

Т. М. Шаталова<sup>1</sup>, В. В. Кузнецов<sup>2</sup>, А. Г. Блюменберг<sup>2</sup>, В. А. Горбунова<sup>2</sup>

## РАК ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup> Городская поликлиника №24 ЮВАО, Москва

<sup>2</sup> НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Рак яичников является одной из наиболее частых форм злокачественных новообразований женских половых органов. Исследования последних десятилетий позволили выработать комплексный подход к лечению рака яичников, при этом большее внимание все же уделялось больным молодым и средних возрастных групп. Однако число заболевших женщин от 50 до 69 лет в 5—6 раз превышает аналогичный показатель в возрасте до 39 лет. Больные старше 60 лет должны получать необходимое лечение в полном объеме, но с учетом возрастных особенностей стареющего организма и сопутствующей соматической патологии. Характерной чертой болезней пожилого возраста является их затяжное, хроническое, а порой и скрытое, бессимптомное течение. Лечение больных пожилого и старческого возраста часто сопровождается побочным действием цитостатиков. Возрастные особенности пожилых больных и их сопутствующие заболевания необходимо учитывать при выборе доз и режимов химиотерапии, а также при выборе объема операции. Эти вопросы остаются недостаточно изученными, что свидетельствует о высокой актуальности проведенного исследования.

**Ключевые слова:** рак яичников, пожилой возраст, химиотерапия, хирургическое лечение, выживаемость.

Ovarian carcinoma is one of the commonest female genital malignancies. Research over the last decades laid a basis for a multimodality approach to the treatment of ovarian carcinoma with emphasis on patients of young or middle age. However, the number of cases with ovarian cancer aged 50 to 69 years is 5–6-fold as great compared to women under 39. Patients over 60 years should receive full value treatment with respect to their age-specific features and concomitant diseases. Diseases in advanced age are characterized by long-lasting, chronic or sometimes latent asymptomatic course. Age-specific features and concomitant diseases should be taken into account when planning chemotherapy regimens and surgery extent in patients with advanced age. These problems are not yet studied well enough, and development of optimal treatment for ovarian cancer in advanced age is a very important problem.

**Key words:** ovarian cancer, advanced aged, chemotherapy, surgical treatment, survival.

Актуальность проблемы рака в пожилом возрасте с каждым десятилетием возрастает. Существенные демографические изменения, произошедшие в большинстве развитых стран мира за счет увеличения продолжительности жизни населения, привели к тому, что среди больных злокачественными новообразованиями мужчин в возрасте 60 лет и старше — 66,4%, женщин — 63,9% [1]. Если в 1991 г. средняя продолжительность жизни на планете составляла 73,0 года для мужчин и 81,1 года для женщин, то к 2020 г. она составит 78,1 и 90,4 года соответственно [2]. Заболеваемость раком яичников (РЯ) достигает наибольшего значения в возрасте 65—69 лет и составляет

38,6%, при этом остаются недостаточно изученными вопросы эффективности и переносимости химиотерапии [6], не оптимизированы показания к различным типам циторедуктивных операций у больных пожилого и старческого возраста. В связи с этим целью нашей работы явилась разработка научно обоснованных рекомендаций по комбинированному лечению больных РЯ старше 60 лет с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни.

### Материалы и методы

Исследование проведено на ретроспективном материале и включает данные о 457 больных РЯ I—IV стадий. Из них 304 больные старше 60 лет и 153 — моложе 45 лет (группа сравнения). В группе больных старше 60 лет I стадия РЯ была диагностирована у 9,9%, II — у 8,2%, III — у 47,7%, IV —

у 34,2% больных. В группе больных моложе 45 лет эти показатели составили 19,0; 9,2; 52,3 и 19,6% соответственно. По результатам гистологического исследования выявлено, что наиболее частой формой является серозная цистаденокарцинома. Достоверных различий по типу строения опухоли в разных возрастных группах не получено.

### Результаты и обсуждение

Анализ клинических особенностей показал, что уже при первичном обращении к онкологу общее состояние пожилых больных оценивалось как более тяжелое. Жалобы пожилых пациенток были многочисленнее и серьезнее. Основными из них являлись снижение массы тела, патологические выделения из половых путей, тошнота, рвота, стойкие запоры, одышка. Таким образом, при обращении к онкологу отмечались практически все признаки онкологического заболевания, а иногда и выраженные симптомы интоксикации, что указывает на запущенность опухолевого процесса. В молодом возрасте подобная клиническая симптоматика чаще отсутствовала.

При анализе анамнестических данных было выявлено, что пожилые женщины реже, чем молодые, проходят гинекологические профилактические осмотры (41,4 и 72,5% соответственно,  $p < 0,05$ ), а первые жалобы больных участковыми терапевтами ошибочно относятся к сопутствующим заболеваниям. Это приводит к длительному неправильному обследованию и лечению. Период времени от момента появления первых признаков болезни до обращения к онкогинекологу у пожилых женщин более продолжителен. В течение первого месяца болезни к онкогинекологу обратилось 35,9% женщин молодого возраста и только 12,5% женщин старше 60 лет ( $p < 0,05$ ). Анамнез болезни более 6 мес отмечен у 7,6% пожилых больных. Средние сроки от появления первых симптомов до обращения к онкогинекологу составили  $4,6 \pm 1,6$  мес у больных пожилого и старческого возраста и  $1,5 \pm 0,7$  мес у молодых пациенток ( $p < 0,05$ ). Все это объясняет большую распространенность болезни у больных старше 60 лет. Так, у больных этой группы достоверно чаще выявлены отдаленные метастазы опухоли. Эти данные представлены в табл. 1.

Анализ исследования уровня СА-125 в сыворотке больных РЯ показал, что среднестатистическое значение было достоверно выше в группе больных молодого возраста. При I—II стадии —  $328 \pm 21,3$  Ед/мл у больных моложе 45 лет и  $124 \pm 10,7$  Ед/мл у больных старше 60 лет ( $p < 0,05$ ), при III—IV стадии —  $1586 \pm 171,2$  Ед/мл и  $815 \pm 42,5$  Ед/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Эта тенденция требует дальнейшего изучения, т. к. маркер определялся лишь у 202 (66,2%) больных пожилого и старческого возраста и у 108 (70,6%) молодых пациенток ( $p > 0,05$ ), в связи с чем выборка по гистологической структуре могла оказаться нерепрезентативной. Из особенностей обследования больных РЯ старше 60 лет следует отметить невысокую частоту применения инструментальных методов исследования, несмотря на их высокую информативность. Так, ирригоскопия или колоноскопия была произведена у 56% пожилых и у 82,4% молодых женщин ( $p < 0,05$ ), лапароскопия — у 3,9 и 34% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ лечебных мероприятий, проведенный с учетом возраста больных РЯ, показал, что они различались в разных возрастных группах. Операции стандартного объема

Т а б л и ц а 1

**Локализация и частота отдаленных метастазов у больных РЯ в зависимости от возраста**

| Локализация<br>отдаленных<br>метастазов | Число больных                 |      |                               |      | p     |
|-----------------------------------------|-------------------------------|------|-------------------------------|------|-------|
|                                         | 60 лет<br>и старше<br>(n=304) |      | 45 лет<br>и моложе<br>(n=153) |      |       |
|                                         | абс.                          | %    | абс.                          | %    |       |
| Легкие                                  | 14                            | 4,6  | 1                             | 0,6  | <0,05 |
| Печень                                  | 44                            | 14,5 | 9                             | 5,9  | <0,05 |
| Аппендикс                               | 7                             | 2,3  | 2                             | 1,3  | >0,05 |
| Забрюшинные<br>лимфоузлы                | 40                            | 13,1 | 18                            | 11,8 | >0,05 |
| Пупок                                   | 28                            | 9,2  | 7                             | 4,6  | <0,05 |
| Всего                                   | 133                           | 43,7 | 37                            | 24,6 | <0,05 |

n — число больных.

(экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками и удаление большого сальника) были выполнены практически у одинакового числа больных, но у пациенток моложе 45 лет чаще выполнялись комбинированные операции (16,2 и 3,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Продолжительность операции была одинаковой в разных возрастных группах, а вот послеоперационные осложнения достоверно чаще отмечены у больных пожилого и старческого возраста, особенно со стороны органов дыхания, кровообращения и почек. Эти отличия проявлялись заметнее, если операция выполнялась после 2—6 курсов химиотерапии. Послеоперационные осложнения проявлялись всегда у больных с хронической соматической патологией, которая протекала до операции субклинически.

При проведении полихимиотерапии чаще применялись схемы, включающие производные платины. Цисплатином или карбоплатином лечили 164 (57,3%) больных пожилого и старческого возраста и 95 (63,8%) больных молодого возраста. При этом в старшей возрастной группе достоверно чаще применялся карбоплатин в связи с его лучшей переносимостью (35,3 и 16,8% соответственно), комбинации таксанов с производными платины при 1-й линии химиотерапии применялись только у 9,4% больных старше 60 лет и у 21,5% — моложе 45 лет ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у 112 (39,1%) больных пожилого и старческого возраста дозы препаратов исходно были снижены на 10—25%, при развитии побочных реакций проводилась дополнительная редукция доз у 56 (19,5%) больных пожилого и у 10 (6,7%) больных молодого возраста. Лечение было отменено из-за выраженной токсичности у 35 (12,2%) пациенток старше 60 лет и у 6 (4%) пациенток моложе 45 лет. Стандартные интервалы между курсами не были соблюдены у 159 (55,6%) пожилых и у 42 (28,2%) молодых больных в основном из-за гематологической токсичности.

Анализ гематологических показателей позволил установить, что у больных пожилого и старческого возраста основные показатели периферической крови исходно имели больше отклонений от нормы, чем у молодых, что, в свою очередь, учитывалось при назначении доз лекарственных препаратов. До начала химиотерапии у 260 (90,9%) пожилых и у 51 (34,2%) молодых больных гемоглобин был ниже 120 г/л ( $p < 0,05$ ). У всех пациенток старше 60 лет после 4 курсов химиотерапии гемоглобин был ниже 100 г/л, группа молодых с таким показателем составила 30,9%. Для коррекции гематологической токсичности применялись кортикостероиды и переливание эритроцитарной массы, в последние годы — эритропоэтин и колониестимулирующие факторы.

Гастроинтестинальные побочные проявления, такие, как тошнота и рвота, у пожилых больных проявлялись реже, чем у молодых (45,4 и 66,7; 16,4 и 26,7% соответственно). Это связано с более адекватной коррекцией антиэметиками в группе пожилых больных. Так, 5НТ<sub>3</sub>-блокаторы применялись у 72% больных моложе 45 лет и у 96% пациенток старше 60 лет. Неврологическая и почечная токсичность достоверно чаще проявлялась у пожилых больных.

Объективный эффект от лечения был оценен в зависимости от схем химиотерапии. При применении производных платины с циклофосфамидом или с антрациклинами (СР, СС, САР) у пожилых больных объективный эффект лечения отмечен у 65,1%, при использовании таксанов с производными платины — у 70,8%, а при лечении по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) — у 54,7%. Непосредственная эффективность лечения прежде всего зависела от применяемых схем лечения, а не от возраста больных.

При анализе отдаленных результатов лечения в зависимости от возраста установлено, что 5-летняя выживаемость при I стадии заболевания у больных РЯ старше 60 лет составила 64,8%, при II стадии — 28,0%, при III стадии — 7,6% и при IV стадии — 2,9%, у больных моложе 45 лет — 89,6; 57,1; 18,8 и 9,1% соответственно. Общая выживаемость больных РЯ в старшей возрастной группе составляет 14%, у молодых пациенток — 34,6%. Обращает на себя внимание тот факт, что при хорошей эффективности лечения и относительно продолжительном безрецидивном периоде у больных пожилого и старческого возраста отдаленные результаты лечения значительно хуже. Объяснение этого факта кроется в анализе лечения прогрессирования и рецидивов заболевания. Так, при возникновении рецидивов болезни комбинированное лечение, включающее химиопрепараты последнего поколения и повторные циторедуктивные операции, достоверно чаще применялось у больных РЯ молодого возраста, а лечение больных старше 60 лет в 23,3% случаев ограничивалось только симптоматической терапией. В случае прогрессирования заболевания после проведения 1-й линии химиотерапии на симптоматическое лечение переводилось 33,8% больных из старшей возрастной группы (у молодых этот показатель составил всего 8,6%).

#### Заключение

В структуре больных РЯ пожилого и старческого возраста преобладают больные III и IV стадиями заболевания (81,9%). Отдаленные метастазы у этой категории больных встречаются в 2 раза чаще, чем в группе больных РЯ моложе 45 лет (43,7 и

24,6% соответственно,  $p < 0,05$ ). Высокая частота распространенных форм РЯ в возрастной группе больных 60 лет и старше обусловлена достоверно более поздней обращаемостью по сравнению с больными моложе 45 лет ( $4,6 \pm 1,6$  и  $1,5 \pm 0,7$  мес соответственно,  $p < 0,05$ ). Кроме того, высокая частота интеркуррентных заболеваний у больных пожилого и старческого возраста (93,1%) нивелирует клинику РЯ и затрудняет нозологическую диагностику. При этом неадекватная оценка соматического статуса больных РЯ приводит к увеличению частоты осложнений лечения. По нашему мнению, при отсутствии противопоказаний больным РЯ пожилого и старческого возраста возможно проведение хирургического лечения в полном объеме включая комбинированные операции. Радикальность хирургических вмешательств не зависит от возраста больных. При резектабельности опухоли лечение больных пожилого и старческого возраста предпочтительнее начинать с операции, т. к. частота послеоперационных хирургических осложнений после неоадьювантной химиотерапии значительно выше (22,1 и 61,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). Период предоперационной подготовки у больных старше 60 лет в 2,5 раза продолжительнее по сравнению с таковым у больных моложе 45 лет и в среднем составляет 2—3 нед.

Редукция доз цитостатиков на 10—15% не снижает эффективности лечения больных пожилого и старческого возраста, но улучшает переносимость лекарственной терапии. Побочные проявления химиотерапии достоверно чаще встречаются у больных РЯ старше 60 лет независимо от применяемой схемы лечения, что связано с исходно сниженными функциональными резервами организма. Применение карбоплатина у этой категории больных предпочтительнее в связи с его низкой почечной токсичностью.

Общая 5-летняя выживаемость больных РЯ пожилого и старческого возраста достоверно ниже по сравнению с таковой у больных моложе 45 лет. Таким образом, возраст 60 лет и старше является неблагоприятным фактором прогноза при РЯ, однако при индивидуализации лечения можно добиться хороших результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Козаченко В. П., Ушакова Т. И. Статистика злокачественных опухолей яичника // Горбунова В. А. (ред.). Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. — М., 2001. — С. 4—9.
2. Берштейн Л. М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // Вопр. онкол. — 2001. — Т. 47, №2. — С. 148—155.
3. Бесова Н. С., Топчиева С. В., Горбунова В. А. Особенности лечения рака яичников и рака молочной железы у пожилых // Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. — М., 2001. — С. 122—148.
4. Чиссов В. И., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в России в 1998 году (заболеваемость и смертность). — М., 1999.
5. Colakovic S., Lukic V., Susnjak S. et al. Hale-life of tumor marker CA-125 in prediction of relapse development during initial chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma // IGCS. — 1999. — A81. — P. 27.
6. Cova D., Beretta G., Balducci L. Cancer chemotherapy in the older patient // Comprehensive Geriatric Oncology. — London: Hardwood Academic press. — 1998. — P. 429—441.

Поступила 19.09.03