

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)  
*Отдел учебно-методической работы*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)  
*Кафедра онкологии*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)  
*Кафедра онкологии*

**Ткаченко Е. В., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Служев М. И.,  
Кондратьев С. В., Шарашенидзе С. М., Прощаев К. И.,  
Ильницкий А. Н., Горелик С. Г., Криворотько П. В.,  
Семиглазов В. Ф., Карачун А. М., Раджабова З. А.,  
Бондарев Н. Э., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В.,  
Рязанкина А. А., Филатова Л. В., Волченков С. А., Ковязин А. К.,  
Зюзгин И. С., Клюге В. А., Каспаров Б. С., Мимонов Е. А.,  
Страх Л. В., Новик А. В., Балдуева И. А., Проценко С. А.,  
Семиглазов В. В., Рогачев М. В., Семиглазова Т. Ю.,  
Анисимов В. Н., Беляев А. М.**

**Особенности проведения противоопухолевого  
лечения у пациентов  
геронтологического профиля**

*Учебное пособие*

Санкт-Петербург  
2021

УДК:616-006-053.9:615.277.3(07)  
ББК:55.6я7

Ткаченко Е. В., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Служев М. И., Кондратьев С. В., Шарашенидзе С. М., Прощаев К. И., Ильницкий А. Н., Горелик С. Г., Криворотько П. В., Семиглазов В. Ф., Карачун А. М., Раджабова З. А., Бондарев Н. Э., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В., Рязанкина А. А., Филатова Л. В., Волченков С. А., Ковязин А. К., Зюзгин И. С., Клюге В. А., Каспаров Б. С., Мимонов Е. А., Страх Л. В., Новик А. В., Балдуева И. А., Проценко С. А., Семиглазов В. В., Рогачев М. В., Семиглазова Т. Ю., Анисимов В. Н., Беляев А. М. Особенности проведения противоопухолевого лечения у пациентов геронтологического профиля: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 84 с.

ISBN 978-5-6045023-5-8

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России Почитаева Ирина Петровна.

В учебном пособии представлены наиболее важные аспекты проведения противоопухолевого лечения пациентов с онкологическими заболеваниями пожилого и старческого возраста. Авторами рассматриваются отличительные особенности проведения хирургического, лучевого и системного лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста. Изложены основные методы определения тактики лечения с помощью гериатрической оценки и предложены оптимальные подходы к лечению.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации и профессиональная переподготовка).

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 2 от 16 февраля 2021 г.

ISBN 978-5-6045023-5-8

© Ткаченко Е. В. Коллектив авторов, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	6
Термины и определения.....	9
<b>Введение.....</b>	<b>11</b>
<b>Глава 1. Особенности проведения хирургического лечения онкологических заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>12</b>
1.1. Гериатрическая оценка перед хирургическим лечением... ..	12
1.2. Хирургическое лечение больных раком легких пожилого и старческого возраста.....	17
1.3. Хирургическое лечение больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста.....	17
1.4. Хирургическое лечение больных новообразованиями печени или с метастазами в печени пожилого и старческого возраста.....	18
1.5. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы пожилого и старческого возраста.....	19
1.6. Послеоперационный уход у больных пожилого и старческого возраста.....	20
1.7. Биология опухоли у больных пожилого и старческого возраста.....	20
1.8. Заключение.....	21
<b>Глава 2. Особенности проведения лучевой терапии онкологических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>22</b>
2.1. Принципы лучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста.....	22
2.2. Ранние и поздние осложнения лучевой терапии.....	23
2.3. Профилактика осложнений лучевой терапии.....	26
2.4. Эффективность и результаты лучевой терапии.....	27
2.5. Лечебный режим: комбинация химиотерапии и лучевой терапии.....	30
2.6. Заключение.....	33
<b>Глава 3. Особенности применения гормонотерапии у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>34</b>

3.1. Гормонотерапия рака молочной железы.....	34
3.1.1. (Нео)адьювантная гормонотерапия у больных пожилого и старческого возраста.....	34
3.1.2. Гормонотерапия при метастатическом раке молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	38
3.1.3. Побочные эффекты гормонотерапии при раке молочной железы у больных пожилого и старческого возраста...	39
3.2. Гормонотерапия рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	41
3.2.1. АДТ при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	42
3.2.2. АДТ при распространенном раке предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	44
3.2.3. Биохимический рецидив.....	45
3.2.4. АДТ при метастатическом раке предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	45
3.2.5. Побочные эффекты АДТ у больных пожилого и старческого возраста.....	47
<b>Глава 4. Особенности применения химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>49</b>
4.1. Химиотерапия у больных пожилого и старческого возраста.....	49
4.1.1. Показания к применению химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста.....	49
4.1.2. Побочные эффекты системной противоопухолевой терапии у пожилых пациентов.....	52
4.2. Таргетная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста.....	53
4.3. Иммунотерапия у больных пожилого и старческого возраста.....	54
4.4. Влияние возраста на фармакокинетику часто используемых химиотерапевтических препаратов.....	55
4.5. Заключение.....	58
<b>Приложение 1. Коррекция дозы противоопухолевых пре-</b>	

<b>паратов у пожилых онкологических больных – рекомендации Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) в зависимости от основной функции почек.....</b>	<b>60</b>
<b>Приложение 2. Рекомендации по коррекции доз противоопухолевых препаратов у пожилых пациентов.....</b>	<b>61</b>
<b>Приложение 3. Рекомендации по коррекции доз таргетных препаратов у пожилых пациентов.....</b>	<b>66</b>
<b>Контрольные вопросы.....</b>	<b>67</b>
<b>Тестовые задания.....</b>	<b>71</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>78</b>

## Список сокращений

АГРГ	– агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АДТ	– андрогенная депривационная терапия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ГРГ	– гонадотропин-рилизинг-гормон
ГТ	– гормональная терапия
ДИ	– доверительный интервал
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ДЭБ	– диэтилстилбестрол
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗНО	– злокачественные новообразования
ИА	– ингибиторы ароматазы
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМП	– инфекции мочевых путей
КГО	– комплексная гериатрическая оценка
КСФ	– колониестимулирующий фактор
ЛФК	– лечебная физическая культура
МАБ	– максимальная андрогенная блокада
мКРРПЖ	– метастатический кастрационнорезистентный рак предстательной железы
МНН	– международное непатентованное наименование
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
НХЛ	– неходжкинская лимфома
НЯ	– нежелательные явления
ОВ	– общая выживаемость
ОНМК	– острые нарушения мозгового кровообращения
ОР	– отношение рисков
ПСА	– простат-специфический антиген
РМЖ	– рак молочной железы

СА	– старческая астения
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СЛТ	– стереотаксическая лучевая терапия
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочных артерий
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХТ	– химиотерапия
ЧМТ	– черепно-мозговая травма
ABC2	– Advanced Breast Cancer (рекомендации по лечению распространенного рака молочной железы, 2 пересмотр)
ABVD	– Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (режим химиотерапии с включением доксорубина, дакарбазина, блеомицина, винбластина)
AC	– Doxorubicin, Cyclophosphamide (режим химиотерапии с включением доксорубина и циклофосфамида)
ASA	– American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)
AUC	– Area Under the Curve [площадь под (фармакокинетической) кривой] – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
BEACOPP	– Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (режим химиотерапии с включением блеомицина, этопозиды, доксорубина, циклофосфамида, винкристины, дакарбазина, винбластина)
CDDP	– Cis-diamminedichloroplatinum (цис-диаминодихлорплатина)
CHOP	– Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (режим химиотерапии с включением циклофосфамида, доксорубина, винкристины и преднизолона)
EBCTCG	– The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (Коллаборативная группа исследователей раннего рака молочной железы)
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа)
EGFR	– Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

- EMRT – Extensive Megavolt Radiation Therapy (экс-тенсивная мегавольтная лучевая терапия)
- EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация по исследованию и лечению рака)
- ER – Estrogen Receptor (рецепторы эстрогенов)
- HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2)
- IMRT – Intensity-Modulated Radiation Therapy (лучевая терапия с модуляцией интенсивности)
- mTOR – Mammalian Target of Rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих)
- PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1 (белок запрограммированной смерти клетки 1)
- PR – Progesterone Receptor (рецептор прогестерона)
- PS – Performance Status (общее состояние работоспособности)
- R-miniCHOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (схема химиотерапии с включением дозы доксорубицина, винкристина и циклофосфамида, редуцированной на 50%)
- RTOG – Radiation Therapy Oncology Group (группа онкологов по лучевой терапии)
- SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (программа Национального института по надзору, эпидемиологии и конечным результатам Национального института рака США)
- SERM – Selective Estrogen Receptor Modulators (селективные модуляторы рецепторов эстрогенов)
- SIOG – International Society for Geriatric Oncology (Международное общество гериатрической онкологии)
- TLI – Thymidine Labeling Index (индекс мечения НЗ-тимидина)



## Термины и определения

**Геронтология** – наука, которая всесторонне изучает процессы старения, от биологических закономерностей до методов оказания социально-медицинской помощи человеку.

**Гериатрия** – самостоятельная медицинская специальность, для которой характерен междисциплинарный подход к диагностике, лечению и реабилитации заболеваний у людей пожилого и старческого возраста.

**Гериатрический синдром** – многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (смерти, зависимости от посторонней помощи, повторных госпитализаций, потребности в долгосрочном уходе) и функциональных нарушений.

**Комплексная гериатрическая оценка** – многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и выявление социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня функциональной активности пациента.

**Пожилой возраст** – 60-74 года по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

**Старческий возраст** – 75-89 лет по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

**Долгожители** – лица в возрасте 90 лет и старше по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

**Инструментальная функциональная активность** – способность человека самостоятельно выполнять действия по самообслуживанию более сложные, чем относящиеся к категории базовой функциональной активности (пользование телефоном, покупки, приготовление пищи, работа по дому, пользование транспортом, стирка, уборка, прием лекарственных препаратов, контроль финансов).

**Полипрагматия** – одномоментное назначение пациенту 5 и более наименований лекарственных препаратов или свыше 10 наиме-

нований при курсовом лечении.

**Преастения** – состояние, предшествующее развитию синдрома старческой астении, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно недостаточных для постановки диагноза старческой астении.

**Саркопения** – гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированной прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц.

**Старческая астения (СА)**– гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека, к воздействию эндо- и экзогенных факторов и высокому риску развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти.

## Введение

Человечество стремительно стареет. В настоящее время примерно 50% всех опухолей человека развивается у лиц старше 65 лет, ожидается, что в дальнейшем этот показатель составит 60% и более.

Лечение онкологических больных пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой нашего времени.

Существует три основных фактора, влияющих на организм больного пожилого человека – само злокачественное новообразование, сопутствующая патология и гериатрический статус. Поэтому в рутинной клинической практике необходим систематический и научно обоснованный комплексный подход, включающий оценку гериатрического статуса онкологических больных пожилого и старческого возраста.

В настоящее время существует множество различных стратегий выбора тактики лечения этой категории больных, однако зачастую эта группа пациентов не получает достаточного объема лечения в связи с дискриминацией по возрасту. Кроме того, пациенты пожилого и старческого возраста редко включаются в клинические исследования новых противоопухолевых препаратов. Пациенты старшей возрастной группы, которые включаются в исследования, являются тщательно отобранными, поэтому результаты исследований не могут быть полностью экстраполированы на общую популяцию пожилых больных. Следовательно, доказательная база по лечению больных пожилого и старческого возраста значительно меньше, чем для больных молодого возраста.

Одной из главных задач при ведении пациентов пожилого возраста, является оценка преимуществ и рисков лечения, учитывая более низкую продолжительность жизни и сниженную устойчивость организма. Тем не менее, сам по себе пожилой возраст не должен быть основанием для отказа от проведения противоопухолевого лечения, которое может повысить качество жизни или увеличению выживаемости среди больных старшей возрастной группы.

# Глава 1.

## **Особенности проведения хирургического лечения онкологических заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста**

Все большее количество пожилых пациентов со сложной историей болезни нуждаются в хирургическом вмешательстве. Увеличение числа пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и нарушениями функциональных резервов соответствует увеличению количества пациентов, страдающих астенией, нарушением питательного баланса, полипрагмазией и психосоциальными проблемами.

Оптимальное послеоперационное лечение этих сложных пациентов основывается на определении соответствующего междисциплинарного плана лечения. Это сложный процесс принятия решений, поскольку существует множество переменных, которые необходимо учитывать, чтобы обеспечить наилучшие результаты для этих людей.

### **1.1. Гериатрическая оценка перед хирургическим лечением**

Пожилые пациенты уникальны и часто имеют множество медицинских проблем. У них могут быть множественные сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы и нарушения физиологических резервов, что может привести к снижению функционального резерва и ограничениям в личных и социальных связях, а также к длительному или замедленному восстановлению после операции.

Астеничные пожилые пациенты, которые подвергаются хирургическому вмешательству, чаще сталкиваются с послеоперационными осложнениями (например, пневмония, бред и инфекция мочевыводящих путей). У них более длительное пребывание в больнице. Они также увеличили финансовое бремя и более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами без астении.

Пациенты, которым показан хирургический этап вмешательства, обычно проходят предоперационный медицинский осмотр и лабораторное обследование по назначению хирурга. Иногда они также про-

ходят предоперационную оценку у кардиолога. Классификация физического состояния Американского общества анестезиологов (классификация ASA) является широко используемым инструментом в анестезиологии.

Тем не менее, классификация ASA недостаточно чувствителен для выявления пациентов с риском развития послеоперационных осложнений.

Гериатрические пациенты, которым планируется операция, часто имеют уникальные нарушения, которые требуют дальнейшей оценки помимо традиционной предоперационной. Герiatры используют в своей работе комплексную гериатрическую оценку (КГО), междисциплинарный подход к оценке пожилого населения, который часто выявляет информацию, пропущенную в ходе сбора анамнеза или только физического обследования. Его преимущества включают продление жизни, профилактику гериатрических синдромов и улучшение субъективного благополучия.

КГО – это системный подход, направленный на оценку физического состояния, сопутствующей патологии, полипрагмазии, питания, сознания и эмоционального статуса.

Гериатрическое вмешательство с учетом КГО оказывает положительное влияние на здоровье, функциональное состояние и смертность.

В настоящее время КГО широко не используется в качестве инструмента оценки для лечения пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями.

На базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России) проводится научно-исследовательская работа по теме «Разработка современных методов комплексного обследования, лечения и реабилитации больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста», одним из этапов которой является проведение комплексного гериатрического обследования у онкологических больных пожилого и старческого возраста. По результатам работы, планируется адаптация и внедрение КГО в онкологию.

ческую практику.

КГО трудно внедрить в обычную хирургическую онкологическую практику. Время, необходимое для проведения этих тестов, достаточно велико, и нет конкретной модели, которая могла бы помочь врачу улучшить результаты. Наличие гериатрических синдромов может привести к развитию нежелательных осложнений при планировании оперативного лечения, химиотерапии и лучевой терапии.

Осложнения у больных пожилого и старческого возраста при специализированном лечении представлены в таблице 1.

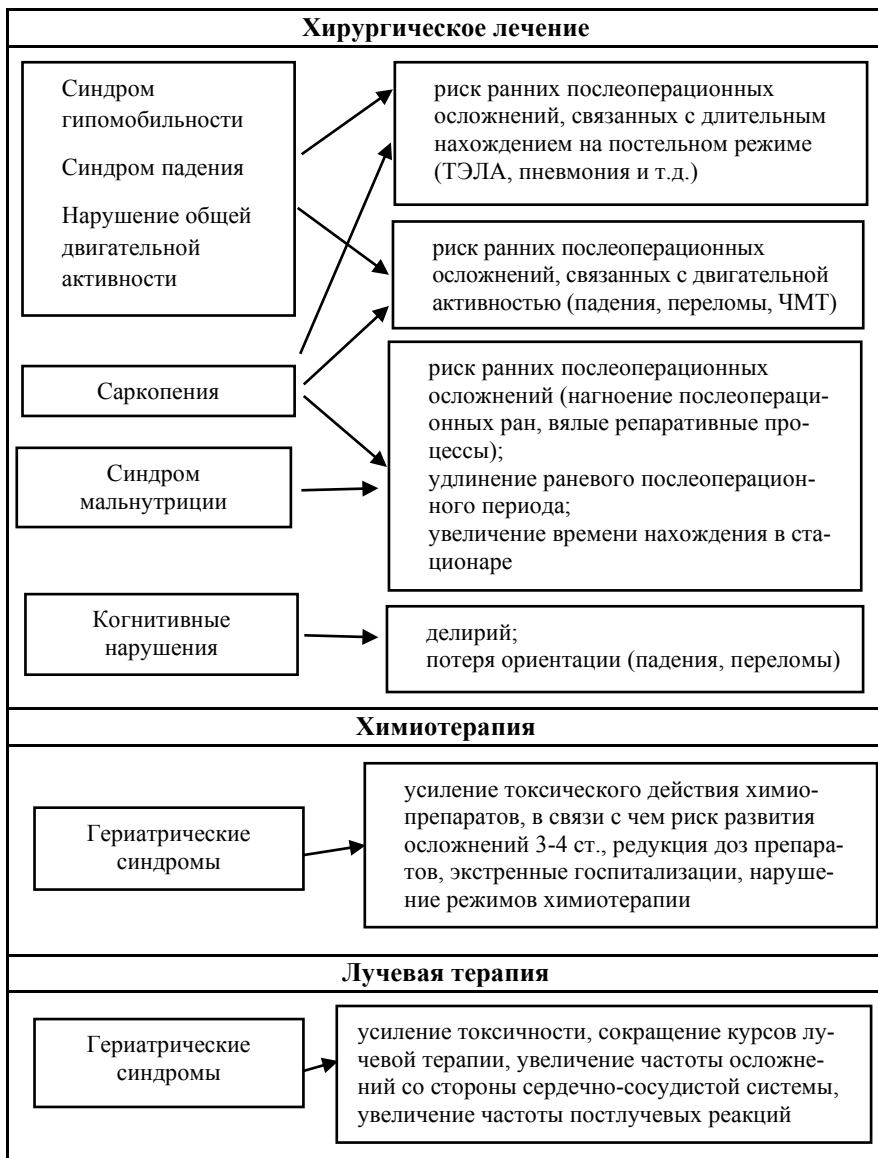
Известно, что недоедание связано с постоперационными нежелательными явлениями, такими как пневмония, абсцесс брюшной полости, раневая инфекция, инфекция мочевыводящих путей, бактериемия / сепсис, несостоятельность анастомоза, почечная и печеночная недостаточность.

Процент пациентов, испытывающих серьезные осложнения, увеличивается по мере того, как состояние питания ухудшается и увеличивается более чем вдвое даже при наличии незначительного нарушения питания.

Неоправданно хронологический фактор (возраст) все еще считается некоторыми врачами фактором для отказа от операции. Большое исследование исполнителей первичной медицинской помощи во Франции показало (Delva F. et al., 2011), что хронологический возраст пациента был в значительной степени связан с решением не направлять пациентов с запущенным раком к онкологам (ОР 0,55; 95% ДИ 0,35-0,86;  $p = 0,009$ ). Если пожилых пациентов все же направляют к онкологам, возраст также может быть препятствием и для специализированного онкологического лечения. В опросе 1408 французских химиотерапевтов и радиологов, к которым были направлены пациенты с раком молочной железы, значительные различия в выборе лечения наблюдались исключительно на основании возраста пациента.

Хирургическое удаление, когда оно возможно, является одним из наиболее успешных методов лечения солидных типов опухолей. Возраст становится менее важным при принятии решения о целесообразности операции.

Чувствительность и специфичность комплексной гериатрической оценки  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)



Принятие этой хирургической философии отличается во всем мире, так как в некоторых странах хирурги нередко регулярно делают удаление опухоли у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и повышенной астенией.

Исследование, анализирующее данные в Регистре Рака Эйндховена (Van Leeuwen B. et al., 2010), показало, что уровень хирургической резекции у пациентов с неметастатическим колоректальным раком в пожилом возрасте составляет 95%. В этом исследовании приняли участие 8000 пациентов в возрасте от 50 до 80 лет с раком толстой кишки, прямой кишки и другими видами рака.

Исследование, сравнивающее результаты резекции колоректального рака среди 32621 пациента Администрации ветеранов между временными когортами с 1987 по 1993 и с 1994 по 2000 показало, что значительно больше пациентов в возрасте 80 лет и старше получили хирургическую резекцию в период 1994-2000 годов (Van Leeuwen B. et al., 2013).

В исследовании, проведенном R. Nascimbeni et al. (2008), в котором также изучались временные тенденции у пациентов, перенесших резекцию колоректального рака, сравнивались результаты с 1975 по 1984 и с 1995 по 2004 год, и было обнаружено, что количество пациентов, подвергшихся операции, в возрасте от 75 лет и более увеличилось с 19% до 29%, а количество пациентов в возрасте 85 лет и старше удвоилось с 3% до 6%.

В дополнение к увеличению хирургического вмешательства у пожилых, больных раком, врачи также все чаще рассматривают различные варианты лечения с помощью комбинированной терапии. Важность назначения соответствующего лечения не уменьшается с возрастом, потому что неадекватное лечение у пожилых, больных раком, связано с плохой выживаемостью. Исследование, посвященное лечению и выживанию пожилых (> 75 лет), больных раком, в датском национальном реестре раковых заболеваний (Ingeholm P. et al., 2016) показало, что доля пациентов, которым было отказано в лечении или которые получали только паллиативную терапию, снизилась на 35% с 19,8% в период с 1977 по 1982 год до 13,1% в период с 1995 по 1999 год. Это исследование также показало, что доля получающих «лечебную» терапию увеличилась с 36% до 49,2% за этот же промежуток времени.



Когда принимаются решение о проведении операции и базовые оценки в пользу хирургического вмешательства, возникает вопрос по поводу операции у пожилых людей: какую инвазивную процедуру следует выполнить? Это крайне важно для тех пациентов, которые подвергаются серьезным хирургическим процедурам на таких областях как грудная и брюшная полости, поскольку они имеют наибольший операционный риск.

## **1.2. Хирургическое лечение больных раком легких пожилого и старческого возраста**

Рак легких – это прежде всего болезнь пожилых людей. При диагностике более 65% пациентов с раком легкого это пациенты старше 65 лет. Стандартным объемом операции для пациентов любого возраста с резектабельным раком легкого была анатомическая лобэктомия легкого (относительные риски и эффективность меньших резекций (то есть сегментэктомии) оцениваются в клинических испытаниях). В больших рандомизированных исследованиях смертность при лобэктомии составляет 1,4%, повышенный риск не связан с преклонным возрастом (Altorki N. et al., 2018).

Тем не менее, эти и несколько небольших исследований не охарактеризовали пожилых людей достаточно хорошо. Альтернативные методы лечения, такие как абляция или облучение, использовались для пациентов, которые не считались пригодными для операции, но критерии, использованные для идентификации таких пациентов, не были четко объяснены.

## **1.3. Хирургическое лечение больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста**

Более половины пациентов с диагнозом рак толстой кишки – в возрасте старше 65 лет. Приблизительно 70% диагностируется на ранней стадии, когда хирургическая резекция является главным компонентом лечения. Резекция толстой кишки хорошо переносится пожилыми людьми. Один только возраст не должен быть показателем для менее агрессивной терапии. У пожилых людей может быть

больше сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на послеоперационную смертность и заболеваемость. Поэтому важен тщательный отбор пациентов для оперативных вмешательств.

Астеничные пожилые пациенты подвержены более высокому риску как легких, так и тяжелых осложнений по сравнению с пожилыми пациентами, у которых нет астении. Лапароскопическая хирургия, по-видимому, связана с улучшением краткосрочных результатов. В систематическом обзоре (Manseau G. et al., 2012) сравнительных результатов пожилых и не пожилых пациентов с раком прямой кишки послеоперационная заболеваемость достигала 40% у пожилых пациентов, но не значительно выше, чем у более молодых пациентов. Пожилые пациенты, которые выжили в первый год после операции, показали те же результаты, что и более молодые.

#### **1.4. Хирургическое лечение больных новообразованиями печени или с метастазами в печени пожилого и старческого возраста**

Первичные или вторичные опухоли печени подвергаются резекции даже у пожилых пациентов. Достижения в анестезиологии, послеоперационном лечении, хирургических методах и технологиях привели к хорошим результатам. Тем не менее, заболеваемость и смертность остаются высокими по сравнению с таковыми для других видов хирургии.

Несколько ретроспективных исследований (Orcutt S. et al., 2012) показали, что резекция печени может быть выполнена безопасно у пожилых людей, но продолжительность их пребывания в стационаре и их выписка в реабилитационные учреждения выше по сравнению с более молодыми.

В двух многопрофильных сериях (Adam R. et al., 2010) оценивались результаты лечения пожилых пациентов, перенесших операцию на печени.

В одной серии сообщалось о результатах 856 пациентов, перенесших большую гепатэктомию. Пациенты были разделены на группы ( $> 50$ ,  $50-64$ ,  $65-74$  и  $\geq 75$  лет), возраст был независимо связан с хирургической смертностью (ОР 1,039; 95% ДИ от 1,021 до 1,058;  $p =$

0,0029). В другой большой серии обследовано 7764 пациента, которым была сделана резекция печени для лечения колоректальных метастазов в печени. По сравнению с пациентами моложе 70 лет у лиц старше 70 лет отмечалась повышенная 60-дневная смертность (3,8% против 1,6%;  $p < 0,001$ ), а также повышенные послеоперационные осложнения (32,3% против 28,7%;  $p < 0,001$ ).

Тем не менее, пациенты получают выгоду от операции, когда они находятся в хорошем состоянии. Поэтому хирургические варианты следует рассматривать как возможные вмешательства, но необходимо соблюдать осторожность.

### **1.5. Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы пожилого и старческого возраста**

Резекция поджелудочной железы, когда она возможна, является основой лечения рака поджелудочной железы. Большие популяционные исследования в литературе по поджелудочной железе (Riall T. et al., 2009) предполагают худшие краткосрочные результаты у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми. Когда анализируется большая серия пожилых пациентов, перенесших серьезные операции на поджелудочной железе или желчных протоках, хронологический возраст оказывается незначимым фактором риска, хотя консенсус в том, что физиологический возраст необходимо учитывать.

Когда вклад хронологического возраста был изолирован статистически, с использованием модели логистической регрессии с псевдоанализом в одной из крупнейших в мире серий панкреатодуоденэктомии (Riall T. et al., 2009), было обнаружено, что только возраст отдельно приводит лишь к менее чем 1% заболеваемости и смертности. Гораздо важнее были хроническая обструктивная болезнь легких и коронарная недостаточность, которые имели почти в 4 и 5 раз большее воздействие, соответственно.

Таким образом, резекции печени и поджелудочной железы могут быть безопасно выполнены, хотя пожилые пациенты подвержены более высокому риску периоперационной смертности, что усиливает необходимость в более совершенных инструментах оценки и периоперационных вмешательствах.

## **1.6. Послеоперационный уход у больных пожилого и старческого возраста**

Послеоперационное лечение пожилых людей отличается от такового у более молодых. Гериатрическая популяция подвержена повышенному риску осложнений, таких как: делирий, недоедание, недержание мочи, пролежни, депрессия, падения, инфекция, снижение функциональной активности, побочные эффекты лекарств и смерть. У одной трети госпитализированных пожилых людей развивается делирий во время госпитализации.

Пожилые пациенты и их семьи должны быть осведомлены о послеоперационном бреде, чтобы подготовить их с эффективными стратегиями противостоять этому. Важно обследовать человека на наличие гериатрических синдромов, таких как деменция. Осуществление вмешательств, которые предотвращают бред, случайные падения и острое функциональное снижение в больнице, жизненно необходимо.

Недавно инструмент 4AT (Rapid Clinical Test for Delirium) был признан полезным и быстрым инструментом для выявления делирия и когнитивных нарушений в послеоперационном периоде.

## **1.7. Биология опухоли у больных пожилого и старческого возраста**

Поведение опухоли в старших возрастных группах плохо изучено, и существует необходимость в дальнейших исследованиях. В одном отчете, который рассматривал базу данных SEER (Ong M. L. et al., 2016), было выявлено меньше случаев поражения лимфатических узлов у пожилых пациентов с аденокарциномой толстой кишки. При адекватной постановке диагноза ( $\geq 12$  собранных лимфатических узлов) поражение лимфатических узлов значительно уменьшилось с возрастом пациентов: 33% в возрасте  $< 70$  лет по сравнению с 27% в возрасте от 70 до 79 лет и 23% в возрасте  $\geq 80$  лет.

Пациенты были разделены на несколько групп: 20-49, 50-64, 65-74, 75-84 и  $\geq 85$  лет. Относительный риск позитивного узла составил 1, 0,95, 0,85, 0,80 и 0,74 соответственно. Это исследование также по-

казало, что пациенты, у которых было изучено  $\geq 12$  лимфатических узлов, имели лучший прогноз.

Кроме того, количество собранных лимфатических узлов также уменьшалось с возрастом. По мере взросления пациентов лечение рака становится все более распространенным среди пожилых людей. Понимание того, как рак ведет себя у этих пациентов, должно быть приоритетом, так как это приведет к лучшим результатам лечения данной когорты.

## 1.8. Заключение

Возраст сам по себе не должен быть противопоказанием для хирургического лечения. Всем пациентам  $\geq 65$  лет необходимо проведение гериатрического обследования для оценки функционального состояния, падений, физического и психического здоровья, сопутствующих заболеваний, социальных отношений, состояния питания и когнитивных функций, для выявления гериатрических нарушений, которые обычно не учитываются в онкологической практике при принятии решений относительно данной группы пациентов.

Кроме онкологического заболевания на организм пожилого человека еще влияют сопутствующие заболевания и гериатрический статус, поэтому необходимо участие специалистов разных профилей в определении тактики лечения, в том числе терапевта, кардиолога, невролога и гериатра. Учитывая повышенный риск послеоперационных осложнений, важен тщательный отбор пациентов для хирургического лечения.

Жизненно необходима коррекция гериатрических синдромов, что позволит расширить показания для хирургического лечения и снизить риск послеоперационных осложнений.

Обширные исследования необходимы для лучшего понимания биологии опухоли у пожилых людей, поэтому может быть предложено соответствующее индивидуальное лечение. В будущем должны быть учтены такие показатели, как снижение функциональных возможностей и мониторинг инвалидности, поскольку одна только выживаемость не может надлежащим образом рассказать историю пожилых людей, получающих противоопухолевое лечение.

## Глава 2.

### **Особенности проведения лучевой терапии онкологических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста**

По сравнению с другими методами лечения, такими как хирургическое лечение и комбинированная химиотерапия, лучевая терапия имеет преимущество в виде менее серьезных побочных эффектов; особенно это касается смерти, связанной с лучевой терапией, что приобретает особое значение у пожилых или ослабленных пациентов, у которых обычно имеется значительное количество клинически значимых сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания или поражения органов дыхательной системы (например, эмфизема, ХОБЛ), почечная недостаточность и сахарный диабет.

#### **2.1. Принципы лучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста**

Лучевая терапия представляет собой локальный метод, который при солидных опухолях может быть направлен на лечение первичной опухоли и регионарные лимфатические узлы, а также на отдаленные области, где это требуется (отдаленные метастазы).

При локальном распространении (ранние стадии I/II) превосходные результаты достигаются при агрессивных более высоких дозах облучения в лечебном режиме (60-70 Гр). Значительный локальный контроль может наблюдаться после еще более высоких и более сфокусированных доз [стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ)].

Местнораспространенные стадии (например, III) при солидных опухолях характеризуются вовлечением локорегиональных узлов (N) или распространением самой опухоли (T). Лучевая терапия используется для воздействия как на первичную опухоль, где обычно требуются более высокие дозы из-за большого объема новообразования, так и на участки регионарных лимфатических узлов, где достаточно меньших доз. Таким образом, некоторые пациенты могут быть излечены с помощью этого метода. Химиотерапия на основе цисплатина,

проводимая одновременно с лучевой терапией, может повышать эффективность лечения при определенных типах опухолей.

На поздних стадиях дозы облучения от 30 до 50 Гр все еще могут обеспечивать превосходные результаты в необходимых областях (например, метастазы в головном мозге, костях и мягких тканях). Уменьшение выраженности клинических симптомов является основной паллиативной конечной точкой этих вмешательств.

Гематологические злокачественные новообразования, такие как болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ) и плазмоцитомы, имеют более конкретные протоколы лечения, при которых лекарственные протоколы приобрели все более важное значение (например, инновационная химиотерапия в НХЛ). Показания к применению радиотерапии сузились из-за проблем с токсичностью (болезнь Ходжкина), но это остается ценным паллиативным и симптоматическим лечением для других злокачественных новообразований.

Когда учитываются прогностические факторы, такие как состояние работоспособности (PS) или потеря веса перед лечением, пожилых пациентов обычно лечат с более интенсивными протоколами, если PS является хорошим [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1] и не произошло значительной потери веса из-за опухоли.

Снижение PS, ECOG 2 или 3, или значительная потеря веса при постановке диагноза могут привести к более щадящим протоколам лучевой терапии, при этом контроль симптомов и уменьшение связанных с наличием опухоли осложнений являются основными конечными точками в этой ситуации.

## **2.2. Ранние и поздние осложнения лучевой терапии**

В 1996, 1997 и 1998 годах (Horiot J., 2007) были проведены три основных исследования взаимосвязи между возрастом на момент постановки диагноза и клиническим исходом в рамках протоколов лучевой терапии Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). Они включали 4406 пациентов с опухолями головы и шеи, грудного и тазового отделов позвоночника. У пожилых

пациентов отмечались более тяжелые функциональные острые реакции (мукозит и сексуальная дисфункция).

В 2011 году ретроспективный обзор 1372 пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) исследовал влияние возраста на выбор лечения и эффективность для НМРЛ III стадии (Linda E. et al 2011). У пожилых пациентов с раком легких наблюдалась тенденция к увеличению потери веса после радикального курса лучевой терапии.

Пациенты старше 65 лет и более молодые пациенты с НМРЛ, получавшие лечение с нехирургической бимодальной терапией или тримодальной терапией, включая хирургическое вмешательство, имели сходные показатели токсичности 3/4 степени.

Другой ретроспективный анализ девяти исследований EORTC при опухолях таза (Huang C. et al., 2017) не выявил различий в ранней токсичности между различными возрастными группами. Более того, при большинстве опухолевых локализаций ретроспективные исследования пожилых пациентов не показали различий в ранней и поздней переносимости лучевой терапии по сравнению с более молодыми пациентами. У больных с ECOG PS 0 или 1 интенсивность ранних реакций была одинаковой как у пожилых, так и молодых пациентов. Только продолжительность выздоровления от ранних реакций, по-видимому, была увеличена (от четырех до семи недель) у пожилых пациентов.

Крупный обзор базы данных EORTC по раку головы и шеи (Rühle A. et al., 2021) не выявил статистически значимых различий между возрастными группами с точки зрения развития ранних и поздних побочных эффектов. Но при оценке возрастных различий в токсичности необходимо признать, что в настоящее время отсутствуют полные данные о хронической токсичности в отдельных когортах.

Общая частота и тяжесть всех побочных эффектов, по-видимому, значительно не различаются у пожилых и молодых. Пожилые люди, как правило, имели более длительный срок госпитализации, чем молодые пациенты, но возраст не был связан с прерыванием лечения или степенью токсичности.

При современных методах лучевой терапии кожные реакции



наблюдаются редко, если участки кожи не лежат в пределах запланированного облучения. Реакции на слизистых остаются в значительной степени неизбежными (например, в области головы и шеи, рака прямой кишки и предстательной железы). Заживление реакций слизистой оболочки до полного выздоровления происходит с одинаковой скоростью независимо от возраста.

Вторичные побочные эффекты реакций слизистой оболочки сводятся к минимуму (например, при раке головы и шеи) за счет защиты контралатеральной стороны, предотвращения ксеростомии путем поддержания функционирования слюнных желез на одной стороне. При раке предстательной железы, толстой кишки дозы, подводимые к этим органам, могут быть значительно снижены с помощью современных методов планирования. Более высокие дозы могут теперь доставляться к запланированной зоне у пожилых людей с хорошей или приемлемой переносимостью.

Создается впечатление, что у пожилых людей, получающих лучевую терапию, частота возникновения тошноты / рвоты, вызванной облучением, ниже, чем у более молодых пациентов, получавших тот же объем.

Но как только возникает тошнота / рвота, последствия могут быть критичными у пожилых людей, которые чаще игнорируют симптомы обезвоживания, приводящих к электролитному дисбалансу, если не корректировать должным образом данное состояние во время курсов лучевой терапии.

В проспективном исследовании радиационно-индуцированных желудочно-кишечных побочных эффектов (Feuer P. et al., 2015) выяснилось, что частота развития тошноты / рвоты была недооценена, и поэтому часто назначались неадекватные и неэффективные противорвотные средства. При лечении с высоким рвотным потенциалом (например, при опухолях органов брюшной полости и малого таза) и при сопутствующей радиохимиотерапии антагонисты 5-гидрокситриптамин-3-рецептора (ондансетрон) следует вводить профилактически, а не симптоматически.

В заключение следует подчеркнуть, что ранняя и поздняя токсичности развиваются абсолютно пропорционально во всех возрастных группах.

### 2.3. Профилактика осложнений лучевой терапии

Современные методы лучевой терапии, включая наружную мегавольтную лучевую терапию (EMRT), конформную лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT) и СЛТ, получили пользу от индивидуальной реконструкции трехмерного изображения объемов опухоли-мишени и соседних структур, а также радиационного излучения дыхательного цикла в органах, движущихся вместе с дыхательным циклом (4-D лучевая терапия). Эти нововведения позволили индивидуально рассчитать дозы, доставляемые в критические органы, и оптимизировать подведение дозы. В результате переносимость облучения у всех пациентов заметно улучшилась, тогда как частота и тяжесть поздних повреждений нормальной ткани значительно снизились. Такой прогресс наблюдался при многих локализациях, что особенно важно для злокачественных опухолей головного мозга, головы и шеи, грудной клетки, брюшной полости и таза.

Функциональный резерв многих жизненно важных органов обычно снижается с возрастом, и это само по себе может вызвать повышенную раннюю токсичность от лучевой терапии. Повышенное повреждение нормальных тканей может быть связано со сниженным резервом стволовых клеток в костном мозге или слизистой оболочке, и со снижением скорости возобновления популяции нормальных клеток. Потенциальная выгода от инновационных методов лучевой терапии может наблюдаться во всех возрастных группах.

Большая часть научной литературы о повышенной токсичности лучевой терапии у пожилых пациентов основана на опыте терапии со стандартными графиками фракционирования или простым планированием лечения (Smith G. et al., 2014).

Напротив, отчеты о независимой от возраста толерантности основаны на выборке пациентов из клинических испытаний в учреждениях высокого уровня (Shenoy P. et al., 2015).

На основании положительного эффекта отбора (например, строгих критериев приемлемости протокола в рамках проспективных испытаний) эти отчеты могут быть не полностью репрезентативными для всего населения.

Таким образом, в современной литературе приводятся предвзятые отчеты о проведении агрессивных методов лечения в рамках клинических исследований, которые иногда должны быть значительно изменены из-за ранней токсичности, связанной с лечением, при назначении пациентам вне рамок клинических испытаний.

#### **2.4. Эффективность и результаты лучевой терапии**

Большинство сообщений об эффективности лучевой терапии у пожилых людей поступают из университетских клиник или специализированных онкологических центров с особым интересом к агрессивным методам лечения. Как правило, пожилых пациентов исключают из клинических испытаний, и проспективные исследования для этой выбранной группы встречаются редко. Как следствие, лечение рака у пожилых людей часто не может основываться на фактических данных первого уровня.

Данные из реестров онкологических заболеваний могут представлять альтернативные способы для понимания конкретных вопросов в этой группе. Результаты в региональных и неуниверситетских больницах обычно хуже по параметрам. Зачастую лучевая терапия в таких условиях основана на обычном фракционировании только умеренных доз.

Транспортировка на большие расстояния в централизованные отделения лучевой терапии может быть причиной раннего прекращения лечения, значительных перерывов в лечении и увеличения общего времени лечения, что приводит к худшему результату.

Тем не менее, популяционные оценки выживаемости, связанные с комбинированной модальной терапией (лучевая и химиотерапия) у пожилых пациентов с местнораспространенным НМРЛ показывают, что выживаемость, связанная с комбинированной модальной терапией, может распространяться на пожилых людей в условиях стандартной помощи. Однако смертность может увеличиваться в зависимости от вида используемой терапии (то есть последовательной или параллельной, индукционной или консолидационной химиотерапии).

Чтобы увеличить комплаенс у пациентов, часто идут compro-

миссы в отношении дозы / фракционирования, уменьшая количество отдельных фракций и увеличивая дозу на одну фракцию. Этот подход гиподифракционирования с менее чем пятью фракциями в неделю или уменьшенным общим количеством фракций был исследован у пожилых и слабых пациентов, что привело к общим более низким биологическим дозам. Последовательный результат обычно хуже, по крайней мере, по сравнению со стандартным фракционированием при большинстве солидных опухолей.

Неадекватные дозы могут потенциально снизить шансы на выздоровление у пожилых людей, но использование новых методов лучевой терапии может значительно улучшить качество жизни и общую выживаемость у пожилых.

В радиационной биологии нет четкого обоснования того, что радиационное воздействие на саму опухолевую ткань может значительно отличаться у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми.

При изучении литературы анализ подгрупп из нескольких рандомизированных исследований с одновременными протоколами химиолучевой терапии при солидных опухолях дал еще более многообещающие результаты в подгруппе пожилых пациентов. Например, исследование группы онкологической радиационной терапии (RTOG) 94-10 при локально распространенном НМРЛ (Fournel P. et al., 2011).

Кроме того, хорошие показатели контроля первичной опухоли у пациентов с неоперабельным T1-T2 НМРЛ с медицинской точки зрения были воспроизведены у пациентов в возрасте не менее 75 лет и старше 80 лет (Choi J. et al., 2018).

Поэтому, когда целью стоит излечение, не следует допускать изменения плотности дозы или общих доз на основании исключительно одного лишь возраста.

Ответ зависит от чувствительности опухолевых клеток к облучению с адекватной оксигенацией тканей и продолжающейся клеточной пролиферацией. Текущая клеточная пролиферация варьируется в зависимости от локализации новообразования, его гистологической формы и индивидуальной биологии опухоли.

Два новообразования в одном и том же анатомическом месте и с

одинаковой гистологией могут демонстрировать различный ответ при воздействии одинаковой дозой облучения из-за различий в пролиферации.

Есть мало данных о пролиферативной активности опухолей у пожилых людей, и нет клинических данных о корреляции оксигенации опухоли с возрастом пациента. Экспериментальные данные у мышей с опухолями (Oh J. et al., 2018) показали, что оксигенация опухолевых клеток снижалась с возрастом у этих животных. Эта корреляция может быть экстраполирована на больных раком, что приводит к соответствующему возрастному снижению перфузии тканей. Это, в свою очередь, может существенно повлиять на чувствительность некоторых солидных опухолей к облучению.

Но пролиферативная активность, по-видимому, обратно коррелирует с возрастом только для некоторых новообразований, тогда как в других она остается независимой.

В некоторых опухолях индекс мечения НЗ-тимидина (TLI), индекс клеточной пролиферации снижается у пожилых пациентов, что позволяет предположить, что чувствительность опухолей к облучению также может быть снижена по сравнению с более молодыми. Гипоксия тканей, вызванная возрастным снижением кровообращения и перфузией тканей, может привести к снижению чувствительности опухоли.

Что касается локального контроля, в настоящее время нет доказательств того, что солидные опухоли показывают различные результаты в разных возрастных группах.

В ретроспективном анализе девяти европейских исследований EORTC на пациентах с опухолями органов малого таза и в возрасте старше 70 лет (Bellmunt J., et al. 2014) был сделан вывод об отсутствии различий в локальном контроле и общей выживаемости после лучевой терапии в зависимости от возраста пациента.

В 1996, 1997 и 1998 годах в трех обзорах (Smith G. et al., 2014) анализировалась взаимосвязь между возрастом на момент выявления заболевания и клиническим исходом пациентов, получавших лечение в соответствии с протоколами лучевой терапии EORTC. Эти обзоры включали 4406 пациентов с различными видами рака, например, головы и шеи, грудной клетки (включая рак молочной железы и лег-

ких) и рак таза (включая мочевой пузырь и предстательную железу).

Возраст не влиял на локорегиональные рецидивы и общую выживаемость при опухолях головы и шеи после радикальной лучевой терапии. При злокачественных новообразованиях органов малого таза анализ с поправкой на T-стадию показал сравнимый локальный контроль и выживаемость без заболеваний в разных возрастных группах при раке анального канала, предстательной железы и тела матки.

Напротив, более молодые пациенты с раком прямой кишки жили значительно дольше, чем более старые пациенты, что, возможно, объясняется увеличением смертности, связанной с лечением, в этой ситуации.

В целом возраст пациента не являлся ограничивающим фактором для радикальной лучевой терапии при злокачественных новообразованиях органов малого таза, исключая рак прямой кишки.

Если из-за больших объемных опухолей или прогрессирующего заболевания лечение более не является реалистичным, паллиативная лучевая терапия все еще может быть проведена. Основными целями облучения в этой ситуации являются облегчение симптомов (например, боль в костях при метастазах в костях, уменьшение неврологических симптомов при метастазах в головном мозге, кровотечение из слизистых) и контроль, а также улучшение качества жизни.

Токсичность по отношению к нормальным тканям и соседним органам должна учитываться и сопоставляться с общими выгодами от паллиативной помощи. Соотношение токсичность / эффективность приобретает первостепенное значение, но значительные улучшения в методах облучения (как указано выше) привели к более благоприятным профилям лечения с общим снижением токсичности для нормальных тканей, окружающих опухоль.

## **2.5. Лечебный режим: комбинация химиотерапии и лучевой терапии**

Сам по себе возраст не должен мешать лечебным подходам в отсутствие других значимых критериев исключения для агрессивных протоколов. Биологический возраст и паспортный возраст не всегда

соответствуют. Одновременное применение химиотерапии на основе цисплатина для лучевой терапии значительно улучшает местный контроль и, таким образом, увеличивает лечебный потенциал терапии нескольких солидных опухолей (например, рака легких, рака головы и шеи, рака пищевода и рака шейки матки).

В литературе есть несколько примеров (Aogi K. et al., 1993), показывающих, что схемы дозирования сниженных индивидуальных доз цисплатина (CDDP) (например, 6 мг/м<sup>2</sup> CDDP ежедневное применение; 20 мг/м<sup>2</sup> CDDP q d1-d5; 30-50 мг/м<sup>2</sup> CDDP один раз в неделю) могут быть альтернативами и привести к значительным преимуществам с точки зрения общей выживаемости.

Комбинации химиотерапии и лучевой терапии могут оказывать существенное влияние на сохранение органов (например, при раке прямой кишки, раке гортани и раке дна полости рта).

Таким образом, одновременная химиолучевая терапия может быть важной альтернативой обширному хирургическому вмешательству с более высоким риском для пациентов пожилого возраста.

При выборе индивидуальных протоколов лечения у пациентов пожилого возраста эти альтернативы должны быть признаны и обсуждены в многопрофильной команде, в которую входят по меньшей мере онколог-радиолог, химиотерапевт и, предпочтительно, также врач-гериятр.

Сопутствующие заболевания, ответственные за нарушение функции органов в области опухоли, могут влиять на переносимость лечения, приводить к значительным побочным эффектам или даже поздним осложнениям и быть важными факторами отбора, связанными с пациентом. Кроме того, общие сопутствующие заболевания (например, сердечно-сосудистые и легочные) являются важными факторами, которые влияют на принятие решения о лечении.

Усиление побочных эффектов после облучения у пожилых людей с меньшей толерантностью к агрессивному лечению часто рассматривается как основные противопоказания к лучевой терапии. Таким образом, многие пожилые пациенты либо вообще не лечатся, либо получают лечение с меньшей интенсивностью из-за ожидаемой токсичности, связанной с лечением (например, лучевой мукозит).

Повышение токсичности, связанное с лечением, может быть свя-

зано со значительными сопутствующими заболеваниями, такими как хроническое цереброваскулярное и / или сердечно-сосудистое заболевание, артериальная гипертензия, диабет или значительная сердечная, почечная и печеночная дисфункции. Однако эти сопутствующие заболевания могут сильно различаться по степени тяжести, и даже когда они присутствуют в комбинации, они обычно не предполагают строгого противопоказания к лучевой терапии, если только они не оказывают существенного влияния на общий прогноз выживаемости пациента по сравнению с естественным течением заболевания.

У большинства пациентов одни сопутствующие заболевания не оправдывают ограниченные показания к лучевой терапии. После коррекции на физиологические и биологические факторы риска большая часть пожилых пациентов все еще может получить лучевую терапию, сравнимую с таковой у более молодых. Тем не менее, эти соображения верны только для пожилых людей с адекватным PS, и, к сожалению, на сегодняшний день имеется мало доказательств, основанных на клинических исследованиях и проспективных наборах данных.

Более того, часто на момент постановки диагноза сопутствующие заболевания недостаточно контролируются. Надлежащее лечение сопутствующих заболеваний до принятия решения о терапии может позволить подведение полной дозы даже при более агрессивных одновременных протоколах химиолучевой терапии или применении только более высоких доз облучения.

К сожалению, пожилых пациентов реже интенсивно обследуют в отношении легочного, сердечно-легочного или жизненно важного резерва органов. Как следствие, они могут получать менее агрессивную терапию, исходя из общего предположения, что они имеют более высокую уязвимость к лечению, меньшую толерантность к интенсивным протоколам и предполагаемую ограниченную продолжительность жизни.

Другим критерием выбора для конкретных пациентов в повседневной клинической практике может быть общее время лечения лучевой терапией. Важно отметить, что некоторые неврологические сопутствующие заболевания, такие как болезнь Паркинсона или старческое слабоумие, могут мешать пациентам сохранять вос-



производимое положение во время лечения в течение нескольких дней. Это может значительно затруднить комплаенс и переносимость. Кроме того, расстояние между домом пациента и местом лечения может быть критерием выбора, что может затруднить амбулаторное лечение. Доступ к местам размещения в период лечения может быть недоступен для пожилых пациентов.

## 2.6. Заключение

Исторически сложилось так, что пожилые, больные раком, хуже переносили агрессивные лучевые протоколы, основываясь на повышенной токсичности, наблюдаемой в ранних клинических испытаниях. У данной группы онкологических больных предпочтительнее использовать инновационные методы радиотерапии, такие как конформная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, которые позволяют подвести максимальную дозу облучения к самой опухоли с минимальным повреждением окружающих тканей.

Сам по себе возраст не является показанием для снижения доз лучевой терапии.

Для улучшения качества жизни пожилых онкологических больных, например, для уменьшения болевого синдрома при наличии костных метастазов, возможно проведение паллиативной лучевой терапии.

Для пациентов, которые по каким-то причинам не смогут перенести обширное хирургическое вмешательство, альтернативой может стать проведение комбинированной химио- и лучевой терапии.

Также необходимо участие мультидисциплинарной команды для определения тактики основного лечения и сопроводительной терапии у этой категории больных.

Частым осложнением лучевой и химиолучевой терапии является стоматит, что может быть очень болезненным и ограничивать питание пациентов, поэтому необходимо проведение дополнительной нутритивной поддержки специальными белковыми смесями и обезболивающей терапии.

## Глава 3.

### Особенности применения гормонотерапии у больных пожилого и старческого возраста

Около 50% женщин с раком молочной железы и примерно 70% мужчин с раком предстательной железы диагностируются после 65 лет. Гормональная терапия редко вызывает ранние осложнения и часто рекомендуется пациентам с раком молочной железы и раком предстательной железы. Однако гормональные средства связаны с хронической токсичностью, которая иногда может быть опасной для жизни.

Таким образом, прежде чем рекомендовать гормональную терапию пожилым пациентам, преимущества лечения должны быть соотнесены с потенциальным вредом и конкурирующими рисками заболеваемости и смертности.

#### 3.1. Гормонотерапия рака молочной железы

У женщин старше 65 лет (и у мужчин с раком молочной железы) до 85% случаев рака являются положительными по рецептору эстрогена (ER) и / или по рецептору прогестерона (PR).

Обычно используются следующие гормональные средства:

- селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM): тамоксифен,
- ингибиторы ароматазы третьего поколения (ИА): анастрозол и летрозол (нестероидный), экземестан (стероидный),
- антагонист рецепторов эстрогена: фульвестрант,
- прогестины: ацетат мегестрола и медроксипрогестерон.

##### 3.1.1. (Нео)адьювантная гормонотерапия у больных пожилого и старческого возраста

Совместная группа ранних исследователей рака молочной железы (EBCTCG) показала, что 5-летнее использование тамоксифена в адьювантном режиме снижает ежегодную смертность от ER+ рака молочной железы примерно на 30%, что, по-видимому, не зависит от

возраста.

В нескольких клинических испытаниях (Markopoulos C. et al., 2010) была оценена роль ИА, назначенных либо сразу (например, АТАС, BIG 1-98), либо с переходом на них после двух-трех лет тамоксифена (например, BIG 1-98, IES, TEAM), и EBCTCG недавно сообщила о результатах мета-анализа испытаний, сравнивающих ИА с тамоксифеном (Verma S. et al., 2009). Метаанализ продемонстрировал улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) для ИА по сравнению с тамоксифеном, но абсолютная разница в выживаемости очень мала для женщин с низким риском.

В результате длительного риска рецидива гормоноположительного рака молочной железы ингибиторы ароматазы (например, MA.17) и тамоксифен (например, ATLAS и aTTom) были оценены как продолжающаяся терапия после пяти лет приема тамоксифена (расширенная гормональная терапия). Эти исследования показали снижение риска рецидива рака молочной железы при длительной терапии, но опять же абсолютная польза невелика, особенно у пациентов с низким риском. У пожилых пациентов любые выгоды могут быть уравновешены риском смерти из-за сопутствующих заболеваний и / или долгосрочных побочных эффектов гормональной терапии.

В определенных случаях ИА следует использовать во время адъювантной терапии у женщин старшего возраста с раком молочной железы среднего или высокого риска. Пять лет лечения ИА не дают превосходства в выживаемости по сравнению с последовательной стратегией, которая имеет преимущество в разделении воздействия токсических эффектов. Предварительное использование ИА является предпочтительным вариантом для женщин в постменопаузе с высоким риском рака молочной железы и у женщин с противопоказаниями к тамоксифену (например, история тромбозной болезни в анамнезе). Нет никаких оснований для продолжения ИА после пяти лет их использования или после 5 лет тамоксифена.

У большинства женщин с раком молочной железы от низкого до умеренного риска тамоксифен остается хорошим выбором в течение пяти лет. Кроме того, у отобранных женщин с ER-положительными

опухолями с очень низким риском (например, небольшая опухоль, низкая злокачественность, N0), особенно у очень пожилых женщин, может быть разумно отказаться от адъювантной гормональной терапии.

Для женщин в постменопаузе с высоким риском, которые завершают 5-летнюю адъювантную гормонотерапию тамоксифеном, следует рекомендовать длительное лечение с помощью ИА или тамоксифена. Если не противопоказано, ИА в качестве продолжения адъювантной терапии являются предпочтительными из-за более раннего снижения риска рецидива по сравнению с тамоксифеном. Пока еще нет информации о роли продолжения лечения у тех, кто получил ИА, хотя данные текущих исследований лучше определяют оптимальную продолжительность гормонотерапии у таких пациентов.

В неoadъювантных условиях рандомизированные клинические испытания (например, IMPACT и PO24) показали (Colleoni M., et al., 2012), что ИА приводят к более высоким показателям ответа и сохранению молочной железы, и их следует учитывать у пожилых женщин с местнораспространенным раком молочной железы, имеющих гормоноположительный рак молочной железы, и у женщин с противопоказаниями к химиотерапии (табл. 2).

Хотя в большинстве исследований изучалась неoadъювантная гормонотерапия только в течение 3-4 месяцев, более длительная продолжительность неoadъювантной гормональной терапии может привести к дальнейшему уменьшению размера опухоли.

Некоторые различия в эффективности между ИА и тамоксифеном могут быть объяснены инактивацией или генетическим полиморфизмом в ферменте цитохром P450 2D6 (CYP2D6), который превращает тамоксифен в его активные метаболиты. Однако последующие анализы исследований BIG 1-98 и ATAC не выявили связи между генотипом CYP2D6 и клиническими результатами, и поэтому не рекомендуется проведение рутинного тестирования на генетический полиморфизм CYP2D6.

Использование сильных и умеренных ингибиторов CYP2D6 (например, антидепрессантов бупропион, флуоксетин или пароксетин) не следует рекомендовать женщинам, которые получают тамоксифен; слабые ингибиторы CYP2D6, венлафаксин и циталопрам являются предпочтительными антидепрессантами в этой ситуации.

Роль гормональной терапии при раке молочной железы  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Стадия	Лечение	Показания
Ранний рак (адьювант)	Монотерапия тамоксифеном 5 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Предпочтительный вариант при РМЖ у пожилых женщин с низким риском (например, с небольшим размером опухоли, N0 и HER2-).</li> <li>– Женщины, которые плохо переносят ИА или имеют относительные противопоказания к их применению.</li> <li>– РМЖ у мужчин.</li> </ul>
Ранний рак (адьювант)	Монотерапия ИА 5 лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вариант у женщин с РМЖ высокого риска (например, с большим размером опухоли, N + или HER2+).</li> <li>– Женщины, которые плохо переносят тамоксифен или имеют противопоказания для его применения.</li> </ul>
Ранний рак (адьювант)	Последовательная гормонотерапия (тамоксифен 2-3 года, затем ИА 2-3 года и наоборот до 5 лет)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Женщины с РМЖ среднего / высокого риска, у которых ИА ранее не использовались.</li> </ul>
Ранний рак (адьювант)	Расширенная гормонотерапия с ИА или тамоксифеном – после 5 лет приема тамоксифена	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Женщины с РМЖ высокого риска (например, N +).</li> </ul>
Ранний рак (адьювант)	Неoadьювантная гормонотерапия с ИА / тамоксифеном (3-4 месяца или дольше, если есть эффект)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Женщины с гормоночувствительным местнораспространенным РМЖ, особенно это касается пожилых женщин.</li> <li>– Женщины с гормоночувствительным РМЖ, которым противопоказана химиотерапия.</li> </ul>
Распространенный рак	Тамоксифен, нестероидные и стероидные ИА, фулвестрант, прогестины	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Последовательное использование доступных гормональных препаратов из-за неполной перекрестной резистентности [не подходит для женщин с гормонорезистентной опухолью (согласно рекомендациям ABC2)].</li> </ul>

Сокращения:

ИА – ингибиторы ароматазы;

N – лимфатический узел;

РМЖ – рак молочной железы.

Адьювантную терапию тамоксифеном в течение пяти лет следует рекомендовать мужчинам с ранним раком молочной железы. Использование ИА у мужчин не имеет большого смысла, так как 20% циркулирующего эстрогена вырабатывается в яичках независимо от ароматазы (табл. 2).

### **3.1.2. Гормонотерапия при метастатическом раке молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Гормонотерапия является предпочтительной терапией для пожилых женщин с метастатическими гормоноположительными опухолями с метастазами преимущественно в костях и мягких тканях и/или с бессимптомными медленно растущими висцеральными метастазами.

Женщины с гормоночувствительным РМЖ могут выиграть от последовательного использования гормональных препаратов из-за неполной перекрестной резистентности между ними: тамоксифен, ИА, фулвестрант и прогестины могут привести к ответу опухоли и облегчению симптомов.

В рандомизированных клинических исследованиях (Gibson L. et al., 2009) ИА продемонстрировали лучшие показатели ответа и ВВП (но не ОВ) по сравнению с тамоксифеном или ацетатом мегестрола.

Было показано, что добавление ингибитора mTOR эверолимуса к стероидному ИА экземестану значительно продлевает ВВП, но не улучшает ОВ. Эверолимус существенно повышает токсичность. Каждый четвертый пациент прекращает прием препарата, поэтому эта стратегия имеет сомнительную терапевтическую пользу.

После гормонального лечения второго ряда отсутствуют убедительные доказательства по выбору оптимального препарата. Когда фулвестрант используется после предыдущей гормонотерапии, около 30% женщин получают клиническую пользу.

Согласно результатам метаанализа (Al-Mubarak M. et al., 2013), применение монотерапии высокими дозами фулвестранта в первой линии или у пациентов с ограниченным предшествующим воздействием адьювантной гормональной терапии может задержать про-

грессирование по сравнению с ИА.

Недавнее исследование (Iorfida M. et al., 2020) показало существенное улучшение ВБП, когда фулвестрант был объединен с циклинозависимым ингибитором киназы палбоциклибом, который хорошо переносится.

Женщины с диагнозом метастатический гормоночувствительный РМЖ, которые не получали адъювантную гормонотерапию или имели длительный период ВБП после такой терапии, имеют высокую вероятность ответа на гормонотерапию во время рецидива.

В противоположность этому женщины, рецидивирующие во время адъювантной гормонотерапии, имеют меньшую вероятность ответа на другие препараты.

Несмотря на то, что не рекомендуется применение ИА в адъювантной терапии у пациентов мужского пола, данное лечение позволяет достичь стабилизации и объективного ответа у некоторых мужчин с запущенным РМЖ.

Кроме того, сообщается о различиях в гормональном статусе между первичной опухолью и метастазами, и при рецидиве рекомендуется выполнять биопсию для определения гормонального статуса.

### **3.1.3. Побочные эффекты гормонотерапии при раке молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Основные побочные эффекты тамоксифена, ИА и других гормональных препаратов, используемых при лечении РМЖ, приведены в таблице 3.

Тамоксифен увеличивает риск редких нежелательных явлений, таких как рак тела матки (включая саркому матки) и тромбоэмболические осложнения, и пожилые женщины подвергаются более высокому риску развития этих осложнений.

Женщины, получающие ИА, имеют более низкий риск развития рака тела матки и тромбоэмболических осложнений по сравнению с женщинами, принимающими тамоксифен, но с большей вероятностью развития артралгий, переломов, урогенитальной атрофии и ишемии сердца.

Таблица 3

Основные побочные эффекты гормональной терапии  
при раке молочной железы (по Ааро М., Schrijvers D., 2016)

Препарат	Основные побочные эффекты
Тамоксифен	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Приливы</li> <li>– ВТЭО, ОНМК</li> <li>– Выделения из влагалища, гиперплазия матки/полип эндометрия</li> <li>– Задержка жидкости, мышечные спазмы</li> <li>– Катаракта, ретинопатия</li> <li>– Повышение уровня триглицеридов (но благоприятно влияет на холестерин)</li> <li>– Другие (опухолевая вспышка, алопеция, желудочно-кишечная непереносимость, головная боль)</li> </ul>
ИА	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Приливы</li> <li>– Сухость / атрофия влагалища</li> <li>– Боль/тугоподвижность в суставах, мышечная боль, синдром запястного канала</li> <li>– Снижение плотности/перелом кости</li> <li>– ИБС</li> <li>– Другие (желудочно-кишечная непереносимость, алопеция, головная боль, сыпь, повышенные АЛТ и АСТ)</li> </ul>
Фулвестрант	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Приливы (умеренные)</li> <li>– Желудочно-кишечные расстройства (умеренные): повышение АЛТ и АСТ</li> <li>– Реакция в месте инъекции</li> <li>– Другие (головная боль, сыпь, ИМП)</li> </ul>
Прогестины	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Повышенный аппетит, прибавка в весе</li> <li>– Желудочно-кишечные расстройства</li> <li>– Приливы</li> <li>– ВТЭО</li> <li>– Другие (опухолевая вспышка, сыпь, гинекомастия, аномалии гипофиза)</li> </ul>

Сокращения:

ИА – ингибиторы ароматазы;

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения,

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения,

ИБС – ишемическая болезнь сердца,

ИМП – инфекции мочевых путей.

Потеря костной массы и переломы представляют особый интерес у пожилых пациентов, особенно с остеопенией или остеопоро-



зом: всем женщинам, получающим ИА, следует рекомендовать заниматься спортом и принимать кальций и витамин D; их плотность кости следует оценивать ежегодно, назначая бисфосфонат или деносумаб, если документально подтверждено снижение плотности кости.

У неотобранных пациентов монотерапия фулвестрантом связана с аналогичной эффективностью, но с меньшей частотой развития артралгий по сравнению с другими вариантами эндокринной терапии.

Побочные эффекты могут быть важной причиной несоблюдения режима лечения, поэтому их следует активно искать и устранять во время гормонотерапии.

### **3.2. Гормонотерапия рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Рак предстательной железы является преимущественно заболеванием пожилых мужчин.

В эпоху скрининга простат-специфического антигена (ПСА) у большинства мужчин диагностируется локализованное заболевание. Пожилые мужчины, больные раком предстательной железы, обычно умирают по другим причинам, причем сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти.

В подмножестве мужчин с агрессивными опухолями и без значительной сопутствующей патологии рак предстательной железы может быстро прогрессировать до поздней стадии и привести к смерти, если не будет адекватного лечения.

Целью андрогенной депривационной терапии (АДТ) является лишение рака предстательной железы преобладающего сигнала роста.

Гормональные препараты, используемые у мужчин для лечения рака предстательной железы, следующие:

– агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (АГРГ) (гозерелин, бусерелин, лейпрорелин) или антагонисты (дегареликс); альтернатива – двусторонняя орхиэктомия;

- нестероидные антиандрогены: бикалутамид, нилутамид, флутамид, энзалутамид;
- ингибиторы синтеза андрогенов: кетоконазол, ацетат абира-терона;
- эстрогены: диэтилстилбестрол (ДЭБ);
- другие: преднизон, дексаметазон.

### **3.2.1. АДТ при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Решения относительно лечения должны учитывать риск опухоли пациента, предпочтения пациента, сопутствующую патологию и ожидаемую продолжительность жизни, а не хронологический возраст.

В зависимости от состояния заболевания и ожидаемой продолжительности жизни пожилым мужчинам с локализованным раком предстательной железы можно предложить следующие варианты лечения:

- консервативное (активное наблюдение),
- брахитерапия,
- дистанционная лучевая терапия,
- радикальная простатэктомия.

Каждый из этих вариантов может использоваться с или без АДТ (табл. 4).

Рандомизированные клинические испытания продемонстрировали улучшение рак-специфичной и общей выживаемости при сочетании с АДТ по сравнению с только лучевой терапией у мужчин с местнораспространенным раком предстательной железы.

Агонисты ГРГ следует начинать до или одновременно с лучевой терапией и назначать на срок до трех лет.

Использование АДТ в сочетании с брахитерапией или радикальной простатэктомией не продемонстрировало улучшения общей выживаемости.

Роль АДТ в различных клинических ситуациях  
рака предстательной железы  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Клинические условия	Роль АДТ
ДЛТ для локализованного / местнораспространенного рака	В сочетании с ДЛТ АДТ улучшает общую выживаемость у мужчин с местнораспространенным или локализованным раком предстательной железы промежуточного или высокого риска
Брахитерапия при локализованном / местнораспространенном раке	Неoadьювантная терапия с АДТ не показала улучшение общей выживаемости
Радикальная простатэктомия для локализованного / местнораспространенного рака	Неoadьювантная АДТ не улучшает общую выживаемость Адьювантная АДТ у мужчин при N0 не улучшает общую выживаемость Адьювантная АДТ у мужчин с N+ (и другими неблагоприятными гистопатологическими факторами, такими как R+, вовлечение семенных пузырьков) может улучшить общую выживаемость, но необходимы дальнейшие клинические испытания
Биохимический (только ПСА) рецидив при распространенном раке	В рандомизированных клинических исследованиях нет доказательств того, что АДТ у мужчин с биохимическим рецидивом приносит пользу. Однако некоторые мужчины с рецидивом и высоким риском смерти от рака (например, оценка по Глисону 8-10, время удвоения ПСА $\leq 3$ месяца) могут выиграть от немедленной АДТ.
Бессимптомный метастатический процесс	Оптимальное время начала (немедленное и отсроченное) АДТ остается спорным. У мужчин, опухоли которых остаются бессимптомными в течение длительного времени, АДТ может быть отложена.
Симптомный рак	АДТ должна быть начата немедленно, чтобы уменьшить симптомы и увеличить длительность жизни.

Сокращения:

АДТ – андрогенная депривационная терапия;

N – лимфатический узел;

ПСА – простат-специфический антиген;

R – край резекции;

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

Пожилые мужчины реже получают радикальное лечение рака предстательной железы по сравнению с более молодыми, но суще-

ствуется общая тенденция к увеличению использования АДТ. Данные рандомизированных клинических исследований и крупных обсервационных исследований показывают, что АДТ может снизить специфическую смертность от рака, но не улучшает общую выживаемость у пожилых мужчин и даже может иметь пагубные последствия (таблица выше).

### **3.2.2. АДТ при распространенном раке предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Чтобы оптимизировать лечение АДТ у мужчин с запущенным раком предстательной железы, следует придерживаться следующих двух принципов:

- Первоначально может быть рекомендована монотерапия агонистом ГРГ. Мета-анализ на основе данных о пациентах, насчитывающий более 8000 мужчин, продемонстрировал, что добавление антиандрогена [максимальной андрогенной блокады (МАБ)] не улучшало общую выживаемость значительно по сравнению с одним агонистом ГРГ или только двусторонней орхидэктомией. Монотерапия также дешевле и менее токсична.

- Интермиттирующая андрогенная блокада может быть вариантом, если уровень ПСА в сыворотке падает до низкого уровня. Результаты нескольких небольших рандомизированных клинических исследований подтверждают равную эффективность интермиттирующей АДТ по сравнению с постоянной АДТ у мужчин с запущенным раком предстательной железы. В то время как у мужчин с рецидивом ПСА после радикальной лучевой терапии интермиттирующая гормонотерапия показала равную эффективность с постоянной, у мужчин с метастатическим раком предстательной железы не было аналогичных результатов. Литературный метаанализ показывает, что эти стратегии приводят к эквивалентной выживаемости у мужчин с начальным снижением уровня ПСА до низких уровней. Основными преимуществами интермиттирующей АДТ являются меньшее время на потенциально токсической терапии, улучшение качества жизни и снижение затрат на лечение. Тем не менее, большинство рандомизи-

рованных клинических испытаний оценивали МАБ, которая не может считаться стандартом лечения, и будущие клинические испытания должны быть направлены на сравнение интермиттирующей и постоянной монотерапии.

### **3.2.3. Биохимический рецидив**

Каждый третий мужчина после радикальной простатэктомии или лучевой терапии испытывает биохимический (только ПСА) рецидив: только у некоторых из них появляются метастазы, а еще меньше умирают.

Лучевая терапия является потенциально лечебной терапией для мужчин с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии, если источником увеличения ПСА является местный рецидив.

АДТ не применяется в качестве лечебной терапии, и нет никаких доказательств от рандомизированных клинических испытаний в поддержку его использования у мужчин с биохимическим рецидивом.

Данные недавнего популяционного исследования (Paller C. J. et al., 2017) не показывают преимуществ выживания при немедленной АДТ (начавшейся в течение 3 месяцев после рецидива ПСА) по сравнению с отсроченной АДТ (начавшейся по меньшей мере через два года после рецидива ПСА или при клиническом прогрессировании и коротком времени удвоения ПСА) среди пациентов с рецидивом только по ПСА.

Возможно, целесообразно рассматривать лечение с АДТ только в подгруппе мужчин с рецидивом по ПСА, которые имеют высокий риск смерти от рака (например, время удвоения ПСА  $\leq 3$  месяца, балл Глисона 8-10 и короткое время от радикального лечения до развития рецидива) (таблица 4 – выше).

### **3.2.4. АДТ при метастатическом раке предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Мужчины с симптомным метастатическим процессом должны лечиться с помощью АДТ. Тем не менее, многие мужчины с метаста-

зами, диагностированными с помощью компьютерной томографии или сканирования костей, остаются бессимптомными в течение длительного времени: разумно предлагать АДТ мужчинам с бессимптомным метастазированием и быстро растущим ПСА, но не тем, у кого имеется медленное прогрессирование.

Первоначально более 80% пациентов отвечают на агонисты ГРГ или двустороннюю орхидэктомию, но в конечном итоге рак прогрессирует после медианы от 18 до 20 месяцев.

В трех исследованиях – GETUG-AFU-15, SCHAARTED и STAMPEDE (Sharma A. et al., 2018) оценивалось предварительное использование доцетаксела в сочетании с АДТ у мужчин с метастатическим раком предстательной железы. Два из этих исследования показали улучшение выживаемости в группе, получавшей доцетаксел.

У большинства пациентов в этих исследованиях имелись метастазы большого объема при постановке диагноза, и доцетаксел следует рекомендовать с АДТ для подходящих мужчин с высоким объемом метастазов на момент постановки диагноза.

Только АДТ должна оставаться стандартом выбора для мужчин с болезнью с низкой нагрузкой и для тех, у кого появились метастазы через несколько лет после диагноза местного рака предстательной железы.

При прогрессировании примерно треть мужчин отвечает на добавление антиандрогена, и примерно 10-20% тех пациентов, которые отвечают, а затем прогрессируют, реагируют на отмену антиандрогенов.

Некоторые мужчины отвечают на дальнейшую гормонотерапию, включая дексаметазон, кетоконазол или эстроген; их активность может быть объяснена подавлением выработки андрогенов надпочечниками (например, кетоконазола и дексаметазона) и прямыми противоопухолевыми эффектами (например, эстрогенами и дексаметазоном). Однако ни один из этих препаратов не продемонстрировал улучшения выживаемости.

Результаты испытаний, оценивающих эти препараты у мужчин, не получавших химиотерапию, с метастатическим кастрационнорезистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ), также пока-

зывают увеличение времени до прогрессирования и улучшение выживаемости. Эти препараты теперь можно рекомендовать во время прогрессирования после АДТ, независимо от того, использовалась ли она совместно с химиотерапией доцетакселом.

Существуют доказательства того, что андрогеновый рецептор остается действующей мишенью у мужчин с мКРРПЖ. Абиратерона ацетат и энзалутамид являются новыми эффективными гормональными препаратами с благоприятным профилем риска и пользы.

В то время как абиратерона ацетат блокирует выработку андрогенов в надпочечниках и метастазах путем ингибирования фермента CYP17A1, энзалутамид блокирует рецептор андрогена и передачу сигналов от него.

В основных исследованиях было показано, что оба препарата улучшают общую выживаемость и качество жизни мужчин с мКРРПЖ, которые ранее получали химиотерапию.

### **3.2.5. Побочные эффекты АДТ у больных пожилого и старческого возраста**

Риск лечения аналогами ГРГ необходимо тщательно оценить у пожилых мужчин с раком предстательной железы. Хорошо известными побочными эффектами являются приливы, потеря мышечной массы, анемия, сексуальная дисфункция и гинекомастия, которые могут снизить качество жизни.

АДТ может также увеличить риск более серьезных и потенциально опасных для жизни побочных эффектов, таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и переломы костей.

Эти токсические эффекты могут появиться после короткого периода (например, месяцев) терапии агонистами ГРГ и особенно заметны для пожилых людей.

Все мужчины, получающие АДТ, должны получать кальций и витамин D и периодически оценивать плотность кости; ежегодное лечение золедроновой кислотой или лечение деносумабом каждые 6 месяцев может предотвратить потерю костной массы у лиц, подверженных риску.

Медицинские работники также должны оценивать риск сердечно-сосудистых заболеваний при назначении АДТ мужчинам старшего возраста с раком предстательной железы, особенно в условиях, где отсутствуют убедительные доказательства его применения (табл. 5).

Таблица 5

Основные побочные эффекты  
андрогенной депривационной терапии  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

АДТ	Основные побочные эффекты
Агонисты ГРГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Симптомы менопаузы у мужчин</li> <li>– Потеря мышечной массы</li> <li>– Снижение плотности / переломы костей</li> <li>– Снижение либидо, импотенция, гинекомастия</li> <li>– Метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистые заболевания</li> <li>– Анемия</li> </ul>
Анти-андрогены	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Симптомы менопаузы у мужчин</li> <li>– Желудочно-кишечные расстройства (бикалутамид, флутамид)</li> <li>– Гинекомастия / мастодиния (бикалутамид)</li> <li>– Глазная токсичность (нилутамид)</li> <li>– Легочная токсичность (нилутамид)</li> </ul>
Другие	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Сердечно-сосудистые заболевания (эстрогены)</li> <li>– Гепатотоксичность, желудочно-кишечные расстройства (кетоконазол)</li> <li>– Дерматологическая токсичность (кетоконазол)</li> <li>– Диабет (преднизон)</li> <li>– Гипертензия (преднизон)</li> </ul>

Сокращения:

ГРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон.

Одновременное применение преднизона с ацетатом абиратерона снижает риск развития симптомов, связанных с избытком минералокортикоидов (гипокалиемия, гипертензия и отеки).

Некоторые мужчины испытывают сильную усталость от новых гормональных препаратов, особенно энзалутамида.



## **Глава 4.**

### **Особенности применения химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии у больных пожилого и старческого возраста**

Системная противоопухолевая терапия является основным методом лечения онкологических заболеваний.

Химиотерапия высокоэффективна при распространенном метастатическом раке, однако обладает высокой токсичностью.

В случае лечения крупноклеточной неходжкинской лимфомы (НХЛ), эффективность химиотерапии имеет большее значение, чем потенциальные побочные эффекты.

При лечении метастатических солидных опухолей побочные эффекты и качество жизни имеют первостепенное значение, нежели эффективность химиотерапии.

Риск возникновения побочных эффектов на фоне проведения системной химиотерапии у больных пожилого возраста выше, чем у молодых пациентов.

Таргетная терапия обладает лучшим терапевтическим индексом и соответственно вызывает меньше нежелательных явлений (НЯ) в процессе лечения онкологических больных пожилого возраста. Тем не менее, клинический опыт показывает, что осторожность оправдана и при проведении таргетной терапии у пожилых пациентов.

#### **4.1. Химиотерапия у больных пожилого и старческого возраста**

Рассмотрим возможные варианты химиотерапии злокачественных опухолей у больных пожилого и старческого возраста.

##### **4.1.1. Показания к применению химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста**

Показания для проведения системной химиотерапии у больных пожилого возраста аналогичны показаниям для проведения химиотерапии у пациентов молодого возраста (табл. 6).

**Общие рекомендации при проведении химиотерапии  
у онкологических больных пожилого и старческого возраста  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)**

Индивидуализация лечения:	Пожилые люди – это самый яркий пример гетерогенности, и всегда требуется адаптация к индивидуальной ситуации.
Гериатрическая оценка:	Гериатрическая оценка является наилучшим способом получения более глобального представления об общем состоянии здоровья пациента и рекомендуется всем онкологическим больным в возрасте 70 лет и старше.
Сопроводительная и поддерживающая терапия:	Антиэметическая терапия, колониестимулирующие факторы, обезболивающие и антидиарейные препараты могут иметь решающее значение для продолжения лечения.
Риск взаимодействия лекарственных средств:	Полипрагмазия часто встречается у пожилых людей, взаимодействие лекарственных препаратов и цитостатиков потенцирует повышенную токсичность.
Соблюдение рекомендаций:	Несоблюдение рекомендаций врача может привести к неэффективности химиотерапии или повышению токсичности (если сопроводительная терапия не проводится надлежащим образом).
Возможность применения менее токсичной терапии:	В некоторых ситуациях возможно рассмотреть вопрос о проведении менее токсичной терапии, такой как гормональная терапия, лучевая терапия или хирургическое лечение при местнораспространенном процессе.
Поддержание адекватной гидратации:	Пациенты пожилого и старческого возраста потребляют меньшее количество жидкости, особенно когда чувствуют себя плохо и больше подвержены обезвоживанию. Плохая гидратация может привести к снижению клиренса и повышению токсичности, особенно для цитостатиков, подверженных почечной экскреции.
Определить цель химиотерапии:	Очень важно понять, почему проводится химиотерапия. Потребность в поддержании дозы и интенсивности дозы может быть очень разной в зависимости от установок.
Почечная функция:	Функция почек постепенно снижается с возрастом, и сопутствующая патология может еще больше ухудшить функцию почек у пожилых людей. Кроме того, значительная часть цитостатических препаратов экскретируется почками. Таким образом, адаптация дозы в зависимости от функции почек является обязательной во избежание чрезмерной токсичности. Международное общество гериатрической онкологии (SIOG) разработало конкретные рекомендации по определению функции почек у пожилых людей, а также по адаптации доз специфических химиотерапевтических средств при нарушении функции почек. См приложение 1.

<p>Знать о фармакологических и клинических данных для конкретных химиопрепаратов:</p>	<p>Для большинства химиотерапевтических препаратов имеются данные о возрастной фармакокинетике и дозировке. Онкологи должны учитывать их при назначении химиотерапии пожилым людям. Однако следует отметить, что адаптация доз, основанная на возрастных фармакологических изменениях, является непроверенным подходом, поскольку отсутствуют клинические испытания, перспективно проверяющие эффективность и токсичность возрастной адаптации доз по сравнению со стандартной дозировкой.</p>
---	--

Однако могут встречаться определенные проблемы.

В лечебных условиях, таких как лечение НХЛ, интенсивность дозы химиотерапии имеет решающее значение. НХЛ агрессивна и имеет очень плохой прогноз, если ее не лечить. Было показано, что мягкие/низкодозированные режимы явно уступают стандартной терапии, но все равно эффективны, если стандартная терапия слишком токсична.

При проведении адъювантной терапии солидных опухолей, таких как колоректальный рак и рак молочной железы, абсолютные преимущества химиотерапии, как правило, довольно малы и обычно встречаются у 5-10% пациентов, в то время как все пациенты подвержены потенциальной токсичности. Более того, с возрастом увеличивается риск развития таких осложнений химиотерапии, как миелосупрессия или сердечная недостаточность при применении режимов с антрациклинами. Также было показано, что снижение дозы или интенсивности дозы, или выбор «мягкой» химиотерапии, такой как капецитабин при раке молочной железы, явно уступает стандартной терапии.

Таким образом, решение о назначении адъювантной химиотерапии является деликатным, учитывающим абсолютный риск рецидива, основанный на характеристиках опухоли, и индивидуальные характеристики больного, такие как продолжительность жизни, сопутствующая патология и желание пациента. Если решение принято, то необходимы адекватные дозировки и режимы лечения.

Лечение метастатических солидных опухолей является паллиативным и проводится с целью контроля опухолевого процесса, не вызывая чрезмерной токсичности. Химиотерапия может быть эффективной, но необходим непрерывный мониторинг, чтобы гарантиро-

вать, что токсичность не берет верх и не ухудшает качество жизни пациента.

#### **4.1.2. Побочные эффекты системной противоопухолевой терапии у пожилых пациентов**

С возрастом снижается толерантность к химиотерапии, что способствует увеличению частоты различных токсических реакций. Некоторые цитостатики обладают специфическими побочными эффектами: для антрациклинов характерна сердечная недостаточность, при применении цисплатина и таксанов наблюдается периферическая полинейропатия (табл. 7, приложение 2).

Таблица 7

Фармакокинетические параметры, которые могут изменяться при старении (по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Изменения параметров	Клинические последствия
Снижение всасывания	Пероральная химиотерапия (например, капецитабин) может быть менее эффективной у пожилых людей
Снижение объема распределения	Концентрация в сыворотке крови и токсичность некоторых цитостатиков могут увеличиваться (например, цисплатин, таксаны, этопозид, иринотекан)
Снижение метаболизма в печени	Мало изучено, могут влиять на концентрацию в сыворотке крови химиотерапевтических препаратов, элиминируемых печеночным метаболизмом (например, таксанов, циклофосфамидов, антрациклинов)
Снижение почечной экскреции	Дозировка должна быть адаптирована к представленным рекомендациям, чтобы избежать чрезмерных концентраций в сыворотке крови и токсичности от химиотерапевтических препаратов, выделяемых почками (например, карбоплатин, топотекан, метотрексат)

Миелосупрессия – одно из самых распространенных осложнений химиотерапии и является главным дозозависимым побочным эффектом многих современных цитостатиков. Первоначальный ретроспективный анализ данных клинических исследований у пациентов с солидными опухолями не выявил корреляции между возрастом

и миелосупрессией. Однако в этих исследованиях присутствовала серьезная предвзятость отбора, ограничивающая обобщение этих выводов на всю гериатрическую популяцию. Более поздние данные ясно показывают, что риск развития нейтропении возрастает с возрастом, например, при НХЛ или раке молочной железы. В связи с повышенным риском развития нейтропении и связанных с ней осложнений у пожилых людей, а также для поддержания интенсивности доз цитостатиков с целью повышения эффективности системной терапии у пожилых пациентов следует использовать КСФ, начиная с 1-го цикла.

Мукозит (кишечный и / или оральный) является распространенным побочным эффектом таких химиотерапевтических препаратов, как иринотекан и 5-фторурацил. Пожилые люди более подвержены данному осложнению, и своевременный и эффективный контроль за этими и другими побочными эффектами имеет важное значение в лечении больных пожилого возраста.

#### **4.2. Таргетная терапия у пациентов пожилого и старческого возраста**

Таргетная терапия не обладает такими выраженными побочными эффектами как химиотерапия (например, алоpecia, фебрильная нейтропения, тошнота и рвота), что делает ее более предпочтительной для лечения больных пожилого возраста, однако следует производить мониторинг некоторых нежелательных явлений.

При HER-2-позитивном раке молочной железы трастузумаб был первой современной «таргетной терапией», обладающей благоприятным профилем безопасности. Тем не менее, возраст был документированным фактором риска развития застойной сердечной недостаточности у пациентов, получающих трастузумаб, но, вероятно, факторами риска в большей степени являются сопутствующие заболевания, чем возраст в целом.

Ингибиторы ангиогенеза могут вызывать тромбоз и гипертензию, а возраст является важным фактором риска.

Например, объединенный анализ пациентов, получавших бевацизумаб, со всеми типами рака, проведенный в пяти рандомизиро-

ванных исследованиях (Mohile S. G. et al., 2013), показал, что пациенты старше 65 лет подвергаются повышенному риску развития артериальных тромбоэмболических осложнений, особенно при назначении бевацизумаба в комбинации с химиотерапией.

При применении мелкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы ангиогенеза была продемонстрирована более высокая частота сердечной недостаточности, что вызывает большую озабоченность при назначении данной терапии больным пожилого возраста, которые имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы.

Основная проблема заключается в том, что большинство клинических испытаний включают только «здоровых» пожилых пациентов, поэтому результаты и данные о токсичности не могут быть экстраполированы на общую пожилую популяцию. Крайне важно, чтобы предстоящая таргетная терапия также изучалась у пожилых пациентов, чтобы установить безопасность и эффективность в этой конкретной популяции.

Помимо эффективности и токсичности все большее значение приобретают также затраты и экономическая эффективность новых (в основном дорогостоящих) лекарственных средств. Следует признать, что польза от новых лекарств может быть неодинаковой для пожилых и молодых людей.

Конкурирующие риски смерти у пожилых людей (т. е. смерть от другой причины, не имеющей отношения к раку) могут снизить экономическую эффективность дорогостоящих методов лечения.

С другой стороны, пожилым людям не следует систематически отказывать в новых методах лечения, и предотвращение, как недостаточного лечения, так и чрезмерного лечения остается главной проблемой для онкологов, лечащих пожилых онкологических больных.

### **4.3. Иммуноterapia у больных пожилого и старческого возраста**

Инновационным методом лечения является иммуноterapia.

Большинство анализов подгрупп и ретроспективных исследова-

ний сообщают о сходной клинической пользе как у молодых пациентов, так и пожилых, и возраст не влияет на профиль токсичности иммунотерапии.

При рассмотрении вопроса об иммунотерапии обязательно следует учитывать сопутствующую патологию, поскольку использование некоторых симптоматических методов лечения (таких как антигистаминные препараты для лечения зуда) или кортикостероиды может подвергать пожилых пациентов ятрогенным явлениям, таким как ухудшение течения диабета, нарушение психического статуса, гипертонзия и делирий.

Иммунотерапия улучшает общую выживаемость пациентов старшей возрастной группы и выживаемость без прогрессирования.

Не рекомендуется коррекция дозы для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью или легкой печеночной недостаточностью.

Пациенты часто принимают много дополнительных препаратов для лечения, например, сопутствующих заболеваний, также существует такой гериатрический синдром как полипрагмазия (одновременный прием множества лекарственных средств), на данный момент нет данных о каких-либо взаимодействиях иммунотерапии с другими лекарственными препаратами.

#### **4.4. Влияние возраста на фармакокинетику часто используемых химиотерапевтических препаратов**

Многие фармакокинетические параметры могут изменяться у людей пожилого возраста, однако наиболее важные изменения наблюдаются в объеме распределения и почечной экскреции препаратов.

Объем распределения – это гипотетический объем жидкости организма, необходимый для равномерного распределения лекарственного препарата в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови. Объем распределения зависит от состава тканей организма, уровня альбумина сыворотки и концентрации эритроцитов в крови. При старении объем распределения водорастворимых препаратов уменьшается в результате снижения содержания внутриклеточной воды,

концентрации альбумина и гемоглобина в крови.

Заболеваемость анемией повышается с возрастом, особенно после 65 лет. Наличие анемии особенно важно учитывать при лечении антрациклинами и алкилирующими агентами, так как эти группы препаратов усиленно связываются с эритроцитами.

## **I. Алкилирующие агенты**

- Циклофосфан:
  - Фармакокинетика не отличается повышенной токсичностью от фармакодинамики.
  - Влияние возрастного снижения функции печени неизвестно.
  - Необходима коррекция дозы в зависимости от функции почек.
  - Никаких аргументов в пользу априорного снижения дозы у пожилых людей нет.
- Цисплатин:
  - Повышенная AUC и токсичность у пожилых людей.
  - Необходима коррекция дозы в зависимости от функции почек.
  - Рекомендована редукция дозы (например, 60 мг/м<sup>2</sup>) и предпочтительно снизить скорость инфузии.
- Карбоплатин:
  - Доза препарата рассчитывается с учетом функции почек по площади фармакокинетической кривой (AUC), проводится по формуле Калверта:

Общая доза, мг = AUC × (СКФ + 25),

где AUC – площадь под кривой «концентрация в плазме-время» (мг/мл × мин), СКФ – скорость клубочковой фильтрации (мл/мин).

- Оксалиплатин:
  - Никаких аргументов в пользу априорного снижения дозы у пожилых людей нет.

## **II. Таксаны**

- Паклитаксел:
  - Противоречивые данные фармакокинетики о клиренсе паклитаксела у пожилых людей.
  - Несколько исследований показывают целесообразность при-



менения паклитаксела как каждые три недели, так и еженедельно у пожилых пациентов.

- Никаких аргументов в пользу априорного снижения дозы у пожилых людей нет.

- Доцетаксел:

- Фармакокинетические свойства незначительно зависят от возраста.

- Пожилые пациенты несколько более уязвимы к побочным эффектам.

- Возможно использование стандартных схем доцетаксела (доза и график зависят от клинической установки), но большую дозу нужно давать с осторожностью.

### **III. Ингибиторы топоизомеразы**

- Этопозид:

- Высокая вариабельность перорального всасывания.

- Повышенная AUC и токсичность у пожилых людей.

- Требуется коррекция дозы в зависимости от уровня альбумина, билирубина и функции почек.

- Иринотекан:

- Повышенная AUC и диарея у пожилых людей.

- Рекомендована редукция дозы на 25% пациентам старше 70 лет.

- Топотекан:

- Необходима коррекция дозы в зависимости от функции почек.

- С целью профилактики миелосупрессии рекомендовано рассмотреть еженедельный режим.

### **IV. Антиметаболиты**

- Метотрексат:

- Возможно увеличение AUC.

- Необходима коррекция дозы в зависимости от функции почек.

- Фторурацил:

- Фармакокинетика и токсичность с возрастом не изменяются.

- Капецитабин:

- Рекомендовано применение дозы 1000 мг/м<sup>2</sup>, вместо

1250 мг/м<sup>2</sup>, что способствует снижению побочных эффектов при той же эффективности.

- Необходима коррекция дозы в зависимости от функции почек.

• Гемцитабин:

- Хорошая переносимость у пожилых людей.

#### **V. Противоопухолевые антибиотики**

• Доксорубицин:

- Повышенная пиковая концентрация в плазме крови.

- Повышенная миелосупрессия и кардиотоксичность.

- При полной дозе (например, СНОР, АС) относительно токсичен.

- Возможно применение при:

- снижение дозы при назначении в паллиативных условиях,

- альтернативные режимы введения: например, еженедельно,

- липосомальные формы,

- отмена доксорубицина в схемах лечения лимфомы,

- применение КСФ.

### **4.5. Заключение**

Сам по себе «биологический» возраст не должен оказывать влияния на тактику ведения онкологических больных.

Необходимо внедрение комплексной гериатрической оценки в стандарты обследования онкологических больных старше 60 лет.

Показания для проведения химиотерапии у пожилых пациентов аналогичны показаниям для пациентов молодого возраста.

Необходим тщательный мониторинг токсичности для своевременной коррекции нежелательных явлений.

Комплексная гериатрическая оценка помогает прогнозировать риск возможных осложнений химиотерапии и выявлять гериатрические синдромы, которые требуют специализированного вмешательства.

Очень важна сопроводительная терапия, это может быть нутритивная поддержка, терапия сопутствующих заболеваний, ЛФК, адекватное питание и питьевой режим.

У больных пожилого возраста правильно выбранный вид ГТ является надежным лечебным воздействием, приводящим нередко к стойкому лечебному эффекту на многие месяцы, а иногда и годы.

Таргетная терапия обладает меньшей токсичностью у пожилых больных, чем химиотерапия.

Необходимо исследовать новые таргетные препараты среди пациентов пожилого возраста для оценки их эффективности и безопасности.

Необходимо учитывать сопутствующую патологию при назначении таргетной терапии.

## Приложение 1

### Коррекция дозы противоопухолевых препаратов у пожилых онкологических больных – рекомендации Международного общества герiatricческой онкологии (SIOG) в зависимости от основной функции почек

Препараты	90-60 мл/мин	60-30 мл/мин	30-15 мл/мин
Мелфалан	100-200 мг/м <sup>2</sup>	75%	50%
Оксалиплатин	85-100 мг/м <sup>2</sup>	100%	100%
Флударабин	25 мг/м <sup>2</sup>	20 мг/м <sup>2</sup>	15 мг/м <sup>2</sup>
Капецитабин	1250 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч	950 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 ч	Противопоказано
Цисплатин	50-120 мг/м <sup>2</sup>	Не рекомендуется, при необходимости редукция до 25-60 мг/м <sup>2</sup>	Не рекомендуется, при необходимости редукция до 25 мг/м <sup>2</sup>
Метотрексат	30-50 мг/м <sup>2</sup>	24-40 мг/м <sup>2</sup>	15-25 мг/м <sup>2</sup>
Пеметрексед	500 мг/м <sup>2</sup>	< 45 мл/мин проти- вопоказан	
Этопозид	50-150 мг/м <sup>2</sup>	37,5-112,5 мг/м <sup>2</sup>	25-75 мг/м <sup>2</sup>
Блеомицин	10-20 мг/м <sup>2</sup>	7,5-15 мг/м <sup>2</sup>	7,5-15 мг/м <sup>2</sup>
Золедроновая кислота	4 мг	3,5 мг	3,3 мг
Карбоплатин	Расчет препарата по формуле Калверта		

**Рекомендации по коррекции доз  
противоопухолевых препаратов у пожилых пациентов  
(<https://grls.rosminzdrav.ru>)**

№	Группа	МНН	Особенности использования у пожилых
1	Алкалоиды барвинка	Винкрестин	Пожилые люди более восприимчивы к нейротоксическому действию.
		Винфлунин	Необходима редукция доз препарата при применении у пациентов от 75 лет и старше.
2	Антагонисты пиримидина	Гемцитабин	Гемцитабин хорошо переносится пациентами старше 65 лет. Специфические рекомендации по изменению дозы препарата для данной популяции отсутствуют.
3	Антагонисты пиримидина	Капецитабин	Коррекция начальной дозы при монотерапии капецитабином не требуется. Однако у больных старше 80 лет нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести развивались чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния больных старческого возраста. При лечении капецитабином в комбинации с доцетакселом у больных старше 60 лет отмечалось увеличение частоты нежелательных явлений 3-й и 4-й степени тяжести и серьезных нежелательных явлений, связанных с терапией. Для больных $\geq 60$ лет, которые будут получать комбинацию капецитабина с доцетакселом, рекомендуется снизить начальную дозу капецитабина до 75% ( $950 \text{ мг/м}^2$ два раза в сутки).
4	Антагонисты пиримидина	Цитарабин	Больным пожилого возраста назначают меньшие дозы – $50\text{-}70 \text{ мг/м}^2$ .

5	Антагонисты пурина	Флударабин	У пожилых больных может потребоваться снижение дозы (более вероятны возрастные нарушения функции почек).
6	Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат	Следует учитывать снижение почечной функции при применении метотрексата. Дозирование согласно рекомендациям для взрослых пациентов
7	Антрациклины	Даунорубин	Ограничения к применению – пожилой возраст (повышенный риск кардиотоксического действия и угнетения функции костного мозга)
8	Антрациклины	Эпирубицин	Замечено, что клиренс эпирубицина у пожилых женщин снижен на 35%. Первоначальное снижение дозы не рекомендуется, однако следует проявлять особую осторожность при мониторинге токсичности и корректировке последующей дозы у пожилых пациентов (особенно женщин старше 70 лет)
9	Витамины	Кальция фолинат	Нет особенности дозирования для пожилых пациентов. Следует учитывать сопутствующую патологию и терапию. Однако фолинат кальция усиливает токсическое действие фторурацила, увеличивая риск возникновения токсических эффектов, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. Дозолимитирующими побочными эффектами являются лейкопения, мукозит, стоматит и диарея. В случае применения фторурацила в комбинации с фолинатом кальция доза снижается больше, чем при монотерапии. При признаках токсического поражения ЖКТ не следует начинать или продолжать терапию фолинатом кальция в комбинации с фторурацилом до

			полного разрешения
10	Ингибиторы топоизомеразы I	Иринотекан	Рекомендуется тщательный контроль состояния пациентов от 65 лет в связи с повышенным риском развития ранней диареи. При еженедельном применении корректировка дозировки не рекомендуется. При применении для терапии колоректального рака в режиме трехнедельного дозирования рекомендованная начальная доза составляет 300 мг/м <sup>2</sup> для пациентов от 70 лет.
11	Комплексные соединения платины	Карбоплатин	Для расчета дозировки карбоплатина у пожилых пациентов также используется формула Калверта
12	Комплексные соединения платины	Цисплатин	Дозировка осуществляется так же, как у взрослых пациентов. Необходимо тщательно подбирать дозу и внимательно следить за пациентами; у пожилых людей может чаще развиваться нефротоксичность и периферическая нейропатия.
13	Производные нитрозомочевины	Кармустин	Пожилый возраст (вероятно, снижение почечной фильтрации) обуславливают необходимость корректировки режима дозирования и снижения дозы, т.к. возможна кумуляция и увеличение времени воздействия на костный мозг (ку-

			мультипликационная миелосупрессия проявляется в повышении выраженности и продолжительности подавления функции костного мозга).
14	Производные нитрозомочевины	Ломустин	У людей пожилого возраста (вероятно снижение почечной фильтрации) необходима корректировка режима дозирования и снижение дозы, т.к. возможна кумуляция и увеличение времени воздействия на костный мозг.
15	Производные нитрозомочевины	Фотемустин	У пациентов пожилого возраста могут отмечаться более выраженные токсические эффекты в отношении системы кроветворения и ЖКТ. Токсичность фотемустина сравнивалась у пациентов в возрасте до и старше 60 лет. Тромбоцитопения (3-я степень), лейкопения (3-я степень) и токсические эффекты в отношении ЖКТ (3-я степень) значительно чаще встречались у пациентов в возрасте старше 60 лет. Во избежание кровоизлияния перед введением фотемустина необходимо удостовериться, что игла для в/в введения правильно введена в вену. В случае кровоизлияния необходимо остановить инфузию, ввести в/в 5% раствор декстрозы (4 мл/мин), зафиксировать конечность и наложить пакет со льдом на место инъекции во избежание диффузии инфузионного раствора.
16	Таксаны	Доцетаксел	Нет особенности дозирования для пожилых пациентов. Следует учитывать сопутствующую патологию и терапию. У пациентов 60 лет и старше при применении доцетаксела совместно с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25%.



17	Триазины	Прокарбазин	Дозу необходимо уменьшать при пожилом возрасте.
18	Триазины	Темозоламид	У больных пожилого возраста (старше 70 лет) риск развития нейтропении и тромбоцитопении выше, чем у более молодых. Поэтому пожилым больным темодал® следует назначать с осторожностью.
19	Хлорэтиламины	Ифосфамид	Дозировка осуществляется так же, как у взрослых пациентов, учитывая снижение функции почек, сердца и других органов, сопутствующие заболевания и возможную другую получаемую терапию.
20	Хлорэтиламины	Мелфалан	Перед применением препарата в высоких дозах следует убедиться в адекватности общего состояния и функций внутренних органов.
21	Хлорэтиламины	Циклофосфамид	Дозировка осуществляется согласно дозировке для взрослых пациентов. Редукция доз осуществляется в соответствии с почечным клиренсом.
22	Эпотилоны	Иксабепилон	Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется.

Нет особенности дозирования для пожилых пациентов. Следует учитывать сопутствующую патологию и терапию для следующих препаратов: дактиномицин, трабектидин, винбластин, винорельбин, 5-фторурацил, пеметрексед, месна, доксорубицин, липосомальный доксорубицин, митоксантрон, эрибулин, топотекан, этопозид, оксалиплатин, блеомицин, митомицин, наб-паклитаксел, паклитаксел, дакарбазин, бусульфан.

**Рекомендации по коррекции доз  
таргетных препаратов у пожилых пациентов  
(<https://grls.rosminzdrav.ru>)**

Препарат	Рекомендации
Афлиберцепт	Особенностей дозировки нет. Однако, у пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$ лет) имеется повышенный риск развития диареи, головокружения, астении, снижения массы тела и дегидратации. С целью минимизации риска такие пациенты нуждаются в тщательном медицинском наблюдении для раннего выявления и лечения признаков и симптомов диареи и дегидратации.
Гефитиниб	Особенностей дозировки нет. Следует учитывать индивидуальные особенности пациента, сопутствующую патологию и получаемую терапию. У пациентов старше 55 лет повышен риск развития интерстициального поражения легких.
Дабрафениб	Особенностей дозировки нет. Следует учитывать индивидуальные особенности пациента, сопутствующую патологию и получаемую терапию. Возраст 75 лет и старше является прогностическим параметром более высоких плазменных концентраций карбокси- и дезметилдабрафениба (увеличение экспозиции на 40%) по сравнению с аналогичными показателями у лиц моложе 75 лет.

Особенностей дозировки нет. Следует учитывать индивидуальные особенности пациента, сопутствующую патологию и получаемую терапию для следующих препаратов: трастузумаб, трастузумаб для подкожного введения, трастузумаб-эмтанзин, петрузумаб, цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, нинтеданиб, ритуксимаб, алемтузумаб, офатумумаб, ибритумомаб, ипилимумаб, деносумаб, даратумумаб, ниволумаб, пембролизумаб, дурвалумаб, осимертиниб, палбоциклиб, рамуцирумаб, ленватиниб, траметиниб, эрлотиниб, афатиниб, лапатиниб, кризотиниб, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, вандетаниб, регорафениб, темсиролимус, вемурафениб, эверолимус, висмодегиб, кабозантиниб, бортезомиб, карфилзомиб, абиратерон, олапариб, дегареликс, энзалутамид.

## Контрольные вопросы

- 1 Геронтология и гериатрия. Общая характеристика.
- 2 Понятие пожилого возраста согласно ВОЗ.
- 3 Понятие старческого возраста согласно ВОЗ.
- 4 Долгожители. Определение согласно ВОЗ.
- 5 В чем заключается актуальность проблемы лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста.
- 6 Гериатрический синдром. Общая характеристика.
- 7 Инструментальная функциональная активность.
- 8 Особенности проведения хирургического лечения онкологических заболеваний у пациентов пожилого возраста.
- 9 Гериатрическая оценка перед хирургическим лечением. Цели и методы.
- 10 Осложнения хирургического лечения в зависимости от наличия гериатрических синдромов.
- 11 Осложнения химиотерапии в зависимости от наличия гериатрических синдромов.
- 12 Осложнения лучевой терапии в зависимости от наличия гериатрических синдромов.
- 13 Хирургическое лечение больных раком легких пожилого возраста.
- 14 Хирургическое лечение больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста.
- 15 Хирургическое лечение больных новообразованиями печени или с метастазами в печени пожилого и старческого возраста.
- 16 Хирургическое лечение больных раком поджелудочной железы пожилого и старческого возраста.
- 17 Послеоперационный уход за больными пожилого и старческого возраста.
- 18 Биология опухоли у больных пожилого и старческого возраста.
- 19 Особенности проведения лучевой терапии у онкологических больных пожилого и старческого возраста.
- 20 Принципы лучевой терапии у онкологических больных

пожилого и старческого возраста.

21 Ранние осложнения лучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста.

22 Поздние осложнения лучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста.

23 Профилактика осложнений лучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста.

24 Эффективность и результаты лучевой терапии у больных ЗНО пожилого и старческого возраста.

25 Особенности проведения химиолучевой терапии у больных пожилого и старческого возраста.

26 Неoadьювантная гормонотерапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Показания.

27 Аdjювантная гормонотерапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Показания.

28 Гормонотерапия метастатического рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Побочные эффекты.

29 Роль гормональной терапии при метастатическом раке молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.

30 Побочные эффекты гормональной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

31 Гормонотерапия рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста. Показания.

32 Гормональная терапия при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы у больных пожилого возраста.

33 Роль АДТ в различных клинических ситуациях рака предстательной железы.

34 Гормональная терапия при распространенном раке предстательной железы у больных пожилого возраста.

35 Тактика лечения при биохимическом рецидиве рака предстательной железы у больных пожилого возраста.

36 АДТ при метастатическом раке предстательной железы у больных пожилого возраста.

37 Побочные эффекты гормонотерапии рака предстательной

железы у больных пожилого и старческого возраста.

38 Особенности проведения химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста.

39 Показания для проведения химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста.

40 Общие рекомендации при проведении химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста.

41 Побочные эффекты системной противоопухолевой терапии у больных пожилого и старческого возраста.

42 Фармакокинетические параметры, которые могут изменяться у пожилых больных. Последствия.

43 Особенности проведения таргетной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

44 Побочные эффекты таргетной терапии у больных пожилого и старческого возраста.

45 Особенности проведения иммунотерапии у больных пожилого и старческого возраста.

46 Влияние возраста на фармакокинетику алкилирующих агентов (циклофосфан, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин).

47 Влияние возраста на фармакокинетику таксанов.

48 Влияние возраста на фармакокинетику ингибиторов топоизомеразы (этопозид, иринотекан, топотекан).

49 Влияние возраста на фармакокинетику антиметаболитов (метотрексат, фторурацил, капецитабин, гемцитабин).

50 Влияние возраста на фармакокинетику противоопухолевых антибиотиков.

51 Коррекция доз цитостатиков в зависимости от функции почек у больных ЗНО пожилого возраста.

52 Особенности применения капецитабина у больных ЗНО пожилого возраста.

53 Особенности применения лейковорина у больных колоректальным раком пожилого возраста.

54 Напишите формулу Калверта для расчета дозировки карбоплатина для мужчин и для женщин.

55 Особенности применения кармустина, ломустина и фотее-

мустина у больных ЗНО пожилого возраста.

56 Перечислите основные цитостатические препараты, у которых нет особенностей при применении у больных ЗНО пожилого возраста.

57 Перечислите основные таргетные препараты, у которых есть особенности при применении у больных ЗНО пожилого возраста.

58 Особенности применения афлиберцепта и бевацизумаба у больных ЗНО пожилого возраста.

59 Особенности применения гефитиниба у больных ЗНО пожилого возраста.

60 Особенности применения дабрафениба у больных ЗНО пожилого возраста.

## Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Пожилой возраст по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	60-80 лет	
б	85-99 лет	
в	75-89 лет	
г	60-74 лет	+
д	70-75 лет	

2. Старческий возраст по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	60-74 лет	
б	75-89 лет	+
в	85-99 лет	
г	75-85 лет	
д	65-75 лет	

3. Долгожители по классификации возрастных групп Всемирной организации здравоохранения 2012 г.

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лица в возрасте 60 лет и старше	
б	лица в возрасте 70 лет и старше	
в	лица в возрасте 80 лет и старше	
г	лица в возрасте 90 лет и старше	+

4. Полипрагмазия означает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	регулярное использование пяти или более лекарств	+
б	регулярное использование трех или более лекарств	
в	регулярное использование десяти или более лекарств	

5. Профилактику остеопороза следует осуществлять посредством назначения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	остеомодифицирующих агентов	
б	препаратов кальция	
в	витамина D	
г	остеомодифицирующих агентов в комбинации с кальцием и витамином D	+

6. К основным побочным эффектам тамоксифена относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	приливы	+
б	повышение риска развития ВТЭО	+
в	повышение риска развития гиперпластических процессов эндометрия	+

7. К основным побочным эффектам ингибиторов ароматазы относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижение плотности/перелом кости	+
б	гиперхолестеринемия	+
в	артралгии и миалгии	+

8. Тромбоз и гипертензию могут вызывать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ингибиторы ароматазы	
б	тирозинкиназные ингибиторы	
в	ингибиторы ангиогенеза	+
г	ингибиторы иммунных контрольных точек	

9. Фактором риска развития застойной сердечной недостаточности является назначение

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	анти-HER2-терапии	+
б	CDK4/6-ингибиторов	
в	анти-EGFR-терапии	



10. Сыпь и диарея – характерные побочные эффекты следующего препарата

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	афлиберцепт	
б	эрлотиниб	+
в	трастузумаб	
г	ниволумаб	

11. Оптимальный срок начала адъювантной терапии колоректального рака

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	8 недель	
б	12 недель	
в	6 недель	
г	4 недели	+

12. Проведение адъювантной ХТ при колоректальном раке малоэффективно, если с момента хирургического лечения прошло более

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 месяцев	+
б	1 месяца	
в	3 месяцев	
г	4 месяцев	

13. В качестве стандартного лечения для пациентов с распространенным НМРЛ рекомендуют комбинации на основе препаратов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	таксанов	
б	винкалалоидов	
в	платины	+

14. При противопоказаниях к применению антрациклинов может назначаться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дексразоксан	
б	липосомальный доксорубин	+
в	пипарубин	
г	этопозид	

15. В схеме полихимиотерапии R-miniCHOP дозы доксорубина, винкристина и циклофосфида редуцированы на

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	50%	+
б	25%	
в	10%	
г	20%	

16. Наиболее часто для лечения пожилых пациентов больных лимфомой Ходжкина применяют схему

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CHOP	
б	BEACOPP	
в	ABVD	+

17. К анти-PD-1-препаратам относится

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ипилимумаб	
б	ниволумаб	+
в	пембролизумаб	+
г	дурвалумаб	

18. При проведении адьювантной терапии солидных опухолей, таких как колоректальный рак и рак молочной железы, абсолютные преимущества химиотерапии, как правило встречаются у

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	50-90% пациентов	
б	5-10% пациентов	+
в	30-50% пациентов	
г	15-30% пациентов	

19. Интенсивность дозы химиотерапии имеет решающее значение при лечении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	неходжкинской лимфомы	+
б	паллиативном лечении метастатических солидных опухолей	
в	солидных опухолей в неoadьювантном и адьювантном режимах	+

20. Центральные органы иммунной системы человека

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	селезенка	
б	костный мозг	+
в	щитовидная железа	
г	вилочковая железа	+
д	поджелудочная железа	
е	лимфатический узел	

21. Саркопения – это гериатрический синдром, характеризующийся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижением массы тела на 15% за последние 3 месяца	
б	возраст-ассоциированной прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц	+
в	слабостью скелетных мышц	
г	слабостью и отсутствием аппетита	

22. Риск ранних послеоперационных осложнений, связанных с двигательной активностью (падения, переломы, ЧМТ) связан с наличием таких гериатрических синдромов как

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	синдром гипомобильности	+
б	синдром мальнутриции	
в	саркопения	+
г	депрессия	

23. К основным побочным эффектам фулвестранта не относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	приливы	
б	повышение риска развития ВТЭО	+
в	желудочно-кишечные расстройства (умеренные): повышение АЛТ и АСТ	
г	реакция в месте инъекции	

24. К основным побочным эффектам прогестинов относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	повышенный аппетит, прибавка в весе	+
б	повышение риска развития ВТЭО	+
в	желудочно-кишечные расстройства	+
г	опухолевая вспышка	+

25. В зависимости от состояния заболевания и ожидаемой продолжительности жизни пожилым мужчинам с локализованным раком предстательной железы можно предложить следующие варианты лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	активное наблюдение	+
б	брахитерапия	+
в	дистанционная лучевая терапия	+
г	радикальная простатэктомия	+

26. К основным побочным эффектам анти-андрогенов не относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	симптомы менопаузы	
б	сердечно-сосудистые заболевания	+
в	желудочно-кишечные расстройства	
г	глазная токсичность	

27. К основным побочным эффектам агонистов ГРГ относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метаболический синдром	+
б	потеря мышечной массы	+
в	легочная токсичность	
г	глазная токсичность	

28. При скорости клубочковой фильтрации 60-30 мл/мин рекомендуема доза золедроновой к-ты у пожилых пациентов составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	3,5 мг	+
б	4 мг	
в	3,3 мг	
г	2,5 мг	

29. Коррекция дозы каких цитостатиков требуется у пожилых пациентов в зависимости от функции почек согласно рекомендации Международного общества гериатрической онкологии (SIOG)

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатин	
б	пеметрексед	+
в	капецитабин	+
г	гемцитабин	

30. При применении капецитабина в комбинации с доцетакселом у больных  $\geq 60$  лет, рекомендуемая доза капецитабина составляет

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1500 мг/м <sup>2</sup> один раз в сутки	
б	750 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки	
в	1000 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки	
г	950 мг/м <sup>2</sup> два раза в сутки	+

## Список литературы

1. Алексеев С. М., Прощаев К. И., Ильницкий А. Н., Полторацкий А. Н., Смагина М. В., Горелик С. Г., Волков Д. В. Потенциальное влияние старческой астении на риск возникновения осложненной химиотерапии у пожилых больных // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2015. – № 1. – С. 44-44; URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=576>.
2. Онкогеронтология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Анисимова, А. М. Беляева. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – 512 с.
3. Полторацкий А. Н., Курдяев С. М., Щитикова О. Б., Смагина М. В. Гериатрический статус у пациентов с раком легкого // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22185>.
4. Рак у пожилых / под ред. В. Н. Анисимова, В. М. Моисеенко, К. П. Хансона. – Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. – 336 с.
5. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. – Москва, 2020. – С. 11-46.
6. Aapro M., Schrijvers D. ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient. ESMO Handbook Series. – 2016. – 168 p.
7. Adam R., Frilling A., Elias D. et al. LiverMetSurvey Centres. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients // Br. J. Surg. – 2010. – Vol. 97(3). – P. 366-376.
8. Alekseeva Yu. V., Semiglazova T. Yu., Tkachenko E. V., Kasparov B. S., Proshaev K. I., Brish N. A., Filatova L. V., Semiglazov V. V., Belyaev A. M. The role of continuity of systematic treatment and rehabilitation in patients with metastatic colorectal cancer in elderly and senile age // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38. (supple; abstr16041).
9. Al-Mubarak M., Sacher A. G., Ocana A. et al. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis // Cancer Treat. Rev. – 2013. – Vol. 39. – P. 753-758.
10. Altorki N.K., Wang X., Wigle D. et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised,

phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503) // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2018. – Vol. 6. – P. 915-924.

11. Aogi K., Sawamura A., Funakoshi M. et al. Intra-arterial infusion chemotherapy of cisplatin (CDDP)-lipiodol suspension using implantable injection port for unresectable liver cancer patients // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 1993. – Vol. 20(11). – P. 1485-1488.

12. Bellmunt J., Flodgren P., Roigas J., Oudard S. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: an algorithm for treatment // *BJU Int*. – 2009. – Vol. 104. – P. 10-18.

13. Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J. E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy // *Ann. Oncol*. – 2013. – Vol. 24. – P. 1466-1472.

14. Bellmunt J., Mulders P., Szczylik C. et al. Defining a new patient-focused treatment approach to renal cell carcinoma (RCC) // *Ann. Oncol*. – 2008. – № 8. – P. 189-207.

15. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. – 2009. – Vol. 69. – P. 64-72.

16. Bellmunt J., Orsola A., Leow J. J. et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol*. – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 40-48.

17. Coate L.E., Massey C., Hope A. et al. Treatment of the elderly when cure is the goal: the influence of age on treatment selection and efficacy for stage III non-small cell lung cancer // *J Thorac Oncol*. – 2011. – Vol. 3. – P. 537-544.

18. Colleoni M., Montagna E. Neoadjuvant therapy for ER-positive breast cancers // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23 – P. 243-248.

19. EAU prostate cancer guidelines. Available at: <http://www.uroweb.org/> Date last accessed June. – 3 rd. – 2016.

20. Feyer P., Jahn, F., Jordan, K. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-8.

21. Fiorica F., Berretta M., Colosimo C. et al. Safety and efficacy of radiotherapy treatment in elderly patients with localized prostate cancer: a retrospective analysis // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2010. – Vol. 3. – P. 277-282.
22. Fournel P. RTOG 94-10: keenly awaited results validating the best therapeutic strategy for locally advanced non-small cell lung cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2011. – Vol. 5. – P. 1425-1427.
23. Gibson L. et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women // The Cochrane database of systematic reviews. – 2009. – Vol. 4. – P. 51-55.
24. Haehl E., Rühle A., David H. et al. Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients: what is the value of standard treatment in the elderly? // Radiat. Oncol. – 2020. – Vol. 4. – P. 15-31.
25. Hayat M. J., Howlader N., Reichman M. E. et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program // Oncologist. – 2007. – Vol. 12. – P. 20-37.
26. Horiot J. C. Radiation therapy and the geriatric oncology patient // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1930-1935.
27. <https://grls.rosminzdrav.ru>
28. Hurria A., Wildes T., Blair S. L. et al. Senior Adult Oncology version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12. – P. 82-126.
29. Ingeholm P., Gögenur I., Iversen L.H. et al. // Danish Colorectal Cancer Group Database. // Clin Epidemiol. – 2016. – Vol. 8. – P. 465-468.
30. Iorfida M., Mazza M., Munzone E. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives // Breast Cancer. – 2020. – Vol. 12. – P.45-56.
31. Kowdley G. C., Merchant N., Richardson J. P. et al. Cancer surgery in the elderly // Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. – P. 385-392.
32. Lichtman S. M., Wildiers H., Chatelut E. et al. International Society of Geriatric Oncology chemotherapy taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients—an analysis of the medical literature // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1832-1843.



33. Lichtman S. M., Wildiers H., Launay-Vacher V. et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43. – P. 14-34.
34. Makary M. A., Segev D. L., Pronovost P. J. et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 210. – P. 901-908.
35. Manceau G., Karoui M., Werner A. et al. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 525-536.
36. Markopoulos C., van de Water W. Older patients with breast cancer: is there bias in the treatment they receive? // *Therapeutic advances in medical oncology.* – 2012. – Vol. 4(6). – P. 321-327.
37. McCorkle R., Strumpf N. E., Nuamah I. F. et al. A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1707-1713.
38. Mohile S. G., Hardt M., Tew W. et al. Cancer and Aging Research Group. Toxicity of bevacizumab in combination with chemotherapy in older patients // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – P. 408-414.
39. Momm F., Becker G., Bartelt S., Guttenberger R. The elderly, fragile tumor patient: radiotherapy as an effective and most feasible treatment modality // *J. Pain. Symptom Manage.* – 2004. – Vol. 27. – P. 3-4.
40. Montemaggi P., Guerrieri P. Brachytherapy in the elderly // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 159-167.
41. Montemurro F., Ellis P., Anton A. et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1 // *European Journal of Cancer.* – 2018. – Vol. 109. – P. 92-102.
42. Nabhan C., Smith S. M., Helenowski I. et al. Analysis of very elderly ( $\geq 80$  years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 156. – P. 196-204.
43. Nascimbeni R., Ngassa H., Di Fabio F. et al. // *Emergency Surgery for Complicated Colorectal Cancer.* *Dig Surg.* – 2008. – Vol. 25. – P. 133-139.
44. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical

practice guidelines in oncology: senior adult oncology v.1.2015. Available at: <http://www.nccn.org/>.

45. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma version 2. 2020 – April 2020: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf).

46. Niraula S., Le L. W., Tannock I. F. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2029-2036.

47. Oh J., Magnuson A., Benoist C. et al. Age-related tumor growth in mice is related to integrin  $\alpha$  4 in CD8+ T cells // *JCI Insight.* – 2018. – Vol. 3(21).

48. Orcutt S. T., Anaya D. A. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer // *Cancer Control.* – 2018. – Vol. 25. – P. 11-18.

49. Ong M., Schofield J. B. Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer // *World journal of gastrointestinal surgery.* – 2016. – Vol. 8. – P. 179-192.

50. Paller C. J., Antonarakis E. S. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions // *Clinical advances in hematology & oncology: H&O.* – 2017. – Vol. 11. – P. 14-23.

51. Pignon T., Horiot J. C., Van den Bogaert W. et al. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours // *Eur. J. Cancer.* – 1996 – Vol. 12. – P. 2075-2081.

52. Popa M. A, Wallace K. J., Brunello A. et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy // *J. Geriatr. Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 307-314.

53. Postow M. A., Callahan M. K., Wolchok J. D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy // *Journal of clinical oncology.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1974-1982.

54. Pritchard K. I., Burris H. A., Ito Y. et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2 // *Clinical. Breast Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 421-432.

55. Riall T. S. What is the effect of age on pancreatic resection? //

Advances in surgery. – 2009. – Vol. 43. – P. 233-249.

56. Scappaticci F. A., Skillings J. R., Holden S. N. et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 1232-1239.

57. Sharma A. P., Mavuduru R. S., Bora G. et al. STAMPEDEing metastatic prostate cancer: CHAARTing the LATITUDEs // *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India.* – 2018. – Vol. 34(3). – P. 180-184.

58. Smith G. L., Smith B. D. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2014. – Vol. 32(24). – P.2669-2678.

59. Stuck A. E., Aronow H. U., Steiner A. et al. A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessments for elderly people living in the community // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 33318. – P. 1184-1189.

60. Soubeyran P., Fonck M., Blanc-Bisson C. et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1829-1834.

61. Van Leeuwen B. L., Huisman M. G., Audisio R. A. Surgery in older cancer patients – recent results and new techniques: worth the investment? // *Interdiscip. Top. Gerontol.* – 2013. – Vol. 38. – P. 124-31.

62. Van Leeuwen B. L., Kristjansson S. R., Audisio R. A. Should specialized oncogeriatric surgeons operate older unfit cancer patients? // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 18-22.

63. Verma S., Sehdev S., Joy A. et al. An updated review on the efficacy of adjuvant endocrine therapies in hormone receptor-positive early breast cancer // *Current oncology.* – 2010. – Vol. 2. – P 1-13.

64. Yourman L. C., Lee S. J., Schomberg M. A. et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 182-192.

65. Zachariah B., Balducci L. Radiation therapy of the older patient // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 14. – P. 131-167.

66. Zbar A. P., Gravitz A., Audisio R. A. Principles of surgical oncology in the elderly // *Clin. Geriatr. Med.* – 2012. – Vol. 28, – P. 51-71.

ISBN 978-5-6045023-5-8



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,  
СПб, Университетская наб., д. 19  
E-mail: artek-1@mail.ru, т. 323-32-01  
Подписано в печать 12.06.21  
Формат 60х90/16. Печ. л. 5,25.  
Тираж 50 экз.