

С.О. Сівкович
І.Б. Титоренко

Інститут онкології
АМН України, Київ, Україна

Ключові слова: неходжкінська
лімфома, лікування, вік хворих.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ НА ЗЛОЯКІСНІ НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ

Резюме. Проаналізовано результати лікування 249 хворих похилого віку на злоякісну лімфому. При лікуванні таких пацієнтів з неходжкінськими злоякісними лімфомами прогноз кращий при використанні тільки хіміотерапевтичних схем лікування, а використання променевої терапії не впливає на віддалені результати лікування цієї категорії хворих. Використання при лікуванні пацієнтів поліхіміотерапії за схемами CIOP та CNOP знижує відсоток ускладнень після терапії.

Лікування хворих онкологічного профілю похилого та старечого віку є актуальною проблемою сучасної онкології у зв'язку з демографічними змінами у суспільстві та збільшенням чисельності такого контингенту пацієнтів. Надання допомоги хворим онкологічного профілю старших вікових груп має свої труднощі. У багатьох країнах, у тому числі і в Україні, у лікарів різних спеціальностей відзначають стереотипне негативне ставлення до пацієнтів літнього і похилого віку щодо проведення у них протипухлинного лікування. Це явище пов'язане з уявленнями про тяжку переносимість терапії такими пацієнтами, вищий ризик побічних токсичних ефектів і необхідність редуцції доз цитостатиків. Останнє супроводжується зниженням ефективності лікування. У результаті велика кількість пацієнтів не отримує сучасних вискоелективних методів терапії або отримує їх у редукованій формі. Чи правильно це? Чи дійсно пацієнти літнього і похилого віку потребують особливого підходу до вибору протипухлинного лікування? Відповідь на це питання тісно пов'язана з віковими особливостями перебігу пухлинного процесу, соматичними особливостями хворих похилого віку, що впливають на ефективність та токсичність терапії.

За даними Національного канцер-реєстру захворюваність злоякісними лімфопрліферативними хворобами на Україні в 2003 р. становила 6,6, у тому числі і неходжкінськими злоякісними лімфомами (НЗЛ) — 4,1 на 100 тис. населення. При вивченні структури захворюваності на НЗЛ встановлено, що один з її піків приходить на групу пацієнтів віком 60–85 років. Максимальні показники захворюваності на НЗЛ у 2003 р. відзначали серед чоловіків віком 80–84 роки (15,5 на 100 тис. населення); жінок — 75–79 років (8,9 на 100 тис. населення). Смертність унаслідок лімфом у 2003 р. становила 2,4 на 100 тис. населення, тобто внаслідок цієї патології померло 1192 особи. Серед захворівших на НЗЛ виживаність до року становила 39,1%.

Показник смертності внаслідок НЗЛ максимальний серед чоловіків віком 80–84 роки — 17,9

на 100 тис. населення, жінок 75–79 років — 6,5 на 100 тис.

На сьогодні існують переконливі докази того, що при деяких пухлинах (зокрема великоклітинна неходжкінська лімфома) дійсно відзначають погіршення прогнозу при збільшенні віку пацієнта. Механізм цих змін тільки частково зрозумілий і може бути пов'язаний як із змінами пухлинних клітин, так і особливостями організму пацієнтів літнього віку. При великоклітинній неходжкінській лімфомі це пояснюють особливостями організму, перш за все концентрацією циркулюючого інтерлейкіну-6, що підвищується з віком і тісно корелює з прогнозом захворювання. Інша проблема — соматичні особливості пацієнтів літнього віку. Слід відзначити, що у 91% хворих на НЗЛ віком 60–69 років і у всіх пацієнтів віком старше 70 років виявляють супутні захворювання серцево-судинної системи, органів дихання, сечовидільної системи та порушення обмінних процесів.

Хіміотерапія у цього контингенту хворих супроводжується вищою частотою та ступенем вираженості ускладнень [1]. У дослідженні Н. Gomez [2] у хворих похилого віку з неходжкінською лімфоною нейтропенією IV ступеня відзначали у 3 рази частіше у групі пацієнтів віком старше 70 років, ніж у групі віком 61–69 років. Встановлено, що у хворих літнього віку вищий ризик летального кінця внаслідок інфекції на фоні нейтропенії. Гематологічну токсичність III ступеня відзначали частіше у 2 рази у хворих старше 65 років, а частота мукозитів у цій групі вища у 4,5 рази. Лікувальний ефект хіміотерапії (відсоток пацієнтів з повними і частковими ремісіями, тривалість часу до прогресу захворювання і загальна виживаність) нижче у хворих літнього віку, ніж у молодих пацієнтів.

L. Balducci, J. Yates рекомендували наступні основні заходи для зниження токсичності хіміотерапії у хворих онкологічного профілю похилого віку: всебічна й повноцінна оцінка функціонального стану пацієнтів; вибір дози для першого циклу хіміотерапії з урахуванням рівня клубочкової фільтрації

(кліренсу креатиніну); підтримка гемоглобіну на рівні 12 г/дл (при необхідності за допомогою еритропоетину); використання гемопоетичного фактора росту у пацієнтів віком старше 70 років при застосуванні комбінованої хіміотерапії [3, 6].

За останні десятиріччя досягнуті значні успіхи у лікуванні хворих на НЗЛ. Стандартом для лікування пацієнтів молодого та літнього віку з НЗЛ є схема СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон) і її варіанти як терапії I лінії, але повну ремісію відзначають лише у 40–50% пацієнтів похилого віку, а 3-річна виживаність становить до 40%. Більш інтенсивні схеми хіміотерапії можуть покращити ефективність лікування молодих пацієнтів з несприятливими факторами прогнозу, але є токсичними для хворих літнього віку.

Проблеми, що виникають при лікуванні хворих на НЗЛ з несприятливими прогностичними факторами перебігу захворювання віком понад 65 років, пов'язані з тим, що таким хворим необхідно призначення курсів хіміотерапії, які містять антрациклінові антибіотики. Проте таке лікування у пацієнтів похилого та старечого віку може привести до ускладнень з боку серцево-судинної системи з швидким розвитком ділятаційної міокардіопатії, а в подальшому — декомпенсованої хронічної серцевої недостатності. Це зумовлює пошук засобів, направлених на зниження токсичності та зменшення побічної дії стандартних схем лікування.

У зв'язку з цим при лікуванні таких пацієнтів доцільно використовувати програми, включаючи CCNU, BCNU або етопозид, які не надають такої дії на серцевий м'яз. S. Jelic і співавтори представили результати застосування 2 програм поліхіміотерапії з кармустином і етопозидом у немолодих пацієнтів з дифузною В-великоклітинною неходжкінською лімфомою (перша — BCNU, етопозид і прокарбазин; друга — мітоксантрон, етопозид і прокарбазин з повторенням 6 циклів кожні 3–4 тиж). Ефективність обох програм виявилася аналогічною. Об'єктивна відповідь при використанні першої програми зафіксована у 59% випадків, повної ремісії досягнута у 30% хворих. Друга програма викликала об'єктивну відповідь у 60% пацієнтів, зокрема у 15% повну клініко-гематологічну ремісію. Медіана виживаності становила 20 міс при обох програмах. При цьому не відзначали будь-які серйозні ускладнення з боку серцево-судинної, центральної нервової систем, нирок і інших органів.

В останні роки при лікуванні хворих на НЗЛ використовують моноклональні антитіла. Препаратом вибору для терапії пацієнтів похилого віку є моноклональне антитіло ритуксимаб. Його висока ефективність та низька токсичність доведена клінічними випробуваннями. Включення препарату у схему СНОР при лікуванні хворих похилого віку підвищує частоту повних ремісій та подовжує загальну виживаність без підвищення токсичності [4].

Слід відзначити, що питання щодо застосування променевої терапії у лікуванні хворих на НЗЛ є дискусійним у літературі. Деякі автори вважають ефективним застосування променевої терапії у комбінованому лікуванні даного контингенту хворих, інші вважають, що застосування тільки променевої терапії у лікуванні пацієнтів з НЗЛ I–II стадії патологічного процесу сприяє позитивному результату. У той же час використання променевої терапії у лікуванні хворих на лімфоми високого ступеня агресивності у деяких авторів викликає сумнів [1, 3, 5].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За період 10 років у відділенні системних пухлинних захворювань Інституту онкології АМН України обстежено та проліковано 249 хворих похилого віку на злякисну лімфому. 169 пацієнтів віком у межах від 60 до 69 років, 70 хворих — від 70 до 79 років, старше 80 років — 10 хворих. Чоловіки становили 125 хворих, жінки — 124 (таблиця).

Таблиця
Розподіл хворих на злякисні лімфоми за клінічними стадіями

Стадія	Наявність симптомів інтоксикації	
	A	B
I	3	
II	76	29
III	9	30
IV	23	79
Усього	23	27

Серед хворих похилого віку переважали хворі на великоклітинну неходжкінську лімфому — 147, дрібноклітинну неходжкінську лімфому діагностували у 48 пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На фоні 10 річної виживаності проаналізовано результати лікування 249 хворих похилого віку, яких проліковано в Інституті онкології за 10 років. У 148 пацієнтів застосовували у лікуванні тільки поліхіміотерапію за стандартними схемами (СНОР, СНОР-VEP, COPP, ACOP) 101 хворий отримували комбіноване лікування (поліхіміотерапія з наступним застосуванням дистанційної телегамма-терапії на місце біопсії та нерезорбційованих лімфатичних вузлів у сумарній вогнищевій дозі 20–35 Гр).

У 83% хворих, які отримували променево-терапію, відзначали післяпроменеві ускладнення різного ступеня вираженості (післяпроменевий епітеліт, фагінгіт, коліт, лейкопенія). У той же час проведення променевої терапії не впливає на загальну виживаність.

Найкращі результати лікування зареєстровані у хворих вікової групи 60–69 років, які отримували тільки хіміотерапевтичне лікування, у яких загальна 5-річна виживаність становить 61%. При комбінованому хіміопроменовому лікуванні 5-річна виживаність становить 50%. У пацієнтів віком 70–71 рік при використанні тільки хіміотерапії 5-річна виживаність становила 32%, у той час при комбінованому лікуванні — 20%.

З метою оцінки найефективнішої схеми лікування хворих на злоякісні лімфоми похилого віку проаналізовано результати лікування двох груп пацієнтів похилого віку.

До 1-ї групи увійшли 30 хворих літнього і похилого віку (середній вік — 67 років). Діагноз пацієнтам 1-ї та 2-ї групи встановлено з використанням патогістологічного та імуногістохімічного методів, дослідженням кісткового мозку. Хворі 1-ї групи отримували лікування за стандартною методикою — курси поліхіміотерапії за схемою CNOP, BCNOP, CNOP-ver.

До 2-ї групи увійшли 30 хворих, середній вік яких становив 65 років. Пацієнтам цієї групи проведено від 3 до 6 курсів поліхіміотерапії за схемою CNOP і CIOP, тобто антрацикліновий антибіотик замінений доксорубіцином. Курс поліхіміотерапії повторювався кожен 21-й день.

CIOP — вінкрисдин 1,4 мг/м², циклофосфамід — 750 мг/м², ідарубіцин — 12 мг/м² кожен 21-й день.

CNOP — вінкрисдин 1,4 мг/м², циклофосфамід — 750 мг/м², мітоксантрон — 12 мг/м² кожен 21-й день.

Оцінювали безпосередні результати лікування. Ефективність терапії в обох групах аналогічна. Об'єктивна відповідь при використанні стандартного лікування зафіксована відповідно в 80% випадків, повна ремісія досягнута у 50% хворих. У 2-й групі лікування викликало об'єктивну відповідь у 83% пацієнтів, зокрема у 48% — повну клініко-гематологічну ремісію. При цьому при терапії хворих 2-ї групи не відзначали серйозні ускладнення з боку серцево-судинної, центральної нервової систем, нирок та інших органів, тоді як у 1-й групі у 32% хворих відзначали ускладнення у вигляді токсичної кардіоміопатії, 38% — лейкопенії.

ВИСНОВКИ

1. При лікуванні хворих похилого віку на НЗЛ кращий прогноз при використанні тільки хіміоте-

рапевтичних схем лікування, а променева терапія не впливає на віддалені результати лікування цієї категорії пацієнтів.

2. Використання при лікуванні пацієнтів на НЗЛ поліхіміотерапії за схемами CIOP та CNOP знижує відсоток ускладнень після лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Поддубная ИВ. Обоснование лечебной тактики при неходжкинских лимфомах. Современная онкология 2002; (4).
2. Gomez H, Mas L, Casanova L, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin-s lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyt-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Oncol 1998; 16: 252–8.
3. Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. Cancer Control 2001; 8 (suppl 2): 1–25.
4. Поддубная ИВ, Курильников ДЯ, Османов ДШ и др. Мабтера у пожилых больных неходжкинскими лимфомами низкой степени злокачественности: новые возможности лечения. Современная онкология 2001; 3 (2).
5. Моисеенко ВМ. Химиотерапевтические аспекты лечения опухолей в пожилом возрасте. Современная онкология 2002; 3: 267–8.
6. Balducci L, Yates J. General guidelines for management of older patients with cancer. Oncology 2000; 14: 221–7.

PECULIARITIES IN THE TREATMENT OF AGED PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

S.O. Sivkovich, I.B. Titorenko

Summary. Findings of the treatment of 249 non-Hodgkin's lymphoma patients aged from 60 and over are analyzed. In the treatment of aged patients with non-Hodgkin's lymphoma the prognosis is better in use of chemotherapeutic schedules of the treatment only and use of radiotherapy doesn't have an effect on the remote results of this category of patients. Use of polychemotherapy by CIOP and CNOP schedules reduces percentage of complications after the treatment.

Key Words: non-Hodgkin's lymphoma, treatment, age of patients.