) / доля (%)	Факторная нагрузка	
Сопутствующая артериальная гипертензия	19 (18,3)	0,682	45 (36,9)	0,801	<0,03*
Перенесенный инфаркт миокарда	2 (0,02)	0,287	9 (7,3)	0,361	<0,02*
Сопутствующая ИБС	6 (5,8)	0,312	18 (14,8)	0,559	<0,05*
Сопутствующая ХСН	16 (15,4)	0,634	51 (41,8)	0,851	<0,03*
Перенесенное ОНМК	1 (0,01)	0,165	8 (6,6)	0,340	<0,01*
Сопутствующая бронхолегочная патология	5 (4,8)	0,301	20 (16,4)	0,581	<0,04*
Сопутствующая патология почек	6 (5,8)	0,312	24 (19,7)	0,402	<0,03*
Сопутствующая патология печени	5 (4,8)	0,290	6 (4,9)	0,295	>0,05

\* - достоверность различий между показателями у пациентов старших возрастных групп и пациентов среднего возраста.

Изучая аспекты, связанные с наличием у пациентов феномена полиморбидности, выявлено, что на конечное решение врача достоверно ( $p < 0,05$ ) влияло наличие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), бронхолегочная патология, патология почек, печени (табл. 4). Все клинические состояния, кроме сопутствующей патологии печени, достоверно чаще встречались и имели

достоверно большее влияние на клиническое решение врача у пациентов старших возрастных групп, чем у пациентов среднего возраста.

### Анализ результатов разных методов лечения пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с раком легкого

Эффективность лечения пациентов разных возрастных групп, получающих стандартную полихимиотерапию и таргетную терапию, представлена в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность лечения пациентов разных возрастных групп с раком легкого

Степень эффективности лечения	Пациенты среднего возраста		Пациенты пожилого и старческого возраста	
	Стандартная терапия (n=31)	Таргетная терапия (n=33)	Стандартная терапия (n=31)	Таргетная терапия (n=33)
ПЭ	0	0	0	0
ЧЭ	6(19,4 %)	9(27,3%)*	4 (12,9%)**	11(33,3%)*
СЗ	13(41,9%)	14(42,4%)	13(41,9%)	12(36,4%)
ОЭ (ПЭ +ЧЭ)	6(19,4 %)	9(27,3%)*	4(12,9%)**	11(33,3%)*
ПП	12(38,7%)	10(30,3%)*	14(45,2%)	10(30,3%)*

\* -  $p < 0,05$  между показателями у пациентов с таргетной и стандартной терапией;

\*\* -  $p < 0,05$  между показателями у пациентов пожилого и старческого возраста.

ОЭ – общий эффект, ПЭ – полный эффект, ПП – прогрессирование, СЗ – стабилизация, ЧЭ – частичный эффект.

Как видно из таблицы 5, у всех больных среднего возраста полной регрессии заболевания не наблюдалось. Эффект проявлялся в виде частичной регрессии опухоли и/или метастазов, который и равнялся общей эффективности. Общий эффект у больных среднего возраста, получающих стандартную полихимиотерапию, составил 19,4%. Среди больных среднего возраста, получающих таргетную терапию, общий эффект составил 27,3% (достоверно лучший, чем при стандартной терапии,  $p < 0,05$ ). Стабилизация опухолевого процесса в этой группе пациентов была зафиксирована у 13 (41,9%) и 12 (36,4%) больных, соответственно (по этому показателю различий не было ни между пациентами, получающими разные виды терапии, ни между пациентами разных возрастных групп,  $p > 0,05$ ).

Так же, как и у больных среднего возраста, у всех больных пожилого и старческого возраста полной регрессии заболевания не наблюдалось. Эффект проявлялся в виде частичной регрессии опухоли и/или метастазов, который и равнялся общей эффективности. Общий эффект у больных пожилого и

старческого возраста, получающих стандартную полихимиотерапию, составил 12,9% (при этом показатель был достоверно худшим, чем у пациентов среднего возраста,  $p < 0,05$ ). Среди больных пожилого и старческого возраста, получающих таргетную терапию, общий эффект составил 33,3% (достоверно лучший, чем при стандартной терапии,  $p < 0,05$ , и сопоставимый с таковым у больных среднего возраста). Стабилизация опухолевого процесса в этой группе пациентов была зафиксирована у 13 (41,9%) и 14 (42,4%) больных, соответственно ( $p > 0,05$ ). Прогрессирование заболевания было отмечено у 14 (45,2%) пациентов пожилого и старческого возраста, получающих стандартную терапию, и у 10 (30,3%) пациентов пожилого и старческого возраста, получающих таргетную терапию (при таргетной терапии количество случаев прогрессирования процесса было достоверно меньшим, чем при стандартной терапии,  $p < 0,05$ , при этом по этому показателю не было выявлено достоверных различий с пациентами среднего возраста,  $p > 0,05$ ).

#### **Анализ гематологической токсичности методов терапии рака легкого у пациентов разных возрастных групп**

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,  $9,2 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  и  $9,0 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  (рис. 1). В контрольный срок наблюдения (4 недели после окончания курса химиотерапии) эти показатели стали достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) и составили, соответственно,  $4,0 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  и  $5,1 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ; 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  $9,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  и  $9,1 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ , 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,  $4,2 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  и  $6,8 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ , 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 ( $p < 0,05$ ).

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,  $3,8 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $3,9 \pm 0,2 \times 10^{12}/\text{л}$ . В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) и составили, соответственно,  $3,0 \pm 0,3 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $3,1 \pm 0,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , 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,  $3,9 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$  и  $4,0 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$  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,  $3,1 \pm 0,2 \times 10^{12}/л$  и  $3,5 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$ ; 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,  $210,3 \pm 6,3 \times 10^9/л$  и  $205,5 \pm 5,7 \times 10^9/л$ . В контрольный срок наблюдения эти показатели стали достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) и составили, соответственно,  $140,2 \pm 4,2 \times 10^9/л$  и  $162,2 \pm 4,5 \times 10^9/л$ , 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,  $212,8 \pm 8,1 \times 10^9/л$  и  $208,2 \pm 7,9 \times 10^9/л$  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,  $188,2 \pm 12,1 \times 10^9/л$  и  $194,5 \pm 7,4 \times 10^9/л$ . 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 (табл. 6). 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.

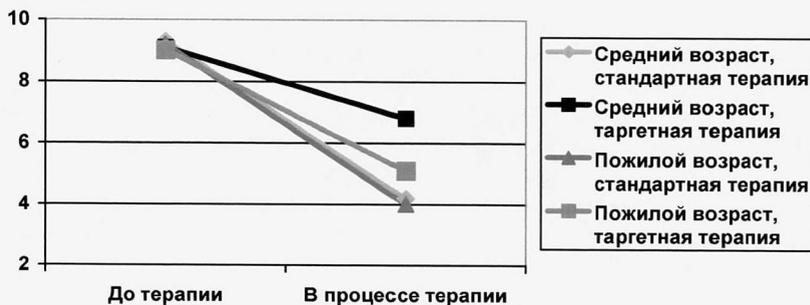


Рис. 1. Содержание лейкоцитов у больных раком легкого различных возрастных групп до и в процессе терапии ( $\times 10^9/\text{л}$ ).

Таблица 6

Гематологическая токсичность различных методов терапии рака легкого

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%)*,**

\*  $p < 0,05$  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 ( $p > 0,05$ ).

### Анализ негематологической токсичности методов терапии рака легкого у пациентов разных возрастных групп

В таблице 7 представлены данные о негематологической токсичности различных методов терапии рака легкого. 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 меньше ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7

Основные показатели негематологической токсичности различных методов терапии рака легкого

Заболевание	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 как при сравнении пациентов разного возраста, так и при разных видах терапии.

### Анализ течения сопутствующей соматической патологии при лечении пациентов разных возрастных групп с раком легкого

В таблице 8 представлены данные о частоте декомпенсации сопутствующей соматической патологии при лечении пациентов разных

возрастных групп, страдающих раком легкого. Установлено, что таргетная терапия оказалась более безопасной по сравнению со стандартной химиотерапией. Так, достоверно реже наблюдалось нарастание гипергликемии и клиничко-метаболическая декомпенсация при сопутствующем сахарном диабете 2 типа (27,2% и 70,0%, соответственно,  $p < 0,05$ ); реже потребовался переход на инсулинотерапию при сахарном диабете 2 типа (9,1% и 50,0%, соответственно,  $p < 0,05$ ); реже наблюдалось усугубление по функциональному классу (ФК) ХСН (21,1% и 76,5%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таблица 8

Частота декомпенсация сопутствующей патологии у людей пожилого и старческого возраста

Сопутствующая патология	Вид декомпенсации	Пациенты пожилого и старческого возраста (кол-во, чел. / доля, %)	
		Стандартная терапия	Таргетная терапия
Сахарный диабет 2 типа	Нарастание гипергликемии и случаев клиничко-метаболической декомпенсации	7 из 10 (70,0%)	3 из 11 (27,2%)*
	Переход на инсулинотерапию	5 из 10 (50,0%)	1 из 11 (9,1%)*
ХСН	Усугубление по нарастанию ФК	13 из 17 (76,5%)	4 из 19 (21,1%)*
ИБС: стенокардия напряжения	Усугубление по нарастанию ФК и увеличение случаев прогрессирования	3 из 7 (42,9%)	3 из 6 (50,0%)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами, получающими стандартную терапию.

### Возрастной анализ медико-социальной эффективности терапии пациентов с раком легкого

Данные о медико-социальной эффективности терапии пациентов с раком легкого представлены в таблице 9.

Как видно из данных таблицы 9, медико-социальные показатели течения заболевания вне зависимости от возраста более благоприятны при стандартной и таргетной терапии, чем при симптоматической. Следует подчеркнуть, что у людей пожилого и старческого возраста по критериям ECOG/ВОЗ таргетная терапия оказалась более предпочтительной, чем стандартная.

Таблица 9

Динамика состояния по шкалам состояния пациентов и качества жизни, связанного со здоровьем

Шкала оценки	Пациенты среднего возраста			Пациенты пожилого и старческого возраста		
	Стандартная терапия (n=31)	Таргетная терапия (n=33)	Симптоматическая терапия (n=35)	Стандартная терапия (n=31)	Таргетная терапия (n=33)	Симптоматическая терапия (n=34)
До терапии						
ECOG-ВОЗ (баллы)	1,7±0,4	1,7±0,3	2,2±0,5	2,0±0,2	2,1±0,3	2,4±0,5
Индекс Карновского (%)	68,2±3,4	70,1±4,4	58,2±3,2 <sup>##</sup>	62,5±4,6	64,1±3,1	52,1±4,1 <sup>##</sup>
SF-36	62,2±3,8	61,1±4,5	56,6±4,2	60,0±4,8	61,1±4,9	53,2±6,8
После терапии						
ECOG-ВОЗ (баллы)	1,9±0,3	1,6±0,2	3,1±0,1*	2,7±0,1*,*	2,2±0,1 <sup>#,*</sup>	3,3±0,2*
Индекс Карновского (%)	70,4±3,8	71,2±3,9	40,8±4,5*, <sup>##</sup>	61,0±7,2	65,2±4,9	38,2±3,0*, <sup>##</sup>
SF-36	64,0±6,2	66,6±3,6	40,2±3,9*, <sup>##</sup>	65,2±4,2	61,2±3,9	39,1±5,0*, <sup>##</sup>

\* p<0,05 по сравнению с показателем до начала наблюдения;

\*\* p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем у пациентов среднего возраста;

# p<0,05 по сравнению с показателем у пациентов того же возраста, получающих стандартную терапию;

## p<0,05 по сравнению с соответствующим показателем в группах пациентов, получающих стандартную терапию и таргетную терапию.

### Анализ отдаленных результатов терапии пациентов разного возраста с раком легкого

Из таблицы 10 видно, что одногодичная выживаемость больных НМКРЛ, получивших таргетную терапию, составила 39,4% (у больных среднего возраста) и 36,4% (у больных пожилого и старческого возраста), что статистически значимо выше значения аналогичного показателя у больных, получивших стандартную терапию: 25,8% и 22,6%, соответственно. В группе больных среднего возраста, получивших таргетную терапию, 2 года прожили 4 (12,1 %) больных, в группе больных пожилого и старческого возраста – 3 (9,1%) больных. В группе больных среднего возраста, получивших стандартную полихимиотерапию 1 (3,2%) больной прожил более 2 лет, в группе больных пожилого и старческого возраста, получивших стандартную полихимиотерапию, ни один больной не прожил более 2 лет (рис.2, 3).

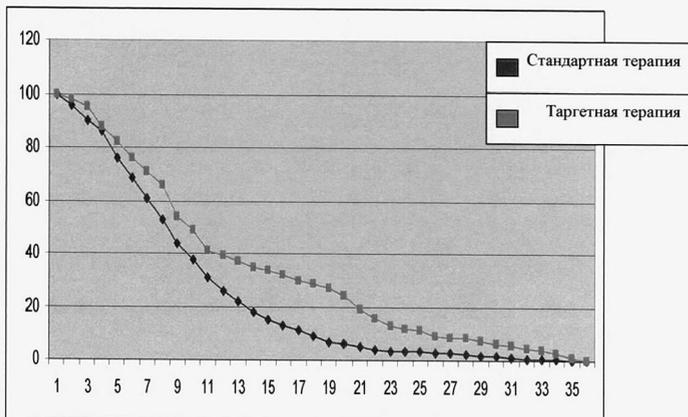


Рис.2. Выживаемость больных среднего возраста, принимающих стандартную полихимиотерапию и таргетную терапию (%/мес.)

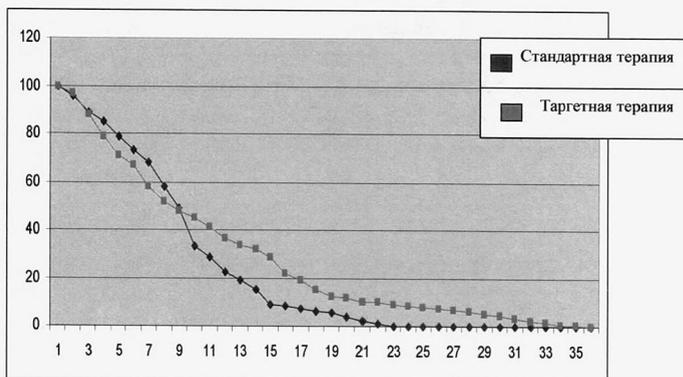


Рис.3. Выживаемость больных пожилого и старческого возраста, принимающих стандартную полихимиотерапию и таргетную терапию (%/мес.).

Медиана выживаемости у пациентов среднего возраста при применении стандартной полихимиотерапии равнялась 8,2 месяца, при применении таргетной терапии – 21,3 месяца.

Медиана выживаемости у больных пожилого и старческого возраста при стандартной полихимиотерапии составила 7,8 месяцев, при таргетной – 19,1 месяцев.

Таблица 10

## Эффективность лечения у пациентов разных возрастных групп

Степень эффективности лечения	Пациенты среднего возраста		Пациенты пожилого и старческого возраста	
	Стандартная терапия (n=31)	Таргетная терапия (n=33)	Стандартная терапия (n=31)	Таргетная терапия (n=33)
Одногодичная выживаемость	8 (25,8%)	13(39,4%)*	7(22,6%)	12(36,4%)*
Двухгодичная выживаемость	1(3,2%)	4(12,1%)*	0	3(9,1%)*

\* -  $p < 0,05$  между показателями при таргетной терапии и стандартной терапии.

Из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что у неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого II В, IIIА, IIIВ стадии с субкомпенсированными клиническими проявлениями таргетная терапия более эффективна, чем стандартная похимиотерапия.

Таким образом, указанный вариант таргетной терапии эрлотинибом достоверно повышает выживаемость, увеличивает время до усугубления клинических проявлений, обеспечивает более продолжительное время активного долголетия и большую выживаемость пациентов пожилого и старческого возраста.

## ВЫВОДЫ

1. Такие показатели, как позднее обращение пациентов, несвоевременная диагностика, сложности в проведении торакоскопии и/или бронхоскопии, отказ пациента от проведения торакоскопии и/или бронхоскопии, достоверно чаще встречаются и имеют достоверно большее влияние на клиническое решение врача при выборе варианта терапии немелкоклеточного рака легкого у пациентов старших возрастных групп, чем у пациентов среднего возраста.

2. Общая клиническая эффективность как у пациентов среднего возраста, так и у пациентов пожилого и старческого возраста достоверно выше при применении таргетной терапии.

3. У людей пожилого и старческого возраста таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого имеет преимущество по сравнению со стандартной терапией: 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.

4. В пожилом и старческом возрасте таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого 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.

5. По влиянию на течение соматической патологии в пожилом и старческом возрасте таргетная терапия является более безопасной по сравнению со стандартной химиотерапией: достоверно реже наблюдаются нарастание гипергликемии и клиничко-метаболическая декомпенсация при сопутствующем сахарном диабете 2 типа - 27,2% и 70,0% пациентов, соответственно; реже требуется переход на инсулинотерапию при сахарном диабете 2 типа - 9,1% и 50,0%, соответственно; достоверно реже наступает усугубление по функциональному классу хронической сердечной недостаточности - 21,1% и 76,5%, соответственно.

6. У неоперабельных больных немелкоклеточным раком легкого общая выживаемость достоверно выше при применении таргетной терапии, по сравнению с больными, получающими стандартную полихимиотерапию. При этом у людей пожилого и старческого возраста по критериям оценки качества жизни (ECOG/ВОЗ, индекс Карновского, SF-36) таргетная терапия оказалась более предпочтительной, чем стандартная полихимиотерапия.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При рассмотрении вопроса о выборе тактики лечения больных пожилого и старческого возраста с немелкоклеточным раком легкого необходимо учитывать совокупность клиничко-организационных факторов.

2. При работе с пациентами пожилого и старческого возраста целесообразно проводить анализ случаев отказа от проведения торако- и бронхоскопии и использовать индивидуальный подход с привлечением психолога и родственников пациентов для повышения приверженности к этому методу диагностики.

3. При рассмотрении вопроса о выборе метода терапии немелкоклеточного рака легкого у пациентов пожилого и старческого возраста целесообразно отдавать предпочтение таргетной терапии, для чего следует обеспечить охват пациентов молекулярно-генетическим анализом.

4. В онкологической гериатрической практике использование методики определения EGFR-мутации на основе исследования цитологической жидкости или слюны (при эндобронхиальном росте) для назначения таргетной терапии лицам пожилого и старческого возраста, страдающим немелкоклеточным раком легкого, способствует снижению затрат на диагностические процедуры.

## СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в журналах, включенных в Перечень ВАКа Минобрнауки РФ

1. Опыт применения Авастина (бевацизумаба) в сочетании с химиотерапией в лечении распространенных форм немелкоклеточного рака легкого в отделении торакальной онкологии/С.В.Орлов, Л.В.Стельмах, А.М.Ложкина, А.Н.Полторацкий//Современная онкология. – 2010. – № 3. – С. 53-57.
2. Проблемы современной героонкопульмонологии и перспективы развития / М.А. Чаплыгина, К.И. Прощаев, Т.В. Павлова, А.Н. Полторацкий // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация (Геронтология и гериатрия). – 2012. – Вып. 20/2. – С. 101-105.
3. Тарцева (эрлотиниб) в терапии распространенной аденокарциномы легкого при наличии мутации рецептора эпидермального фактора роста / А.Н.Полторацкий, И.В.Двораковская, С.В. Орлов, Л.В.Стельмах, И.В.Мосин, А.А.Горохов, О.Н.Мартыненко//Современная онкология. – 2009. – № 4. – С.35-37.
4. Терапия рака легкого в пожилом и старческом возрасте и проблемы лечения сопутствующей соматической патологии/А.Н. Полторацкий, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, Г.А. Рыжак, М.А. Чаплыгина, В.В. Люцко//Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8, ч. 2. – С. 392-395.
5. Факторы, влияющие на клинический выбор врача при назначении специального лечения рака легкого в пожилом и старческом возрасте/А.Н. Полторацкий, Г.А. Рыжак, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, М.А. Чаплыгина, М.А. Иванова, В.В. Люцко//Современные проблемы науки и образования. – 2012. - № 4. – URL: [www.science-education.ru/104-6863](http://www.science-education.ru/104-6863) (дата обращения: 23.09.2012).

#### Тезисы докладов

6. *Полторацкий А.Н.* Терапия рака легкого в пожилом и старческом возрасте и проблемы лечения сопутствующей соматической патологии/А.Н. Полторацкий //Проблемы медицинской и социальной помощи пожилым: Сб.тез.докл., Кировоград, 8-9 октября 2012 г. – Кировоград, 2012. – С. 27.
7. *Полторацкий А.Н.* Побочные реакции при таргетной терапии рака легкого в пожилом и старческом возрасте/А.Н. Полторацкий//Проблемы медицинской и социальной помощи пожилым: Сб.тез.докл., Кировоград, 8-9 октября 2012 г. – Кировоград, 2012. – С. 36.
8. *Полторацкий А.Н.* Влияние химиотерапии рака легкого на содержание тромбоцитов у пациентов различных возрастных групп/А.Н. Полторацкий, М.А. Чаплыгина, С.Г. Горелик//Третий съезд геронтологов и гериатров России: Сб.тез.докл., Новосибирск, 24-26 октября 2012 г. – Новосибирск, 2012. – С. 305.
9. *Полторацкий А.Н.* Изучение уровней содержания лейкоцитов в сыворотке крови при химиотерапии рака легкого у пациентов разных возрастных групп / А.Н. Полторацкий, М.А. Чаплыгина, С.Г. Горелик//Третий съезд геронтологов и гериатров России: Сб.тез.докл., Новосибирск, 24-26 октября 2012 г. – Новосибирск, 2012. - С. 306.

## Список условных обозначений, используемых в автореферате

НМКЛР – немелкоклеточный рак легкого  
ОЭ – общий эффект  
ПП - прогрессирование  
ПРЛ – плоскоклеточный рак легкого  
ПЭ – полный эффект  
ЧЭ – частичный эффект  
СЗ – стабилизация  
RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

### Ссылки, упомянутые в автореферате

Чисов В.И. и соавт. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М 2010; Crino L. et al. The Lancet Oncology 2010; 11 (8): 733–40; Depierre A. et al. Proc Am Soc Clin Oncol (Abstr 1747) 1999; 18: 465a; Edelman M.J. Expert Rev. Anticancer Ther. 2001; 1 (2): 229–35; Faoro L. et al. J Clin Oncol 2010; (suppl. abstr. 7583) 28: 15s; Molina J.R. et al. Mayo Clin Proc 2008; 83 (5): 584–4; Shiller J.H. et al. N Engl J Med 2002; 346: 92–8; Reck M., Gatzemeier U. Targ Oncol 2008; 3: 135–47.

**ПОЛТОРАЦКИЙ Артём Николаевич** ОБОСНОВАНИЕ ВОЗРАСТ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С РАКОМ ЛЕГКОГО //Автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.01.30. – СПб., 2012. – 23 с.

---

Подписано в печать «22» октября 2012. Формат 60x84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 72.

---

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО «Принт-Экспресс»

197101, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5 лит. А.