

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВА

Юлия Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
ПУТЕМ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Семиглазова Татьяна Юрьевна

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 16 |
| 1.1 Рак и старение | 16 |
| 1.2 Влияние пожилого возраста на выбор лечебной тактики | 20 |
| 1.3 Метастатический колоректальный рак у больных пожилого и старческого возраста | 24 |
| 1.4 Влияние возрастного снижения функциональных резервов организма на развитие осложнений | 29 |
| 1.5 Методы специализированного гериатрического обследования пожилых больных | 32 |
| 1.6 Риски развития осложнений различных методов лечения у онкологических больных с выявленными гериатрическими синдромами | 36 |
| 1.6.1 Синдром старческой астении | 36 |
| 1.6.2 Саркопения | 39 |
| 1.6.3 Остеопороз..... | 40 |
| 1.6.4 Полипрагмазия | 42 |
| 1.6.5 Осложнения специализированного лечения у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия гериатрических синдромов..... | 43 |
| 1.7 Методы коррекции гериатрических синдромов | 45 |
| 1.8 Роль мультидисциплинарной команды в лечении пожилого онкологического больного | 46 |
| Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 50 |
| 2.1 Характеристика больных | 50 |
| 2.2 Клиническое обследование больных | 57 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3 Критерии оценки противоопухолевого ответа | 58 |
| 2.4 Методы оценки и коррекции гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком | 60 |
| 2.5 Статистический анализ..... | 63 |
| Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 64 |
| 3.1 Оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста..... | 64 |
| 3.2 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус, эффективность лечения и токсический профиль первой линии системной терапии у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста..... | 69 |
| 3.2.1 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста..... | 69 |
| 3.2.2 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на токсический профиль первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста..... | 74 |
| 3.2.3 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на эффективность первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста | 76 |
| 3.3 Сравнение эффективности и токсического профиля первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов..... | 81 |
| 3.3.1 Сравнение токсического профиля первой линии | |

| | |
|---|------------|
| химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов | 81 |
| 3.3.2 Сравнение эффективности первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов | 84 |
| 3.4 Разработка адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения | 89 |
| Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 102 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 109 |
| ВЫВОДЫ | 111 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 113 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 114 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 115 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 117 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 128 |
| Приложение А (справочное). Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE)..... | 128 |
| Приложение Б (справочное). Тест рисования часов | 130 |
| Приложение В (справочное). Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15) | 132 |
| Приложение Г (справочное). Базовая функциональная активность – индекс Бартел (Barthel Activities of daily living Index) | 133 |

| | |
|---|-----|
| Приложение Д (справочное). Инструментальная функциональная активность – шкала Лоутона (Lawton Instrumental activities of daily living Scale)..... | 135 |
| Приложение Е (справочное). Краткая шкала оценки питания (MNA) | 137 |
| Приложение Ж (справочное). Способность выполнения основных функций..... | 140 |
| Приложение К (справочное). Визуально-аналоговая шкала самооценки состояния здоровья (ВАШ) | 141 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По причине стремительного старения человечества примерно 50% всех злокачественных новообразований (ЗНО) развивается в возрастной группе старше 65 лет [1, 61]. Согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения (XXI век), пожилым считается возраст в пределах 60-74 лет, старческий – 75-90 лет [4]. В общей структуре населения растет доля людей старше 60 лет, и современные подходы к медобслуживанию этой группы граждан позволяют поддерживать необходимый уровень здоровья и увеличивать продолжительность их жизни.

В мире за 2020 год ЗНО среди населения старше 60 лет страдают более 8,5 миллионов человек, тогда как среди лиц молодого и среднего возраста распространенность составляет примерно 1,3 и 3,4 миллиона соответственно. Максимальный уровень онкологической заболеваемости в России отмечается в возрастной группе 75-79 лет [6]. В России за 2020 год распространенность колоректального рака (КРР) среди больных пожилого и старческого возраста составила 16,3%, среди лиц молодого и среднего возраста этот показатель был значительно меньше и составил 4,3% и 10,6% соответственно. Смертность больных КРР в России среди больных старше 60 лет составляет 15,1%, среди пациентов среднего возраста и 5% среди молодого возраста – 9,2% [29].

Старение – прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам. Существует три основных фактора, влияющих на организм пациента пожилого и старческого возраста – само ЗНО, сопутствующие заболевания и гериатрические синдромы. Онкологическое заболевание и противоопухолевая терапия являются потенциальными патофизиологическими стрессорными факторами, ухудшающими течение или ускоряющими развитие ранее компенсированных

сопутствующих заболеваний [19], и как следствие снижающими эффективность противоопухолевой терапии [13, 19]. Тогда как гериатрические синдромы представляют собой совокупную недостаточность компенсаторных возможностей организма пожилого человека в противостоянии определенному фактору стресса [3, 41]. При этом, больные пожилого и старческого возраста значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Это обстоятельство свидетельствует в пользу того, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента [24], наиболее емко отражающиеся в оценке гериатрического статуса.

Классические онкологические методы оценки функционального статуса, такие как Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) или индекс Карновского, не отражают функциональные нарушения у больных старшей возрастной группы [33]. В отличие от стандартного обследования состояния здоровья пациентов старшей возрастной группы комплексная гериатрическая оценка (КГО) включает в себя всеобъемлющую и междисциплинарную оценку состояния физического, психического здоровья, социальных отношений и удовлетворенности качеством жизни. Комплексная гериатрическая оценка позволяет [36]: диагностировать нарушения, не выявленные при рутинном физическом осмотре и сборе анамнеза; прогнозировать тяжелую токсичность, связанную с проведением лечения; оценивать общую выживаемость онкологических больных с учетом различных методов лечения; выбирать оптимальную интенсивность лечения.

В клинической практике отсутствует систематический и научно обоснованный подход к комплексному обследованию онкологических больных пожилого и старческого возраста, включающий оценку гериатрического статуса. В настоящее время существует множество различных стратегий выбора тактики лечения этой категории больных, однако зачастую больные пожилого и старческого возраста не получают достаточного объема лечения в связи с дискриминацией по возрасту [85]. Необходима адаптация гериатрической оценки для больных ЗНО пожилого и старческого возраста, что позволит учитывать не

только функциональный, но и гериатрический статус при разработке плана лечения онкологических больных старше 60 лет.

В настоящее время не определена роль оценки и коррекции гериатрических синдромов с целью проведения эффективной лекарственной терапии первой линии у больных метастатическим КРР в пожилом и старческом возрасте. Существующие стратегии лечения не предполагают проведения мероприятий, направленных на коррекцию гериатрического статуса больного и оценку влияния этих мероприятий на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности и переносимости первой линии системного противоопухолевого лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в пожилом и старческом возрасте путем оценки и коррекции гериатрических синдромов.

Степень разработанности темы исследования

Данные мировой статистики GLOBOCAN 2020 подтверждают высокую распространенность (12,2%) колоректального рака у больных старше 60 лет.

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Международное общество гериатрической онкологии (SIOG) разработали совместные рекомендации по лечению пациентов пожилого и старческого возраста, первое издание которых было опубликовано в 2012 году, второе в 2014 году [85, 86]. В 2017 году опубликовано коллективное руководство для врачей по онкогеронтологии, обобщающее многолетний опыт ученых и клиницистов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [1]. В 2020 году были опубликованы национальные рекомендации по выбору тактики лечения пожилых онкологических больных [37]. Оценка сопутствующих заболеваний, выявление отдельных гериатрических синдромов у больных пожилого и старческого возраста позволяет прогнозировать возможные риски осложнений, разработать

индивидуальный план лечения, что способствует повышению безопасности различных методов лечения у пациентов старше 60 лет. Однако существующие методы оценки состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста не объединены в единую систему. Отсутствует адаптированная комплексная гериатрическая оценка функционального состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста на основе гериатрических опросников для выбора тактики лечения. Отсутствуют данные о том, какие основные гериатрические синдромы характерны для больных с различными злокачественными новообразованиями. Кроме того, на сегодняшний день нет исследований, посвященных оценке влияния коррекции гериатрических синдромов на эффективность и переносимость лечения больных КРР в пожилом и старческом возрасте.

Цель исследования

Повышение эффективности и переносимости первой линии системного противоопухолевого лечения больных метастатическим колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте путем оценки и коррекции гериатрического статуса.

Задачи исследования

1. Оценить у больных метастатическим колоректальным раком частоту встречаемости основных гериатрических синдромов в зависимости от возраста.
2. Оценить влияние коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус, эффективность лечения и токсический профиль первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста.

3. Сравнить эффективность и токсический профиль первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов.
4. Разработать адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения.

Научная новизна исследования

Показано, что определение тактики лечения с учетом комплексной оценки и коррекции гериатрических синдромов улучшает токсический профиль химиотерапии и функциональное состояние больных мКРР пожилого и старческого возраста, что способствует повышению эффективности первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста.

С целью определения тактики лечения в комплексное обследование онкологических больных пожилого и старческого возраста включен адаптированный гериатрический опросник. Получен патент РФ № 2766664 на «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» заявка от 09.06.2021, опубликовано 15.03.2022, бюл. № 8.

Практическая значимость исследования

1. Проведение комплексной гериатрической оценки с помощью адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния и выбора тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста, позволяет снизить частоту развития побочных эффектов химиотерапии и повысить эффективность первой линии системного противоопухолевого лечения.

2. Определение тактики лечения больных пожилого и старческого возраста мультидисциплинарной командой, с учетом оценки и коррекции гериатрических синдромов, позволяет добиться улучшения токсического профиля химиотерапии и улучшения функционального состояния больных мКРР пожилого и старческого возраста, что способствует лучшей переносимости первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev и соблюдению режима запланированного лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой квалификационного исследования является использование методов научного познания. Диссертационная работа выполнена в дизайне проспективного исследования с учетом основных клинических, морфологических и гериатрических характеристик пациентов мКРР пожилого и старческого возраста.

В исследование включены сведения о 180 больных мКРР, которым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ проводилась первая линия противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FOLFOX-6±Bev (период наблюдения с 2015 по 2021 гг.). В проспективную группу с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов включено 62 больных метастатическим КРР (2018 по 2020 гг.): 41 пациент пожилого и старческого возраста (средний возраст 67,6, колебания от 60 до 81 лет), из них только 5 старческого возраста (12,1%); 21 пациент среднего возраста (53,8 [45;59] лет). В группу без оценки и коррекции гериатрических синдромов (исторический контроль) в соотношении 1:2 включено 118 однотипно пролеченных больных мКРР (2015 по 2019 гг.): 63 пациента пожилого и старческого возраста (67,5 [60;76] лет), из них только 2 старческого возраста (3,2%); 55 пациентов среднего возраста (52,8 [45;59] лет). включено 62 больных метастатическим КРР (2018 по 2020 гг.): 41 пациент пожилого и старческого возраста (средний возраст 67,6, колебания от 60 до 81 лет), из них только 5 старческого возраста (12,1%); 21 пациент среднего возраста (53,8 [45;59]

лет). В группу «FOLFOX-6±Bev без КГС» (исторический контроль) в соотношении 1:2 включено 118 однотипно пролеченных больных мКРР (2015 по 2019 гг.): 63 пациента пожилого и старческого возраста (67,5 [60;76] лет), из них только 2 старческого возраста (3,2%); 55 пациентов среднего возраста (52,8 [45;59] лет).

Оценка и КГС проводилась мультидисциплинарной командой с участием врача-онколога, клинического психолога, врача-ЛФК, невролога, гастроэнтеролога и др. специалистов отделения реабилитации. Изучена частота встречаемости основных гериатрических синдромов у больных мКРР среднего, пожилого и старческого возраста, выполнена оценка эффективности и токсичности системного лечения в группах больных с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных метастатическим колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте выявлена высокая частота встречаемости различных гериатрических синдромов. Наиболее часто встречаемые из них – когнитивные нарушения, мальнутриция, хронический болевой синдром, гипомобильность.
2. На фоне противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов у больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста улучшается функциональное состояние и снижается токсичность химиотерапии, что способствует соблюдению запланированного режима лечения и повышению его эффективности.
3. Применение адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста позволяет принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов, что способствует снижению частоты развития осложнений химиотерапии тяжелой степени,

соблюдению запланированного режима химиотерапии и улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Статистическая достоверность и апробация работы

Статистическая достоверность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным объемом выборки. В диссертационном исследовании использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, современные критерии оценки эффективности (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1. 2016) и токсичности системного противоопухолевого лечения (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017), а также статистической обработки результатов исследования.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII-онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); на IV ежегодной конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» с международным участием (Санкт-Петербург, 2020); на XXIV Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2020); XII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н. (Москва, 2021); конкурс научных работ молодых ученых России (Санкт-Петербург, 2021); XI съезд онкологов России (Ярославль, 2021); научно-практическая конференция «Три кита противоопухолевой терапии: принципы и лечение» (Санкт-Петербург, 2021); конгресс «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 2021); XXV Российский онкологический конгресс (Москва, 2021); ESMO Congress (Lugano, 2021).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения

краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 27.12.2021).

Публикации

Основное содержание работы изложено в 5 печатных работах, из них 1 в рецензируемых научных изданиях (ВАК) и 2 входит в международную реферативную базу данных Scopus. Подготовлено 3 учебных пособия для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Получен 1 патент на изобретение.

В диссертации отсутствуют заимствования материалов или отдельных результатов без ссылок на автора или источник заимствования.

Личный вклад автора

Автор лично разработала цель и задачи исследования, смоделировала дизайн исследования, проводила выполнение всех этапов работы: проведение комплексного гериатрического обследования, координирование больных для проведения мероприятий по коррекции выявленных гериатрических синдромов, проведение системной противоопухолевой терапии, анализ токсичности и эффективности лечения. Самостоятельно осуществила сбор данных больных для набора в группу исторического контроля, проводила анализ и обработку полученных материалов, анализ и интерпретацию статистических данных, обсуждение результатов исследования, сформировала выводы исследования. По материалам исследования опубликованы 3 учебных пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Автор лично разработала адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения (получен патент РФ).

Результаты диссертационного исследования доложены автором на отечественных и международных конференциях. Автор прошла повышение квалификации «Основы реабилитации онкологических пациентов».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научно-квалификационная работа (диссертация) «Оптимизация лечения больных метастатическим колоректальным раком путем оценки и коррекции гериатрических синдромов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту специальности – 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия по следующим пунктам:

6 – Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 14 таблиц и 18 рисунков. Библиографический указатель включает 17 отечественных и 81 зарубежных источников.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Рак и старение

Рак – это в первую очередь заболевание пожилых людей. Население планеты не только быстро растет, но и стремительно стареет. По прогнозам, число людей в возрасте 65 лет и старше вырастет с 703 миллионов в 2019 году до 1,5 миллиардов в 2050 году, следовательно, увеличится количество пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих онкологическими заболеваниями [98]. Мировая демография кардинально изменится в течение следующих 20 лет и повлияет на потребность в медицинской помощи. Более 60% всех видов рака диагностируется среди населения в возрасте 60 лет и старше [28]. В мире за 2020 год злокачественными новообразованиями среди населения старше 60 лет страдают более 8,5 миллионов человек, тогда как среди лиц молодого и среднего возраста распространенность составляет примерно 1,3 и 3,4 миллиона соответственно [29]. Вероятность развития рака в течение всей жизни у мужчин и женщин в возрасте 70 лет и старше составляет один к трем и один к четырем соответственно [88]. Максимальный уровень онкологической заболеваемости в России отмечается в возрастной группе 75-79 лет [6].

Цели лечения ЗНО у людей пожилого и старческого возраста включают продление активной жизни, увеличение общей выживаемости, поддержание качества жизни и управление нежелательными симптомами.

В разные периоды истории развития общества и в разных культурах понятие старости определялось следующим образом: Пифагор – 60 лет, китайские ученые – 70 лет, английские физиологи XX в. – свыше 50 лет, немецкий физиолог М. Рубнер считал 50-летний возраст старостью, 70-летний – почтенной старостью (таблица 1) [2].

Таблица 1 – Границы возраста «старости» в различных возрастных классификациях [2]

| Классификация | Временной период | Границы возраста «старости» | Начало старости |
|-------------------------------------|-------------------------|---|------------------------|
| Классификация Пифагора | до н.э. | 60-80 лет – старый и угасающий человек | 60 лет |
| Древняя китайская классификация | до н.э. | 50-60 лет – последний период творческой жизни; 60-70 лет – желанный возраст; От 70 лет – старость | 60 лет |
| Классификация Гиппократ | до н.э. | 56-63 года – девятый период; 63-70 – десятый период | Не определено |
| Классификация Флуранса | середина XIX в. | 70-85 лет – первый период старости; От 85 лет – второй период старости | 70 лет |
| Классификация Рубнера | конец XIX в. | 50-70 лет – старость; От 70 лет – почтенная старость | 50 лет |
| Классификация немецких физиологов | начало XX в. | От 60 лет – период старости | 60 лет |
| Классификация Ашофа | начало XX в. | 45-65 лет – начало старости; 65-85 – старческий возраст; От 85 лет – почтенная старость | 45 лет |
| Классификация английских физиологов | начало XX в. | От 50 лет – период старости | 50 лет |
| Классификация Франкеля | середина XX в. | От 60 лет – период старости | 60 лет |
| Большая Советская Энциклопедия | 1960 год | 65-75 – начало наступления старости | 65 лет |
| Всесоюзная конференция геронтологов | 1963 год | 60-74 года – пожилой возраст; 75-90 лет – старческий возраст; 91 и старше – долгожители | 60 лет |

Продолжение таблицы 1

| | | | |
|---|--------------------------|--|--------|
| Концепция «третьего» возраста Питера Ласпетта | вторая половина XX в. | 60-65 лет – «молодая старость» (The Young Old); 65 лет и старше – «мудрая зрелость» (The Old Old) | 60 лет |
| Классификация ВОЗ | вторая половина XX в. | 51-60 – стареющий человек; 61-75 – пожилой человек; 76-90 лет – старый человек; 90-100 лет – очень старый человек; старше 101 года – человек в глубокой старости | 50 лет |
| Классификация ВОЗ | XXI век | 60-75 – пожилой возраст; 75-90 – старческий возраст; После 90 - долгожители | 60 лет |

Сопоставление различных возрастных классификаций демонстрирует широкий диапазон в определении границ старости – от 45 до 70 лет. Однако с момента наступления старости процесс старения не заканчивается. Специалисты в области гериатрии считают, что физические и психологические характеристики людей существенно различаются по 5-летним периодам: 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года и т.д. Процесс старения в каждом человеке протекает индивидуально. Однако важно осознать, что пожилые люди — это возрастная группа, которая имеет социально специфические особенности и потребности.

Старение – это нарастающее полиорганное снижение функциональных ресурсов организма, что в свою очередь ведет к снижению толерантности к стрессам, включая специализированное противоопухолевое лечение. Онкологические больные пожилого и старческого возраста, представляют собой уникальную группу пациентов, которые различаются по своему физическому, психическому и социальному статусу. Соответственно для этой группы больных необходим индивидуально подобранный специализированный уход и лечение

[90].

В процессе старения организма хронологический возраст не единственный показатель гетерогенности больных ЗНО пожилого и старческого возраста. Выделяют 3 основных фактора, влияющих на организм стареющего больного человека: сопутствующая патология, само онкологическое заболевание и гериатрический статус. В связи со снижением способности всех систем сохранять гомеостаз, организм стареющего человека становится более уязвимым к факторам стресса, что способствует развитию канкрофилии – состояния, при котором повышается вероятность злокачественной трансформации клеток [41]. Считается, что этиология, лежащая в основе развития гериатрических синдромов, носит многофакторный характер, и может представлять собой недостаточность компенсаторных возможностей в противостоянии определенному фактору стресса. Это очень актуально в условиях наличия у больного онкологического заболевания, поскольку рак и специализированные методы лечения являются потенциальными патофизиологическими стрессорными факторами, ухудшающими течение или ускоряющими развитие ранее компенсированных сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов [19], и как следствие снижающими эффективность противоопухолевой терапии [13, 19]. К наиболее часто встречаемым гериатрическим синдромам относятся падения, мальнутриция, деменция, депрессия, полипрагмазия и недержание мочи. Проводимые ранее исследования показали, что у онкологических больных пожилого и старческого возраста наблюдается более высокая распространенность гериатрических синдромов, чем у больных без ЗНО [16]. Mohile et al. [23] оценили 12 480 больных пожилого возраста, 18% из которых в анамнезе имели ЗНО, и обнаружили, что среди 60,3% онкологических больных было выявлено по одному или нескольким гериатрическим синдромам по сравнению с 53% больных без ЗНО.

В свою очередь наличие гериатрических синдромов оказывает влияние на переносимость противоопухолевого лечения. У пожилых больных с выявленными гериатрическими синдромами повышается токсический профиль системного и лучевого лечения, увеличивается риск ранних послеоперационных осложнений,

что увеличивает сроки госпитализации, снижает эффективность противоопухолевой терапии и качество жизни онкологических больных пожилого и старческого возраста [3, 22, 61]. Это обстоятельство свидетельствует в пользу того, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента [24, 46], наиболее емко отражающиеся в оценке гериатрического статуса. Поэтому в рутинной клинической практике необходим систематический и научно обоснованный способ комплексной оценки онкологических больных пожилого и старческого возраста, на наличие гериатрических синдромов, что поможет онкологам лучше понять физиологические резервы и разработать вспомогательные мероприятия для улучшения качества жизни и функционирования данной группы больных.

1.2 Влияние пожилого возраста на выбор лечебной тактики

Часто возраст сам по себе является причиной изменения лечения значительной доли больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста, что является проявление эйджизма, хотя целесообразность этого суждения недооценена. Эйджизм – это создание стереотипов и дискриминация отдельных людей или групп людей по возрастному признаку. Явление может быть выражено в различных формах, включая стереотипы о способностях пожилых пациентов, оценочные суждения о качестве или ценности жизни этой категории населения. А стереотип о старении, как состоянии непрерывного снижения физической и когнитивной функций, ведет к тому, что недооцениваются жалобы больных пожилого и старческого возраста, и вместо профилактики развития заболеваний, проводится лечение уже развившейся патологии [61]. Между тем, многие «обычные старческие» болезни, например, остеопороз, сахарный диабет, гипертония, могут иметь обратимый характер и

быть предупреждены с помощью превентивных мер [7]. Данная проблема отмечена в докладе Верховного комиссара ООН по правам человека от июля 2012г, где было обращено внимание на недостаточность принимаемых мер по профилактике хронических болезней и инвалидности у пожилых людей и оказанию им помощи в подобных случаях.

Лечение пожилого больного раком является сложным и требует междисциплинарного подхода. Ввиду такой взаимосвязи рака и старения, а также сложностей, возникающих при лечении пожилых онкологических, в 1980-х годах появилось новое направление - гериатрическая онкология благодаря новаторской работе, проделанной доктором Б. Дж. Кеннеди и его коллегами [63], для удовлетворения потребностей этой растущей группы пациентов [90]. Глобализация данного направления произошла с образованием Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) в 2000 году. В настоящее время SIOG насчитывает более 1 700 членов в более чем 80 странах. Ежегодный конгресс SIOG – это платформа, на которой обсуждаются многие образовательные и исследовательские инициативы, касающиеся гериатрической онкологии. В 2004 г сотрудники НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выпустили первую в России монографию по проблеме «Рак у пожилых». Руководителем данного направления стал Анисимов Владимир Николаевич, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук. За прошедшие годы институтом накоплен существенный материал в этой области и в 2017 году опубликовано руководство «Онкогеронтология».

Однако в мире очень мало онкологических центров, в которых есть специализированное отделение гериатрической онкологии [68]. Пробелы в оказании онкологической помощи онкологическим больным пожилого и старческого возраста были освещены в серии конференций Исследовательской группы по изучению рака и старения (CARG), проведенных в сотрудничестве с Национальным институтом рака (NCI) и Национальным институтом по проблемам старения США (NIA). На конференциях подчеркивалось, что химиотерапия может ухудшить состояния, связанные с возрастными изменениями

организма. Исследования показали, что могут быть значительные различия в том, как онкологи определяют тактику лечения пожилых больных. Decoster et al. обнаружили, что пожилой возраст и клиническое представление врача повлияли на выбор тактики лечения у 45% больных старшей возрастной группы, тогда как проведение комплексного гериатрического обследования (КГО) изменило выбор тактики лечения только в 5,0%, включая как уменьшение интенсивности терапии, так и увеличение интенсивности терапии или назначение стандартной терапии вместо редукции доз [85]. Влияние комплексного гериатрического обследования на изменение выбора лечения значительно варьировалось между различными доступными исследованиями в пределах от 0% до 83,0%. В одном из исследований сравнивались рекомендации по лечению до выполнения КГО и рекомендации по лечению после проведения КГО, и доказано, что оценка гериатрического статуса действительно влияет на окончательное решение по назначению лечения больным пожилого и старческого возраста [56]. Комплексное гериатрическое обследование онкологических больных также позволило оптимизировать предварительную оценку пациентов и выявление проблем, требующих гериатрического вмешательства [55].

Под руководством ASCO в 2018 году была собрана экспертная группа для разработки клинических рекомендаций по гериатрической онкологии, основанных на материалах 68 исследований. Согласно данным рекомендациям всем больным старше 65 лет, получающим системное противоопухолевое лечение, следует проводить комплексную гериатрическую оценку для выявления факторов риска, которые обычно не учитываются при стандартной оценке функционального состояния онкологических больных [78]. Полученные данные подтверждают необходимость оценки таких гериатрических состояний как: падения, депрессия, когнитивные функции, коморбидность, физическая активность и нутритивный статус. Основными инструментами гериатрической оценки по рекомендациям ASCO являются: шкала повседневной инструментальной активности (IADL), сбор анамнеза сопутствующей патологии,

гериатрическая шкала депрессии (GDS), краткая шкала оценки питания (MNA) [60].

Комплексное гериатрическое обследование может помочь выявить основные показания и противопоказания, для назначения системной противоопухолевой терапии больным пожилого и старческого возраста, а также адаптировать лечение и провести целевые мероприятия, направленные на коррекцию гериатрического статуса. Результаты КГО должны быть интегрированы в клиническую онкологическую практику для оптимизации выбора тактики лечения.

По итогам исследования были определены 3 основные модели внедрения КГО в онкологическую практику. Первая модель – это создание онкологических учреждений, специализирующихся на гериатрической онкологии. Данная модель имеет большое преимущество в том, что гериатрическая экспертиза централизована, однако, недостатком является то, что эта модель может охватить только ограниченное число пациентов, которые готовы и в состоянии самостоятельно обратиться в отделение гериатрической онкологии для консультации [71].

Вторая модель заключается в создании междисциплинарной команды, которая способна консультировать онкологических пациентов в стационаре. Эта модель возможна в условиях, когда онкологические клиники расположены в больницах общего профиля. В рамках данной модели возможно осуществить мультидисциплинарный подход к выбору лечебной тактики и модификацию лечения с целью уменьшения факторов риска неблагоприятных исходов лечения [58].

Третья модель возможна в условиях автономных онкологических центров без гериатрического отделения или частных онкологических клиниках. В этих условиях, гериатрическая экспертиза может быть проведена лечащим врачом для выявления пациентов высокого риска, которым необходимо гериатрическое вмешательство вне онкологического центра. В данной модели реализация взаимодействия между онкологами и гериатрическими командами затруднена, в

связи с отсутствием стандарта комплексного гериатрического обследования для онкологических пациентов [51].

В настоящее время доступность гериатрической помощи недостаточна в связи с недостатком кабинетов гериатров и гериатрических отделений в поликлиниках, а также гериатрических отделений в многопрофильных стационарах. Отсутствуют дополнительные образовательные курсы для всех сотрудников, принимающих участие в лечении больных пожилого и старческого возраста по вопросам геронтологии и гериатрии. Лечение онкологических больных пожилого возраста должно осуществляться с участием мультидисциплинарной команды, в которую будут входить врач-онколог, гериатр, терапевт, кардиолог, невролог, гастроэнтеролог, клинический психолог, врач-ЛФК и другие профильные специалисты.

1.3 Метастатический колоректальный рак у больных пожилого и старческого возраста

Ожидается, что заболеваемость ЗНО резко возрастет в 21 веке. Увеличение, вероятно, будет вызвано в основном раком, диагностированным у населения старших возрастных групп [8]. Рак ободочной кишки, ректосигмоидного отдела и прямой кишки среди других злокачественных опухолей занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности. Примерно 50% случаев диагностируется у пациентов старше 70 лет [61], со средним возрастом на момент постановки диагноза около 71 года [36]. В России за 2020 год распространенность колоректального рака (КРР) среди больных старше 60 лет составила 16,3%, среди лиц молодого и среднего возраста этот показатель был значительно меньше и составил 4,3% и 10,6% соответственно. Смертность больных КРР в России среди больных старше 60 лет составляет 15,1%, среди пациентов среднего возраста и 5% среди молодого возраста – 9,2% [29].

У больных пожилого и старческого возраста более высокая частота встречаемости правосторонних опухолей, примерно 50% данных опухолей выявляется у пациентов старше 80 лет. Среди женского населения в этой возрастной группе правосторонние опухоли встречаются более чем на 10% чаще, чем у мужчин. Как правило, они связаны с худшим прогнозом при метастатическом заболевании по сравнению с левосторонними опухолями. Гистологические подтипы колоректального рака, включая степень дифференцировки опухоли, не имеют существенных различий в зависимости от возраста, однако наибольшая частота встречаемости мутаций в гене KRAS отмечается у больных старше 80 лет – 83,3% [1, 61].

Относительная выживаемость больных КРР старшей возрастной группы хуже, чем у молодых людей, возможно, из-за более поздней диагностики заболевания, но нередко из-за неоптимального лечения. Негативные стереотипы и предвзятое отношение могут привести к дискриминации в отношении пожилых людей, оказывать значительное влияние на качество социальной и медицинской помощи, которую получают такие пациенты [7]. Это связано с тем, что больные КРР старшего возраста до сих пор недостаточно представлены в клинических исследованиях, а данные для пациентов старше 75 лет представляются особенно скудными, и поэтому распространение таких результатов на данную группу пациентов должно быть проведено с осторожностью [82]. Следует обратить внимание на трудности и потенциальные скрытые проблемы при ведении КРР пожилого и старческого возраста как с местнораспространенной, так и с прогрессирующей формой заболевания.

За последние несколько лет в лечении больных мКРР наблюдается значимый прогресс. По данным отечественных и зарубежных рекомендаций, на сегодняшний день существуют следующие опции в лечении больных с генерализованной стадией КРР [1, 13, 20, 37]:

- При отсутствии клинически значимых симптомов заболевания, у больных со статусом ECOG 0-1, при невозможности назначения в первой линии оксалиплатина или иринотекана, а также ослабленным пациентам (статус по

шкале ECOG >2 баллов) можно рассмотреть вопрос о проведении монотерапии фторпиримидинами.

- Большинству больных мКРР с выраженной симптоматикой заболевания, статусом по шкале ECOG 1-2 балла в первой линии терапии рекомендуется рассмотреть вопрос о применении комбинированных режимов химиотерапии, таких как FOLFOX, XELOX или XELIRI, FOLFIRI.
- С целью проведения оптимального лечения больных мКРР в настоящее время одобрено добавление таргетных препаратов к вышеперечисленным режимам химиотерапии, а именно бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб.
- Резекция печени – один из возможных методов лечения больных пожилого и старческого возраста с изолированными метастазами в печени, который позволяет добиться долгосрочного выживания или даже излечения пациентов. Ретроспективные данные из реестра LiverMetSurvey [66] позволяют предположить, что при тщательном обследовании и отборе больных КРР пожилого и старческого возраста, метастазэктомия очагов в печени столь же эффективна, как и у более молодых пациентов, хотя периоперационная смертность может быть несколько выше. В настоящее время все большее значение приобретает использование периоперационной химиотерапии при потенциально резектабельных метастазах в печени, хотя ни в одно из недавних исследований не были включены пациенты пожилого и старческого возраста [11].

Однако все вышеуказанные рекомендации являются общими для всех больных мКРР и не учитывают гериатрические особенности пациентов старшей возрастной группы. Согласно общим принципам проведения противоопухолевой терапии, решение о тактике лечения должно приниматься индивидуально для каждого пациента на основании следующих факторов: возраст, общее состояние по шкале ECOG, сопутствующую патологию, предшествующее лечение и психосоциальный статус пациента. В тех случаях, когда применение рекомендуемых доз сопряжено с повышенным риском развития осложнений, допускается исходная редукция доз препаратов. К подобным ситуациям относятся

неудовлетворительные показатели функции костного мозга, почек и печени, большой объем облучения плоских костей в анамнезе, общий статус по шкале ECOG 2–3 балла, а также старческий биологический возраст. Возрастные физиологические процессы такие как, снижение гломерулярной фильтрации, метаболической активности печени, изменение объема распределения являются факторами риска развития побочных эффектов противоопухолевой терапии у больных старшей возрастной группы. С возрастом происходит снижение резервов костного мозга, что становится причиной возникновения непредсказуемой миелотоксичности и увеличения частоты глубоких нейтропений на фоне стандартных режимов химиотерапии КРР [13].

Согласно инструкциям к противоопухолевым препаратам, которые рекомендованы для лечения больных мКРР, существуют следующие особенности их применения у больных пожилого и старческого возраста:

- Лейковорин (кальция фолинат) усиливает токсическое действие фторурацила, увеличивая риск возникновения токсических эффектов, особенно у пожилых и ослабленных пациентов.
- Иринотекан повышает риск развития ранней диареи у пациентов старше 65 лет. Для пациентов старше 70 лет при применении для терапии колоректального рака в режиме 1 раз в 3 недели рекомендованная начальная доза составляет 300 мг/м².
- Бевацизумаб повышает риск развития тромбоемболических осложнений у пациентов старше 65 лет, особенно в комбинации с цитостатиками. В данном случае целесообразно исключить ингибитор VEGF и перейти на другую стратегию лечения [20, 37, 78].
- При назначении фторурацила, оксалиплатина, цетуксимаба, панитумумаба следует учитывать индивидуальные особенности пациента, сопутствующую патологию и получаемую терапию.

К сожалению, в настоящее время не существует единых и стандартизированных методов отбора больных ЗНО пожилого и старческого возраста для проведения химиотерапии. Шкалы, которые используются для

комплексного гериатрического обследования, не адаптированы для онкологических больных, а шкала ECOG и индекс Карновского, применяемые в онкологической практике, не учитывают возрастные изменения. Поэтому необходима разработка адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных ЗНО пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения. В 2000 году Balducci L. et Extermann M. [24] предложили на основании комплексной гериатрической оценки разделять пациентов на 3 группы:

- I. Пожилые больные, без тяжелых сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов. Данной группе больных показана химиотерапия в стандартном режиме.
- II. Пожилые больные, частично нуждающиеся в посторонней помощи и имеющие два и более сопутствующих заболевания. Если ЗНО не сокращает продолжительности жизни больного или опухоль не чувствительна к медикаментозной терапии, рекомендуется рассмотреть вопрос о симптоматической терапии. Если ЗНО является основным заболеванием, влияющим на продолжительность жизни больного, то рекомендована химиотерапия с исходной редукцией доз препаратов или монотерапия.
- III. Больные старше 85 лет, которые нуждаются в постоянной посторонней помощи, отягощены 3 и более сопутствующими заболеваниями или имеющие хотя бы один гериатрический синдром. Этим больным показана только симптоматическая терапия.

Однако данный метод отбора пациентов несовершенен, комплексное гериатрическое обследование включает в себя множество разнообразных шкал для оценки функционального состояния, когнитивных функций, эмоционального состояния, нутритивного статуса. Не существует единого стандарта комплексного гериатрического обследования. Как упоминалось ранее шкалы не адаптированы для больных ЗНО, кроме того, комплексное гериатрическое обследование занимает длительное время и его проведение невозможно в рутинной онкологической практике.

Таким образом, при тщательном отборе больных, контроле токсичности и своевременном вмешательстве, больные КРР пожилого и старческого возраста могут получать системную противоопухолевую терапию в стандартных режимах или при необходимости с редукцией доз препаратов [72]. Однако вопрос о том каким методом следует оценивать пациентов пожилого и старческого возраста остается открытым.

1.4 Влияние возрастного снижения функциональных резервов организма на развитие осложнений

С возрастом происходит снижение таких гематологических показателей, как альбумин и гемоглобин. Данные нарушения способствуют увеличению токсичности некоторых цитостатиков, которые связываются с белками или эритроцитами, например таксаны, эпиподофиллотоксины, камптотецин, антрациклины и антрацендионы. Анемия может стать причиной снижения эффективности препаратов, транспорт которых осуществляется эритроцитами (антрациклины, камптотецин). Кроме того, анемия может привести к декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных старшей возрастной группы, и снижению толерантности к химиотерапии. Известно, что наличие анемии способствует развитию резистентности злокачественной опухоли к лекарственной и лучевой терапии и повышению агрессивности опухоли. Учитывая негативное влияние анемии на функциональный статус, эффективность и переносимость химиотерапии, коррекция уровня гемоглобина у пациентов преклонного возраста обязательна [12, 20, 37, 87].

Часто у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации, это приводит к увеличению токсичности противоопухолевых препаратов, которые преимущественно выводятся почками. К

ним относятся блеомицин, метотрексат, цисплатин, а также противоопухолевые агенты, метаболиты которых выводятся с мочой. Учитывая данные особенности до начала любой химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо определять клиренс креатинина и проводить коррекцию доз, цитостатиков с учетом скорости клубочковой фильтрации [12, 20, 37, 87].

Тяжелая миелотоксичность является одной из причин нарушения сроков лечения и редукции доз препаратов [79, 86, 87]. Причиной развития непредсказуемой миелотоксичности и увеличения частоты глубоких нейтропений и тромбоцитопений на фоне стандартных режимов противоопухолевой терапии (CMF, AC, FOLFIRI, FOLFOX, цисплатин в комбинации с этопозидом, паклитакселом, доцетакселом, гемцитабином или винорелбином, карбоплатин в комбинации с паклитакселом или доцетакселом) является возрастное снижение резервов костного мозга. Поэтому обосновано использование колониестимулирующих факторов у больных пожилого и старческого возраста с целью профилактики тяжелых нейтропений.

Связанные со старением факторы уязвимости, которые преобладают у больных ЗНО пожилого и старческого возраста, включая когнитивные нарушения, депрессию, саркопению, сердечно-легочные сопутствующие заболевания и анемию, оказывают влияние на скорость походки. Шесть различных физиологических систем способствуют передвижению: центральная нервная система, периферическая нервная система, система восприятия, мышцы, кости/суставы и производство/доставка энергии. Когда имеются выраженные комплиментарные дефициты или дисфункция одной системы, которые влияют на скорость ходьбы, они имеют прогностическое значение [8, 96].

Измерение скорости походки, как непрерывной переменной позволяет индивидуализировать оценки риска развития неблагоприятных исходов. По данным литературы существуют определенные вмешательства, которые следует проводить при определенных скоростях походки с целью профилактики синдрома падений и связанных с ним неблагоприятных исходов. Например, скорость походки $<1,0$ м/с (2,2 мили в час) означает повышенный риск падений,

следовательно, пациентам рекомендовано направление на физиотерапию.

В журнале Blood 2019 опубликовано исследование, в котором Liu и его соавторы продемонстрировали, что одним из ценных прогностических факторов неблагоприятных исходов у больных гематологическими злокачественными новообразованиями старшей возрастной группы является скорость походки, независимо от возраста, состояния работоспособности, сопутствующих заболеваний, агрессивности злокачественных новообразований и типа лечения. В исследование было включено 448 больных гематологическими ЗНО в возрасте 75 лет и старше. Во время первичного осмотра всем пациентам было проведено гериатрическое обследование, включая тестирование скорости походки и силы сжатия, оценку когнитивных функций и определение степени старческой астении. Авторы показали, что скорость походки является прогностическим фактором незапланированных госпитализаций, частоты вызова неотложной помощи и выживаемости, причем каждое снижение скорости походки на 0,1 м/с увеличивает смертность на 20% [96].

Несмотря на то, что комплексная гериатрическая оценка остается трудно выполнимой в рамках большинства клиник, измерение скорости походки является одновременно и эффективным, и ценным клиническим показателем для всех пожилых пациентов при оценке соотношения рисков [96].

Учитывая тесную взаимосвязь гериатрических синдромов друг с другом, рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию всех выявленных нарушений при гериатрическом обследовании, с целью улучшения функционального состояния и результатов лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

1.5 Методы специализированного гериатрического обследования пожилых больных

Классические онкологические методы оценки функционального статуса, такие как Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) или индекс Карновского, недостаточно отражают функциональные нарушения у больных пожилого и старческого возраста [33]. В отличие от стандартного обследования состояния здоровья пациентов старшей возрастной группы, комплексная гериатрическая оценка включает в себя всеобъемлющую и междисциплинарную оценку состояния физического, психического здоровья, социальных отношений и удовлетворенности качеством жизни. В процессе КГО оцениваются основные психические, соматические и социальные синдромы. Основные гериатрические синдромы представлены на рисунке 1.

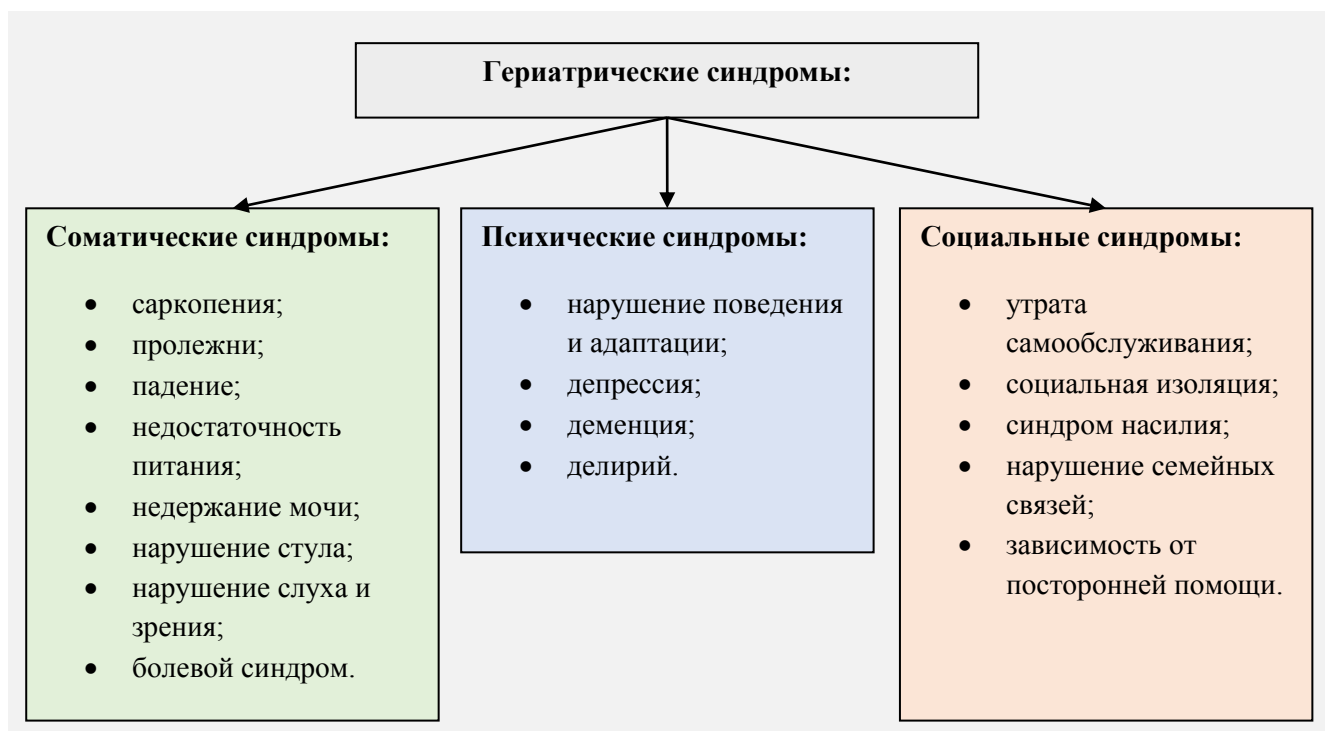


Рисунок 1 – Основные гериатрические синдромы.

В 2014 году Международное общество Гериатрической онкологии (SIOG) организовало экспертную группу для разработки клинических рекомендаций по лечению больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста [42].

Экспертами SIOG был выполнен обзор литературы в период с 2010 по 2013 гг., по результатам которого были сформулированы следующие положения:

- необходимо проведение комплексной гериатрической оценки у больных старше 65 лет;
- комплексная гериатрическая оценка способна предсказать осложнения, связанные с лечением онкологических заболеваний;
- результаты КГО тесно связаны с общей выживаемостью (ОВ);
- результаты КГО влияют на выбор тактики лечения онкологических заболеваний;
- описаны методы и инструменты КГО, а также способы реализации КГО в рутинной клинической онкологической практике.

Комплексное гериатрическое обследование может быть актуально в онкологической практике по следующим причинам:

- диагностика нарушений, не выявленных при рутинном физическом осмотре и сборе анамнеза;
- прогнозирование тяжелой токсичности, связанной с лечением;
- прогнозирование общей выживаемости при различных видах опухолей и методах лечения;
- выбор оптимальной интенсивности лечения.

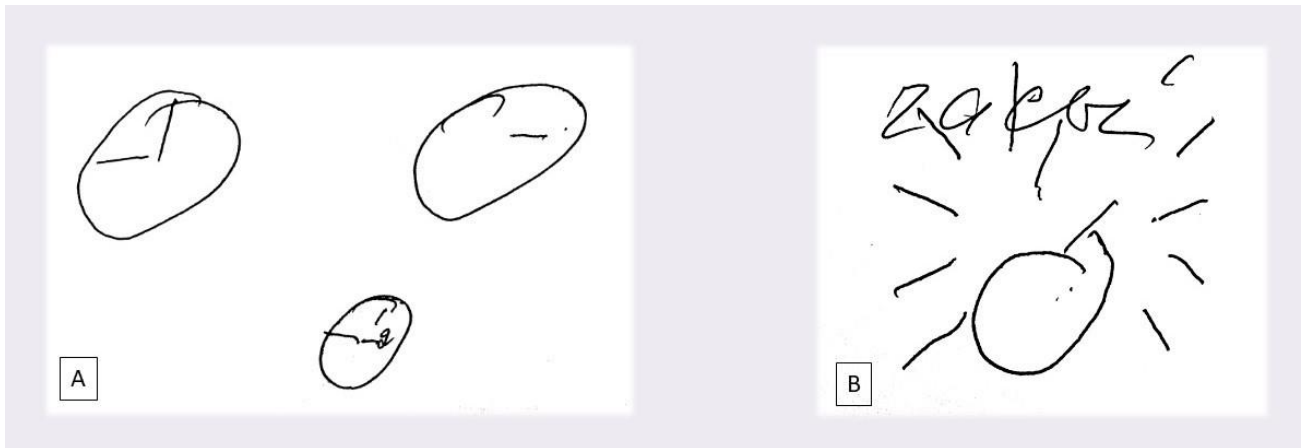
Экспертная группа рекомендовала провести оценку следующих компонентов комплексной гериатрической оценки:

- функциональный статус;
- сопутствующая патология;
- когнитивная функция;
- состояние психического здоровья;

- социальный статус;
- нутритивный статус;
- наличие гериатрических синдромов.

Комплексное гериатрическое обследование онкологических больных пожилого и старческого возраста способно предсказать развитие многих осложнений специализированного лечения, в том числе послеоперационные осложнения или токсичность системной противоопухолевой терапии. Опубликованные ранее исследования, посвященные прогнозированию токсичности химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста, были ретроспективными и включали ограниченное количество больных, что не дает в полной мере оценить клинически значимые изменения. Существует множество комбинаций для проведения комплексного гериатрического обследования, но в настоящее время нет одобренной стандартной модели для внедрения в рутинную онкологическую практику. Инструментами для гериатрического обследования могут быть [8, 17, 37, 78, 87]:

- Гериатрическая шкала кумулятивности расстройств (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, сокр. CIRS-G);
- Опросник «Активность повседневной жизни» (ADL);
- Определение индекса Кетле (нутритивный статус);
- Краткая шкала оценки питания MNA;
- Краткий опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения
- Краткая шкала психического статуса MMSE;
- Тест «Рисование часов» (рисунок 2);
- Гериатрическая шкала оценки депрессии (Geriatrics Depression Scale, сокр. GDS) и др.



А – пациент Г. 79 лет; В – пациентка З. 78 лет.

Рисунок 2 – Тест «Рисование часов».

Так, например, в исследовании С. Kenis et al. [81] были выявлены наиболее частые гериатрические проблемы у онкологических больных: астения (36,6%), нутритивная недостаточность (37,6%) и функциональные нарушения (40,1%). Сравнение различных исследований затруднено из-за использования разных популяций, регионов и инструментов.

Эксперты SIOG также представили данные комплексного гериатрического обследования, в ходе которого были выявлены основные факторы неблагоприятного прогноза, ассоциированные с возрастом. Существует очевидное доказательство того, что некоторые гериатрические синдромы могут влиять на ОВ больных ЗНО старшей возрастной группы. Более низкая общая выживаемость у онкологических пациентов пожилого и старческого возраста с выявленными гериатрическими синдромами, потенциально может быть объяснена несколькими причинами, например, повышенный риск смерти в результате других сопутствующих заболеваний, повышенный риск смерти в связи с прогрессированием заболевания из-за назначения неполноценного лечения или смерть в результате развития нежелательных явлений тяжелой степени. Несколько существующих прогностических моделей для определения общей выживаемости в гериатрической популяции, по-прежнему не адаптированы для онкологических пациентов [91].

1.6 Риски развития осложнений различных методов лечения у онкологических больных с выявленными гериатрическими синдромами

Комплексное гериатрическое обследование в области онкологии в основном направлено на диагностику синдромов, влияющих на переносимость специализированного лечения и прогноз общей выживаемости. На данный момент описано около 65 гериатрических синдромов, основными из которых принято считать: нарушение когнитивных функций; недостаточность питания; саркопения; снижение слуха и зрения; хронический болевой синдром; синдром старческой астении, остеопороз; чувство одиночества, утрата смысла жизни [8].

1.6.1 Синдром старческой астении

Старческая астения является физиологическим синдромом, который клинически характеризуется снижением резервов организма и устойчивости к стрессу, что является результатом кумулятивного снижения по нескольким физиологическим системам во время старения. В России термин старческая астения был введен К.И. Прощаевым и А.Н. Ильницким. По классификации МКБ-10 синдром старческой астении классифицируется как R54 [97].

Синдром старческой астении может сделать рутинную помощь менее эффективной, более опасной и дорогостоящей, если заранее не выявлены факторы риска и не назначена профилактика. Тем не менее, нет единого мнения о наилучшем способе выявления предрасположенности к развитию старческой астении [5].

До недавнего времени как гериатры, так и онкологи разрабатывали методики оценки, преимущественно предназначенные для отдельных групп пациентов. Обзор стандартной клинической оценки больных ЗНО пожилого и

старческого возраста в 2005 году выявил многие недостатки различных методологий. Комплексная гериатрическая оценка становится все более приемлемой методикой обследования, и, использование данной методики позволяет выявить семь маркеров старческой астении (питание, подвижность, сила, энергия, физическая активность, настроение и сознание). Снижение питания, мобильности и физической активности наиболее часто встречаются среди больных ЗНО пожилого и старческого возраста, получающих системное противоопухолевое лечение. Кроме того, около 42% онкологических больных старшей возрастной группы имеют риски потенциальной уязвимости, которые не обнаруживаются с помощью традиционно используемой шкалы инструментальной активности повседневной деятельности (IADL) и шкалы активности повседневной жизни (ADL) [5, 30, 44, 92]. Хотя мобильность и физическая активность являются хорошо известными прогностическими факторами заболеваемости и смертности, в исследованиях, касающихся старческой астении, добавление оценки нутритивного статуса особенно важно у больных ЗНО пожилого и старческого возраста. Однако в существующей на сегодняшний день литературе по онкологии и геронтологии отсутствует информация о роли сенсорной депривации из-за нарушения зрения и слуха, когнитивных нарушений, недержания мочи и кала, а также нарушения походки и падений при проведении противоопухолевой терапии [92].

Синдром старческой астении также является независимым фактором риска неблагоприятных исходов после оперативного лечения (например, длительные госпитализации, повышенная подверженность дезактивации и более быстрое снижение функциональных возможностей) и связана с повышенным использованием услуг здравоохранения и соответствующими затратами. Согласно определению Fried et al. [44] по результатам гериатрической оценки пациентов пожилого и старческого возраста можно разделить на 3 группы:

1. пациенты, не имеющие признаков старческой астении, у которых по результатам обследования не выявлено ни одного критерия (потеря веса, истощение, слабость, медлительность и низкая физическая активность);

2. пациенты с признаками старческой преастении. Выявлено 1-2 критерия;
3. пациенты, с синдромом старческой астении, имеют 3 и более критериев.

Richard Ofori-Asenso и Ken L. Chin [49] провели систематический обзор и метаанализ, чтобы оценить частоту возникновения астении и преастении среди пожилых людей. Старческая астения могла быть определена любым методом, но исследования должны были дать точные критерии определения. Результаты исследования показали:

1. распространенность астении и преастении составили приблизительно 43 и 151 новых случаев на 1 000 человек в год соответственно (95% ДИ, 37,3-50,4);
2. астения и преастения чаще встречались у женщин, чем у мужчин (астения: 44,8 [95% ДИ, 36,7-61,3] против 24,3 [95% ДИ, 19,6-30,1] случаев на 1 000 человек в год; преастения: 173,2 [ДИ 95%, 87,9-341,2] против 129,0 [ДИ 95%, 73,8-225,0] случаев на 1 000 человек в год);
3. распространенность астении и преастении варьировалась в зависимости от используемого метода определения астении и уровня финансовой обеспеченности граждан в стране.

Результаты этого исследования показывают, что пожилые люди склонны к развитию астении. Повышение внимание к факторам риска развития астении в этой подгруппе населения, имеет жизненно важное значение в разработке мероприятий по предотвращению астении и минимизации ее последствий.

Ясно, что в обязательном порядке пожилым пациентам необходимо проводить скрининг астении, которая коррелирует с результатами комплексного гериатрического обследования.

Не остается сомнений в том, что наличие синдрома старческой астении у онкологических больных пожилого и старческого возраста чревато высокими рисками развития осложнений. Онкологи и гериатры используют разные определения старческой астении, могут измерять функциональное состояние различными способами, а также могут сталкиваться с разными пациентами. У некоторых пациентов старческая астения может быть обратимой, и онколог должен работать над выявлением таких факторов, как дефицит питательных

веществ, гипомобильность, недержание мочи и когнитивные нарушения: как до, так и во время проведения противоопухолевой терапии. Пациентам, до назначения лечения, требуется комплексная оценка с использованием проверенных инструментов, и слова «старческая астения» не должны быть причиной исключения людей из потенциально жизненно важной терапии. Рак может сделать больного астеничным, а лечение может, наоборот, уменьшить астению.

1.6.2 Саркопения

Саркопения описывается как прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, включающее ускоренную потерю мышечной массы и функции. Данная патология связана с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая снижение функционирования, падения, переломы, потерю независимости и смертность. Таким образом, целесообразно проводить диагностику и лечение саркопении у больных ЗНО пожилого и старческого возраста [14].

Для диагностики саркопении рекомендованы следующие методы:

- оценка мышечной массы (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия [DXA] [32] или биоэлектрический импедансный анализ [BIA] [50]);
- оценка мышечной силы (динамометрия захвата руки);
- оценка физической работоспособности (тест скорости походки).

Саркопения может быть эффективно предотвращена и вылечена путем назначения соответствующих физических упражнений и питания (особенно обеспечения адекватного диетического потребления белка). В настоящее время нет одобренных фармакотерапий для саркопении, хотя некоторые из них находятся в клинических испытаниях [35].

1.6.3 Остеопороз

Остеопороз – это системное заболевание, которое сопровождается снижением плотности и прочности костей, что приводит к высокому риску переломов даже при минимальной травме [34, 62].

Остеопороз является наиболее распространенным заболеванием костей у людей пожилого и старческого возраста [31, 34, 62]. Частота выявления остеопороза у больных ЗНО составляет примерно 30% у больных раком молочной железы, 18% у больных раком предстательной железы, 9% случаев при аллогенной трансплантации костного мозга. Явления остеопении и остеопороза диагностируются у 73% мужчин старше 70 лет на фоне антиандрогенной терапии, в 50,6 % при раке яичка, до 58% при аллогенной трансплантации костного мозга [15, 27, 53].

Пациенты, прошедшие радикальный курс лечения (хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия), входят в группу повышенного риска развития остеопороза и последующих переломов, связанных с перенесенным онкологическим заболеванием и его лечением. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и остеопороз являются хорошо известными осложнениями некоторых видов лечения ЗНО, таких как гормональная терапия, химиотерапия и лучевая терапия [27, 53, 67].

Старение организма сопровождается гормональными изменениями, которые способствуют патогенезу ряда заболеваний. Эндокринная терапия, применяемая для лечения больных раком молочной железы, предстательной железы, тела матки и возрастное снижение уровня андрогена и эстрогена в сыворотке способствуют развитию ряда заболеваний, связанных со старением и качеством жизни, таких как остеопороз, саркопения и деменция [76].

Поскольку у мужчин вероятность развития остеопороза меньше, чем у женщин, остеопороз у мужчин остается недостаточно изученным. Тем не менее,

мужчины в возрасте старше 60 лет имеют явно сниженную минеральную плотность костей и повышенный риск переломов [89].

Лучевая терапия может привести к остеопорозу по прямому и непрямому механизму [43, 54, 59, 68, 73-75]. Облучение брюшной полости при адьювантном лечении пациентов с оперированным раком желудка, может привести к снижению минеральной плотности костей и остеопорозу. Это косвенный эффект, который возникает в результате мальабсорбции кальция и витамина D и других микроэлементов, связанных с метаболизмом костной ткани, из-за радиационно-индуцированной поздней токсичности в оставшихся тканях желудка, тонкой кишки и поджелудочной железы [80, 83, 95]. Помимо косвенного воздействия облучения брюшной полости на костную ткань, существует также прямая токсичность для костей, так как кости позвоночника подвергаются облучению в процессе адьювантной радиотерапии брюшной полости.

Радиационно-индуцированное снижение МПК, остеопороз и переломы чаще наблюдаются у пациентов, которым выполняли облучение малого таза. Известно, что частота возникновения переломов после лучевой терапии на область малого таза колеблется от 8,2 до 45,2% при раке шейки матки, от 9% до 11,2% при раке прямой кишки и 6,8% при раке предстательной железы [43, 54, 59, 68, 73-75].

Распространенность остеопороза также очень высока у пациентов, которым была выполнена полная или субтотальная резекция желудка по поводу рака желудка, либо язвенной болезни. Гастрэктомия оказывает влияние на нормальную физиологию желудочно-кишечного тракта, ухудшается усвоение витамина D и кальция, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу, что, в свою очередь, ведет к остеомалации и остеопорозу [65].

Профилактику остеопороза можно осуществлять посредством адекватного скрининга, коррекции образа жизни, специальной гимнастики и назначения соответствующей терапии. На сегодняшний день, наиболее информативным методом, применяемым для диагностики данного заболевания, является рентгеновская денситометрия, которую необходимо проводить каждые 1-2 года

[26, 69]. Необходимо назначать остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты и/или деносумаб) в комбинации с кальцием и витамином D для предотвращения остеопороза и снижения частоты переломов [39, 69].

Поддержание нормального состояния костной ткани стало неотъемлемой частью комплексного лечения больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста. Пациенты старшей возрастной группы должны быть осведомлены о влиянии противоопухолевой терапии на состояние костной ткани и соблюдать профилактические рекомендации.

1.6.4 Полипрагмазия

Полипрагмазия чаще всего определяется как регулярное использование пяти или более лекарственных препаратов, но также может быть определена, как использование лекарств, без назначения врача. Полипрагмазия сама по себе неплохая вещь. Было задокументировано, что пожилые пациенты подвергаются недостаточному лечению во многих случаях, например, мерцательная аритмия и гипертония. С другой стороны, применение большого количества лекарственных средств, увеличивает риск взаимодействий и побочных реакций препаратов [64].

Диагноз ЗНО часто требует критического пересмотра списка лекарств пациента. Например, онкологическое заболевание может привести к изменениям в ожидаемой продолжительности жизни, что приведет к тому, что некоторые профилактические препараты станут ненужными, а использование цитостатиков или других противоопухолевых препаратов увеличивает риск взаимодействия лекарств [25].

Распространенность полипрагмазии увеличивается с возрастом, потому что, во-первых, растет распространенность сопутствующей патологии и, во-вторых, пожилыми людьми широко используется лекарства и продукты альтернативной медицины [77].

- Онкологические пациенты в возрасте 70 лет и старше принимают в среднем 11 не связанных с основным заболеванием препаратов.
- Риск лекарственного взаимодействия увеличивается в геометрической прогрессии для пациентов, принимающих более пяти лекарственных средств в сутки.
- Для пациентов, принимающих восемь препаратов каждый день, риск лекарственного взаимодействия вероятен практически в 100% случаев.
- Полипрагмазия является основной причиной ятрогенной заболеваемости и смертности. Взаимодействие между неонкологическими препаратами связано с повышением риска осложнений при проведении химиотерапии на 80% [52].

Несколько исследований среди больных пожилого и старческого возраста, с онкологическим заболеванием и без него, показали, что полипрагмазия лучше контролируется, когда фармаколог является частью мультидисциплинарной команды [25].

Чтобы верно оценивать, как риски, так и преимущества полипрагмазии, полезно иметь гериатра в составе мультидисциплинарной команды. Это практикуется в некоторых странах, таких как Франция, где постоянное сотрудничество гериатров и онкологов обеспечивает самое безопасное и наиболее эффективное лечение онкологических пациентов пожилого и старческого возраста.

1.6.5 Осложнения специализированного лечения у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от наличия гериатрических синдромов

Наличие гериатрических синдромов может привести к развитию нежелательных осложнений при планировании оперативного лечения, химиотерапии и лучевой терапии [3, 9, 10]. Осложнения у больных пожилого и старческого возраста при специализированном лечении представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Осложнения у больных пожилого и старческого возраста при специализированном лечении



1.7 Методы коррекции гериатрических синдромов

Оценка гериатрического статуса и последующая коррекция гериатрических синдромов ориентированы на долговременную перспективу улучшения физического состояния и повышения качества жизни пожилого человека. Вспомогательные мероприятия, такие как медико-социальная реабилитация могут улучшить функциональный статус пациента [94].

Основная цель комплексного гериатрического обследования заключается в проведении всеобъемлющей оценки состояния здоровья, которая будет служить ориентиром для целевых гериатрических вмешательств и соответствующего выбора лечения онкологических заболеваний. Методы коррекции гериатрических синдромов представлены в таблице 3 [38, 93, 94].

Таблица 3 – Методы коррекции некоторых гериатрических синдромов

| Гериатрический синдром | До лечения | В процессе лечения |
|---|---|---|
| Синдром мальнутриции | Коррекция питания | Ранний п/о период – адекватное парентеральное питание с 1 суток |
| | Коррекция питания + нутритивная поддержка (пищевые волокна, витамин D, полиненасыщенные жирные кислоты) | При восстановлении функции ЖКТ оптимальное питание + нутритивная поддержка |
| | | Назначение нутритивной поддержки с целью уменьшения побочных эффектов химиопрепаратов (при колитах, энтеритах и т.д.) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Синдром гипомобильности • Синдром падения • Нарушение общей двигательной активности | Физическая активность, использование компенсирующих средств, создание терапевтической среды | Ранний двигательный режим, ЛФК, использование компенсирующих средств, создание терапевтической среды |

Продолжение таблицы 3

| Гериатрический синдром | До лечения | В процессе лечения |
|---|--|--|
| Саркопения | Коррекция питания + нутритивная поддержка (пищевые волокна, витамин D, полиненасыщенные жирные кислоты) + физическая активность | Ранний двигательный режим, ЛФК, использование компенсирующих средств |
| Когнитивные нарушения | Осмотр невролога (медикаментозная коррекция) | Медикаментозная коррекция |
| | Когнитивная гимнастика | Когнитивная гимнастика |
| <ul style="list-style-type: none"> • Утрата смысла жизни • Одиночество • Депрессия | Медикаментозная коррекция, психотерапевтические методы | Медикаментозная коррекция, психотерапевтические методы |

1.8 Роль мультидисциплинарной команды в лечении пожилого онкологического больного

Сложная ситуация подразумевает командный подход, а в случае пациентов пожилого и старческого возраста, сфера деятельности междисциплинарной команды охватывает области, не касающиеся только онкологического заболевания, и иногда даже распространяется за пределы медицинских вопросов [57].

Поскольку наличие сопутствующей патологии является характерным для пожилого и старческого возраста, в команду должны входить специалисты, имеющие опыт работы в лечении других заболеваний, кроме онкологических.

Вмешательство профильных специалистов, таких как фармацевты, социальные работники и диетологи также необходимо и должно быть доступным, безопасным и эффективным. Наконец, что не менее важно, роль медсестры имеет решающее значение в ведении онкологических больных пожилого и старческого возраста.

Старение включает постепенное снижение функционального резерва множества органов и увеличение распространенности сопутствующих заболеваний. Это приводит к уменьшению ожидаемой продолжительности жизни и стрессоустойчивости, что увеличивает риск инвалидности и функциональной зависимости. В то же время, когнитивные и социально-экономические ограничения могут уменьшить способность пожилого человека компенсировать свои функциональные потери [46].

Депрессия, недоедание и полипрагмазия могут еще больше усилить уязвимость пожилых людей.

Основные задачи лечения ЗНО у людей старшего возраста включают продление активной жизни, общей выживаемости, поддержания качества жизни и управление нежелательными симптомами [8].

Преимущества комплексной гериатрической оценки включают распознавание состояний, которые могут мешать лечению онкологических заболеваний, таких как когнитивные расстройства, депрессия (особенно субклиническая депрессия), мальнутриция, полипрагмазия, отсутствие адекватного попечителя. Некоторые из этих условий могут быть обратимыми, а другие могут быть компенсированы надлежащими мероприятиями. Например, пациенту с нарушениями памяти до начала и в процессе химиотерапии может потребоваться назначение лица, осуществляющего уход; пациенту, который не может использовать транспорт самостоятельно, может понадобиться предоставление водителя.

Использование КГО предполагает работу многопрофильной команды. Считается, что первоначальную оценку пациента, включая функциональную, лучше всего проводить медицинской сестре, социальный работник необходим для оценки условий жизни и предоставления ухаживающего персонала, фармаколог

осуществляет оценку полипрагмазии, а диетолог необходим для оценки статуса питания и риска нутритивной недостаточности. В идеале команда должна также иметь доступ к консультациям других специалистов, включая кардиологов, неврологов, эндокринологов и нефрологов, физиотерапевтов. Также необходима возможность обращения к священнослужителю соответствующей веры.

Роль команды в оценке и коррекции гериатрического статуса не ограничивается оценкой функционального возраста. Она должна также включать в себя контроль над нежелательными явлениями, которые могут поставить под угрозу лечение онкологического заболевания, и может привести к функциональной зависимости.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого стало повышение эффективности первой линии системной противоопухолевой терапии больных мКРР пожилого и старческого возраста путем оценки и коррекции гериатрического статуса. По данным мировой литературы лечение больных ЗНО пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой нашего времени, в связи с тем, что растет доля пожилых людей в общей структуре населения. Проведенные ранее исследования показывают, что пациенты старшей возрастной группы часто получают недостаточное лечение в связи с дискриминацией по возрасту и существующими стереотипами о физическом и психическом состоянии больных ЗНО пожилого и старческого возраста. Однако важно осознать, что процесс старения в каждом человеке протекает индивидуально и пожилые люди значительно отличаются по своему физическому, психическому и социальному статусу. Проведение специализированного противоопухолевого лечения может ухудшить течение или ускорить развитие ранее компенсированных сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, которые характерны для людей старшей возрастной группы, что в свою очередь способствует повышению токсичности системного лечения, нарушению запланированного режима лечения и соответственно ухудшению результатов лечения. Существующие методы оценки онкологических больных – шкала ECOG и индекс Карновского не позволяют полноценно оценить

состояние здоровья пациентов пожилого и старческого возраста и оценить гериатрический их статус. В тоже время отсутствует стандартизированный подход к проведению комплексного гериатрического обследования. Поэтому необходимо разработать адаптированный способ оценки функционального состояния больных ЗНО пожилого и старческого возраста для выбора тактики системного противоопухолевого лечения, который позволит выявить гериатрические синдромы и прогнозировать риски возникновения нежелательных явлений. На сегодняшний день нет данных о том, какие основные гериатрические синдромы характерны для больных с различными злокачественными новообразованиями. Кроме того, нет исследований, посвященных оценке влияния коррекции гериатрический синдромов на эффективность и переносимость лечения больных мКРР в пожилом и старческом возрасте. Лечение больных ЗНО пожилого и старческого возраста является сложным и охватывает области, касающиеся не только онкологического заболевания, но и других нарушений, ассоциированных с возрастом, что требует междисциплинарного подхода.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (на базе отделения краткосрочной химиотерапии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (выписка №9/170 от 29.10.2018, протокол заседания №13). Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

2.1 Характеристика больных

В научно-квалификационное исследование были включены сведения о 180 больных мКРР T1-4N1-2M1 (IV стадия), которые получали системную химиотерапию первой линии на основе схемы FOLFOX-6 в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2015 по 2020 гг. В группу «FOLFOX-6±Bev+КГС» включено 62 больных метастатическим КРР (2018 по 2020 гг.): 41 пациент пожилого и старческого возраста (средний возраст 67,6, колебания от 60 до 81 лет), из них только 5 старческого возраста (12,1%); 21 пациент среднего возраста (53,8 [45;59] лет). В группу «FOLFOX-6±Bev без КГС» (исторический контроль) в соотношении 1:2 включено 118 однотипно пролеченных больных мКРР (2015 по 2019 гг.): 63 пациента пожилого и старческого возраста (67,5 [60;76] лет), из них только 2 старческого возраста (3,2%); 55 пациентов среднего возраста (52,8 [45;59] лет).

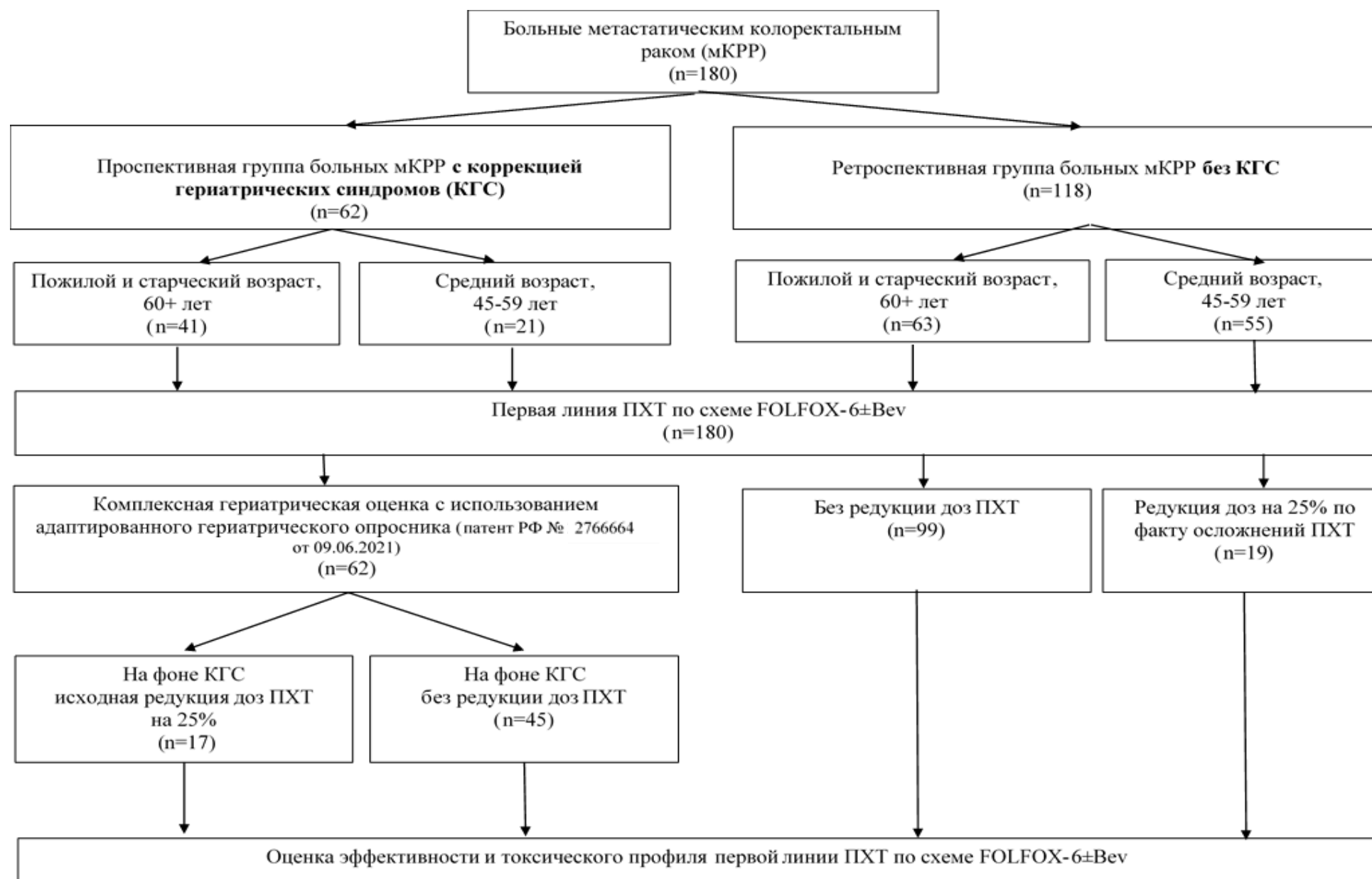


Рисунок 3 – Дизайн исследования.

Основные критерии включения в исследование:

- Возраст от 45 лет;
- Наличие морфологической верификации злокачественной эпителиальной опухоли ободочной кишки, ректосигмоидного соединения, прямой кишки;
- Стадия заболевания IV (учитывая период наблюдения с 2015 по 2020 гг., использована 7-я версия классификации TNM для исключения расхождения стадирования процесса ввиду наличия изменений в 8-ой редакции классификации от 2017 года);
- Отсутствие в анамнезе предшествующего специализированного лечения по поводу злокачественной эпителиальной опухоли ободочной кишки, ректосигмоидного соединения, прямой кишки;
- Общий статус по шкале ECOG 0-3 балла;
- Адекватная функция печени, почек и костного мозга;
- Отсутствие тяжелых неконтролируемых сопутствующих заболеваний и острых заболеваний (в т.ч. инфекционных).

В обеих группах больные были сопоставимы по основным характеристикам: полу, возрасту, локализации первичной опухоли, локализации отдаленных метастазов, гистологическому типу опухоли, молекулярно-генетическим особенностям, проведенному системному лечению и коморбидности (таблицы 4-6).

В группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) количество женщин и мужчин составило 58,1% и 41,9% соответственно. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=118) количество мужчин составило 45,8%, женщин – 54,2%.

Среди 62 больных в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» локализация опухоли в правом фланге была у 17 (27,4%) больных; в левом фланге – у 45 (72,6%); олигометастазы в печени выявлены у 26 (41,9%) больных; олигометастазы в легких – у 4 (6,5%) больных; комбинированные метастазы – у 32 (51,6%) больных. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» в правом фланге опухоль была локализована у 31 (26,3%) больных; в левом фланге – у 87 (73,7%);

олигометастазы в печени выявлены у 46 (39,0%) больных; олигометастазы в легких – у 7 (5,9%) больных; комбинированные метастазы – у 58 (49,2%) больных.

В группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» были определены следующие гистологические типы опухолей: аденокарцинома G1 – у 38 (61,2%) больных; аденокарцинома G2 – у 12 (19,4%) больных; аденокарцинома G3 – у 7 (11,3%) больных; перстневидноклеточная аденокарцинома – у 5 (8,1%) больных. Мутация в гене KRAS была выявлена у 31 (50%) больного; NRAS – у 3 (4,8%) больных; BRAF – у 2 (3,2%) больных. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» аденокарцинома G1 была выявлена у 29 (24,6%) больных; аденокарцинома G2 – у 79 (66,9%) больных; аденокарцинома G3 – у 9 (7,6%) больных; перстневидноклеточная аденокарцинома – у 1 (0,9%) больных. Мутация в гене KRAS выявлена у 59 (50%) больных; NRAS – у 8 (6,8%) больных; BRAF – у 3 (2,5%) больных (таблица 4).

Таблица 4 – Общая характеристика больных мКРР на фоне первой линии системной терапии

| Фактор | «FOLFOX-6±Bev+КГС» n=62 | «FOLFOX-6±Bev без КГС» n=118 |
|-------------------------------|------------------------------------|---|
| Пол | | |
| Мужской | 26 (41,9%) | 54 (45,8%) |
| Женский | 36 (58,1%) | 64 (54,2%) |
| Возраст | | |
| >60 | 67,6 [60;81] | 67,5 [60;76] |
| <60 | 53,8 [45;59] | 52,8 [45;59] |
| Локализация опухоли | | |
| Правый фланг | 17 (27,4%) | 31 (26,3%) |
| Левый фланг | 45 (72,6%) | 87 (73,7%) |
| Локализация метастазов | | |
| Олигометастазы в печени | 26 (41,9%) | 46 (39,0%) |
| Олигометастазы в легких | 4 (6,5%) | 7 (5,9%) |

Продолжение таблицы 4

| Фактор | «FOLFOX-6±Bev+KГС» n=62 | «FOLFOX-6±Bev без KГС» n=118 |
|--|------------------------------------|---|
| Локализация метастазов | | |
| Комбинированные метастазы | 32 (51,6%) | 58 (49,2%) |
| Гистологический тип опухоли | | |
| Аденокарцинома G1 | 38 (61,2%) | 29 (24,6%) |
| G2 | 12 (19,4%) | 79 (66,9%) |
| G3 | 7 (11,3%) | 9 (7,6%) |
| Перстневидноклеточная | 5 (8,1%) | 1 (0,9%) |
| Молекулярно-генетическое исследование | | |
| KRAS | 31 (50%) | 59 (50%) |
| NRAS | 3 (4,8%) | 8 (6,8%) |
| BRAF | 2 (3,2%) | 3 (2,5%) |

В рамках исследования больным проводилась первая линия химиотерапии. В группе «FOLFOX-6±Bev+KГС» по схеме FOLFOX-6 лечение проведено 51 (82,3%) больному; FOLFOX-6+Bev – 11 (17,7%) больным. Общее количество циклов составило 477, на одного больного приходилось 7,7 (3;16) циклов. Редукция доз в данной группе выполнена 17 (27,4%) больным с учетом гериатрического статуса. В группе «FOLFOX-6±Bev без KГС» химиотерапию по схеме FOLFOX-6 провели 92 (78%) больным; FOLFOX-6+Bev – 26 (22%) больным. Общее количество циклов составило 825, на одного больного приходилось 6,9 (1;12) циклов. Редукция доз в данной группе выполнена 19 (16,1%) больным в связи с непереносимой токсичностью (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика системного лечения в первой линии у больных мКРР

| Системное лечение | «FOLFOX-6±Bev+КГС» | «FOLFOX-6±Bev без КГС» |
|-------------------------|--------------------|------------------------|
| | n=62 | n=118 |
| Редукция дозы | 17 (27,4%) | 19 (16,1%) |
| FOLFOX-6 | 51 (82,3%) | 92 (78%) |
| FOLFOX-6+бевацизумаб | 11 (17,7%) | 26 (22%) |
| Общее количество циклов | 477 | 825 |

При оценке коморбидного статуса в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – у 29 (46,8%) больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 15 (24,2%) больных, анемия (как симптом ЗНО) – у 30 (48,4%) больных, язвенная болезнь – у 18 (29%) больных, сахарный диабет – у 12 (19,4%) больных; реже встречались: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 1 (1,6%) больного; остеоартроз – у 4 (6,5%) больных; ревматоидный артрит – у 2 (3,2%) больных; бронхиальная астма – у 4 (6,5%) больных; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 5 (8,1%) больных. Суммарно менее 3 сопутствующих заболеваний было выявлено у 48 (77,4%) больных, 3 и более сопутствующих заболеваний – у 14 (22,6%). В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – у 65 (55,1%) больных, ИБС – у 41 (34,7%) больных, анемия (как симптом ЗНО) – у 64 (54,2%) больных, язвенная болезнь – у 30 (25,4%) больных, сахарный диабет – у 42 (35,5%) больных, ХСН – у 13 (11,0%) больного, остеоартроз – у 18 (15,2%) больных; реже встречались: ревматоидный артрит – у 1 (0,84%) больного; бронхиальная астма – у 2 (1,7%) больных; ХОБЛ – у 10 (8,4%) больных. Суммарно менее 3 сопутствующих заболеваний было выявлено у 38 (32,2%) больных, 3 и более сопутствующих заболеваний – у 80 (67,8%) больных.

Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» составил 26,6 кг/м²; в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС», 25,8 кг/м².

В исследование были включены больные со статусом по шкале ECOG (1-3 балла). Всего в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» статус состояния по шкале ECOG-1 соответствовал 55 (88,7%) больным, ECOG-2 – 6 (9,7%) больным, ECOG-3 – 1 (1,6%) больному. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» статусу по шкале ECOG-1 соответствовали 101 (85,6%) больной, ECOG-2 – 15 (12,7%) больных, ECOG-3 – 2 (1,7%) больных (таблица 6).

Таблица 6 – Коморбидный статус больных мКРР на фоне первой линии системной терапии

| Коморбидность | «FOLFOX-6±Bev+КГС» n=62 | «FOLFOX-6±Bev без КГС» n=118 |
|---------------------------------|--|---|
| Артериальная гипертензия | 29 (46,8%) | 65 (55,1%) |
| ИБС | 15 (24,2%) | 41 (34,7%) |
| ХСН | 1 (1,6%) | 13 (11,0%) |
| Сахарный диабет | 12 (19,4%) | 42 (35,5%) |
| Остеоартроз | 4 (6,5%) | 18 (15,2%) |
| Ревматоидный артрит | 2 (3,2%) | 1 (0,84%) |
| Бронхиальная астма | 4 (6,5%) | 2 (1,7%) |
| ХОБЛ | 5 (8,1%) | 10 (8,4%) |
| Анемия (как симптом ЗНО) | 30 (48,4%) | 64 (54,2%) |
| Язвенная болезнь | 18 (29%) | 30 (25,4%) |
| ≥3 сопутствующих заболеваний | 14 (22,6%) | 38 (32,2%) |
| <3 сопутствующих заболеваний | 48 (77,4%) | 80 (67,8%) |
| ECOG | 1 – 55 (88,7%) 2 – 6 (9,7%) 3 – 1 (1,6%) | 1 – 101 (85,6%) 2 – 15 (12,7%) 3 – 2 (1,7%) |
| ИМТ (среднее значение) | 26,6 | 25,8 |

Представленные различия в группах недостоверны ($p > 0,005$), таким образом группа «FOLFOX-6±Bev+КГС» и группа «FOLFOX-6±Bev без КГС» являются сопоставимыми по основным характеристикам.

2.2 Клиническое обследование больных

Клиническое обследование включало в себя: физикальный осмотр, сбор анамнеза, оценку клинического течения заболевания. Среди лабораторных исследований обязательными были:

- клинический анализ крови с микроскопией мазка (перед каждым циклом химиотерапии);
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЛДГ, общий белок, креатинин, мочевины, глюкоза) (перед каждым циклом химиотерапии);
- коагулограмма (1 раз в месяц);
- общий анализ мочи (перед началом лечения и по показаниям);
- RW, HIV, ВГВ, ВГС (1 раз в 3 месяца).

Методы инструментальной диагностики включали в себя:

- компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости (каждые 3 цикла);
- КТ или МРТ органов малого таза (каждые 3 цикла);
- трепан-биопсию доступных метастатических очагов с последующим гистологическим исследованием (до начала лечения);
- электрокардиограмму (1 раз в месяц);
- эхокардиограмму (1 раз в 3 месяца);
- фиброколоноскопию (до начала лечения и по показаниям).

В ряде случаев также выполнялись остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Оценка токсичности противоопухолевой терапии выполнялась на каждом цикле. Для определения степени токсичности использовалась общепринятая шкала «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017 г.).

2.3 Критерии оценки противоопухолевого ответа

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась первая линия химиотерапии по схеме «FOLFOX-6±Bev», интервал между циклами 14 дней от первого дня. В данную схему входят следующие препараты в стандартной дозировке:

- Оксалиплатин $85\text{мг}/\text{м}^2$ 2-часовая инфузия в 1-й день;
- кальция фолинат $400\text{мг}/\text{м}^2$ в/в в течение 2 часов;
- 5-фторурацил $400\text{мг}/\text{м}^2$ в/в струйно;
- 5-фторурацил $2400\text{мг}/\text{м}^2$ (по $1200\text{мг}/\text{м}^2/\text{сут.}$) в/в инфузия 46-часов;
- Бевацизумаб $5\text{ мг}/\text{кг}$ в/в капельно (препарат назначался больным при отсутствии противопоказаний со стороны сопутствующей патологии и отменялся при развитии ТЭЛА).

За период наблюдения у больных в группе с коррекцией гериатрических синдромов всего проведено 477 циклов первой линии противоопухолевой терапии по схеме FOLFOX-6±Bev, в среднем на одного пациента приходилось 7,7 цикла. На основании комплексной гериатрической оценки исходная редукция доз препаратов на 25% выполнена 27,4% (17/62) больных. В группе больных без коррекции гериатрических синдромов всего проведено 825 циклов химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev, на одного пациента в среднем приходилось 6,9 циклов, редукция доз препаратов на 25% выполнялась при развитии тяжелых нежелательных явлений у 16% (19/118) больных.

Контрольное обследование проводилось каждые 3 цикла системной терапии и включало оценку клинической эффективности первой линии химиотерапии по критериям RECIST 1.1. Под объективным ответом (ОО) понимали полный или частичный регресс, оценённый по системе RECIST 1.1. Под клинически значимым ответом (КЗО) понимали ОО + стабилизацию опухолевого процесса по системе RECIST 1.1.

Частичный ответ – уменьшение суммы диаметров таргетных очагов не менее чем на 30%.

Полный ответ – исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер <10 мм по короткой оси.

Прогрессирование заболевания – увеличение на $\geq 20\%$ суммы диаметров таргетных очагов; появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов.

Стабилизация заболевания – признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания.

Оценка бессобытийной выживаемости (БСВ) проводилась от начала терапии до возникновения события (прогрессирование, ТЭЛА, острая кишечная непроходимость, непереносимая токсичность, требующая отмены терапии или смены линии).

В рамках настоящего исследования проводилась оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов и влияние КГС на степень их выраженности в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» у больных мКРР в зависимости от возраста. Оценивалась эффективность и токсичность первой линии химиотерапии у всех 180 больных, а также проводился сравнительный анализ между группами «FOLFOX-6±Bev+КГС» и «FOLFOX-6±Bev без КГС». Проанализировано влияние возраста, схемы лечения, редукции доз препаратов, коррекции гериатрического статуса на объективный ответ (ОО), клинически значимый ответ (КЗО = ОО + стабилизация), бессобытийную выживаемость (БСВ), токсический профиль химиотерапии.

2.4 Методы оценки и коррекции гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком

Всем пациентам, включенным в группу «FOLFOX-6±Bev+КГС», независимо от возраста, проводилась комплексная гериатрическая оценка по балльной системе, с целью выявления гериатрических синдромов у больных мКРР, в том числе для оценки риска развития синдрома старческой астении. Данное обследование было выполнено перед началом лечения и в процессе первой линии противоопухолевой лекарственной терапии после каждого 3 цикла. Для гериатрического обследования использовались наиболее удобные шкалы, рекомендованные к использованию SIOG (2014), ESMO (2014), ASCO (2018), NCCN (2021) и Министерством здравоохранения России (2019) [8, 17, 37, 78, 87]:

- Краткая шкала психического статуса (MMSE) (см. приложение А);
- Тест рисования часов (CDT) (см. приложение Б);
- Гериатрическая шкала депрессии (GDS) (см. приложение В);
- Активность повседневной жизни (ADL) (см. приложение Г);
- Повседневная инструментальная активность (IADL) (см. приложение Д);
- Краткая шкала оценки питания (MNA) (см. приложение Е);
- Способность выполнения основных функций (см. приложение Ж);
- Визуально аналоговая шкала (см. приложение К).

По результатам комплексной гериатрической оценки, согласно классификации Balducci и Extermann [13, 24] больным пожилого и старческого возраста, у которых выявлены 1-2 сопутствующих заболевания и гериатрических синдрома была рекомендована исходная редукции доз препаратов на 25%.

Все пациенты находились под наблюдением мультидисциплинарной команды с участием врача-онколога, терапевта, невролога, гастроэнтеролога, клинического психолога, врача ЛФК и других специалистов отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

На базе отделения реабилитации по результатам комплексной гериатрической оценки проводились следующие мероприятия с целью коррекции гериатрических синдромов: нутритивная поддержка; лечебная физкультура (групповые и индивидуальные занятия); физические методы (магнитотерапия и магнитолазерная терапия; лечение недержания органов мочеполовой системы при помощи БОС-терапии).

Больным с выявленной недостаточностью питания была рекомендована нутритивная поддержка с использованием энтеральных сипинговых смесей в зависимости от суточной потребности в белковом и энергетическом обеспечении специализированных питательных смесей (за средние расчетные показатели были приняты 25 ккал/кг/сутки для энергетических затрат и 1,5-2 г/кг/сутки для потребности в белке). Пациенты находились под наблюдением гастроэнтеролога и терапевта, проводилась коррекция питьевого режима, профилактика и лечение тошноты, рвоты и диареи, поддерживающая и сопроводительная терапия в полном объеме с учетом рекомендаций RUSSCO. Для повышения биодоступности белка и с целью профилактики или коррекции явлений саркопении рекомендовано проведение физической реабилитации.

В рамках мультидисциплинарного подхода всем больным мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» рекомендована консультация врача-ЛФК для разработки индивидуального плана физической реабилитации, с целью профилактики и коррекции гипомобильности, саркопении, синдрома падений, болевого синдрома. Занятия ЛФК проводились как очно, так и дистанционно. Основные методы ЛФК включали: упражнения, направленные на укрепление различных групп мышц; упражнения, усиливающие выносливость организма (велотренажер, мини-степпер, ходьба) и гимнастика (упражнения на координацию и растяжку); 2,5 часа умеренной физической активности в неделю. Пациентам было рекомендовано распределять это время как угодно (но не одновременно) – например, по полчаса непрерывных занятий в день или ежедневные три 10-минутки.

Больные мКРР с выявленными психологическими расстройствами по результатам комплексного гериатрического обследования находились под

наблюдением клинического психолога и при необходимости психотерапевта. В качестве методов лечения психологических расстройств, в том числе депрессии и деменции использовались: исключение социальной изоляции и чувства одиночества; лечение соматической патологии, перевод ее в стадию компенсации; ревизия лекарственной терапии: бета-блокаторы, бензодиазепины, леводопа, опиаты, стероиды; методы психотерапии; поведенческая терапия; индивидуальные и групповые занятия с клиническим психологом, психотерапевтом, эрготерапевтом; школа пациентов.

В рамках комплексного гериатрического обследования оценивалась частота проявления хронического болевого синдрома, а также оценка степени тяжести при помощи визуально аналоговой шкалы. Выраженность болевого синдрома не превышала 40 % по шкале ВАШ. Больные мКРР с выявленным болевым синдромом находились под наблюдением альголога и невролога. Коррекция болевого синдрома проводилась согласно трехступенчатой «лестнице обезболивания» ВОЗ и включала использование нестероидных противовоспалительных препаратов и ко-анальгетиков (в том числе антидепрессанты, антиконвульсанты, спазмолитики, глюкокортикостероиды). Важной составляющей эффективности противоболевой терапии являлось соблюдение интервалов приема препаратов по часам.

Учитывая возраст пациентов, гериатрический статус, социальные особенности, сопутствующую патологию при назначении лекарственной терапии предпочтение отдавалось пероральным лекарственным формам, как наиболее простому, удобному и наименее болезненному способу для большинства пациентов.

Больным в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» не проводилась комплексная гериатрическая оценка и коррекция гериатрических синдромов в связи с тем, что данная группа сформирована на основании ретроспективного анализа данных больных мКРР, которые получали первую линию противоопухолевой терапии в период с 2015 по 2019 гг.

2.5 Статистический анализ

Данные по рассматриваемым пациентам хранились в базе данных Microsoft Excel Office 2019. Анализ полученных данных проводился с использованием методов биомедицинской статистики с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., USA).

В процессе анализа данных использовались следующие статистические методы:

- расчет описательных статистик (частоты, среднее значение, медиана, стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение);
- оценку распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Шапиро-Уилка;
- сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения проводили при помощи парного t-критерия для нормальных выборок и критерия Вилкоксона для выборок, не согласованных с нормальным распределением;
- достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных и по критерию Манна-Уитни для данных, не согласованных с нормальным распределением;
- проверку гипотезы о разности частот осуществляли с помощью критерия хи-квадрат, если все ожидаемые значения были не меньше 10 и точного критерия Фишера в противном случае. Для парных сравнений качественных признаков применяли разновидность критерия хи-квадрат – критерий МакНемара;
- многомерный анализ связи качественных показателей исхода с изучаемыми факторами методом логистической регрессии.

Все различия принято считать достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). Кривые выживаемости по Каплану-Майеру.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста

Злокачественные новообразования сами по себе могут провоцировать развитие у больных определенных синдромов и состояний, сходных с гериатрическими синдромами, например, развитие синдрома мальнутриции, тревоги, депрессии, астении и других. Для оценки влияния возраста, а не самого ЗНО на ухудшение гериатрического статуса больных мКРР, проанализирована частота встречаемости гериатрических синдромов у больных среднего и пожилого, и старческого возраста.

Оценка частоты встречаемости гериатрических синдромов у больных в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) проводилась методом комплексного гериатрического обследования. Использовались шкалы, рекомендованные к использованию SIOG (2015), ESMO (2015), NCCN (2020) и Министерством здравоохранения России (2019): краткая шкала психического статуса (MMSE); тест рисования часов (CDT); гериатрическая шкала депрессии (GDS); активность повседневной жизни (ADL); повседневная инструментальная активность (IADL); краткая шкала оценки питания (MNA); способность выполнения основных функций; визуально аналоговая шкала.

По результатам обследования у пациентов пожилого и старческого возраста (старше 60 лет, n=41) при оценке коморбидного статуса одно сопутствующее заболевание было выявлено у 10 (24,4%) больных; 2 заболевания – у 16 (39%); ≥ 3 сопутствующих заболеваний – у 14 (34,1%) пациентов. Чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – у 25 (60,9%)

больных, ИБС – у 12 (29,3%) больных, анемия (как симптом ЗНО) – у 21 (51,2%) больного, язвенная болезнь – у 13 (31,7%) больных, сахарный диабет – у 11 (26,8%) больных; реже встречались: ХСН – у 1 (2,4%) больного; остеоартроз – у 4 (9,8%) больных; ревматоидный артрит – у 2 (4,9%) больных; бронхиальная астма – у 1 (2,4%) больного; ХОБЛ – у 1 (2,4%) больного.

Тогда как у больных среднего возраста (<60 лет, n=21) анализ коморбидного статуса показал, что одно сопутствующее заболевание было зарегистрировано у 7 (33,3%) пациентов; 2 заболевания – у 10 (47,6%); ≥ 3 сопутствующих заболеваний не зарегистрировано (рисунок 4). Из них чаще всего встречались: анемия (как симптом ЗНО) – у 9 (42,8%) больных, артериальная гипертензия – у 4 (19%) больных, ИБС – у 3 (14,3%) больных, язвенная болезнь – у 5 (23,8%) больных, бронхиальная астма – у 3 (14,3%) больных; ХОБЛ – у 4 (19%) больных; реже встречались: сахарный диабет – у 1 (4,8%) больного, ХСН, остеоартроз и ревматоидный артрит в данной группе больных не встречались.

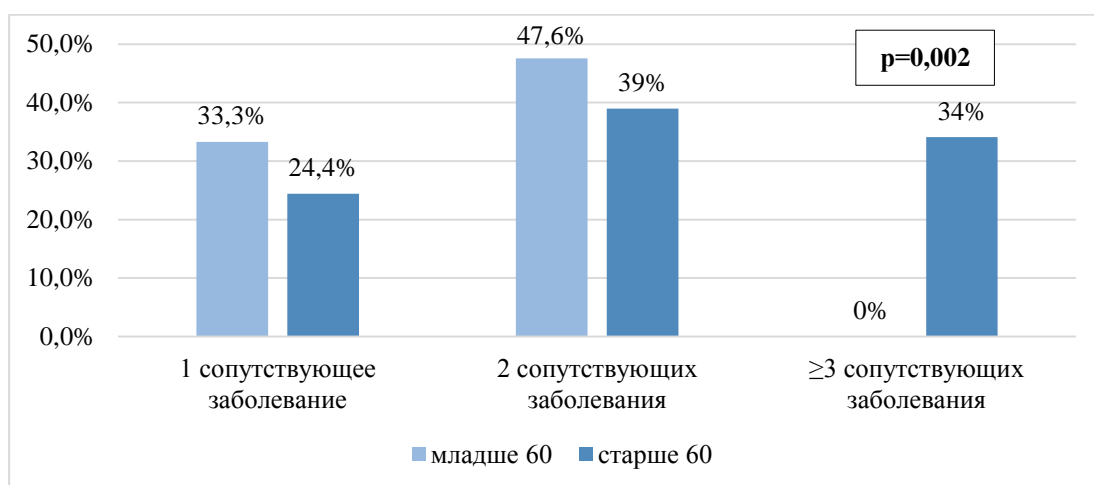


Рисунок 4 – Оценка коморбидного статуса у больных МКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» в зависимости от возраста (n=62).

Среди больных старше 60 лет гериатрические синдромы (ГС) отсутствовали у 10 (24,4%) больных; один ГС был у 9 (21,9%); 2 ГС – у 4 (9,7%); ≥ 3 ГС – у 17 (41,4%) больных. Анализ частоты встречаемости ГС у больных младше

60 лет показал, что у 7 (33,3%) больных ГС отсутствовали; один ГС выявлен – у 8 (38,1%); 2 ГС – у 3 (14,3%); ≥ 3 ГС – у 3 (14,3%) пациентов (рисунок 5).

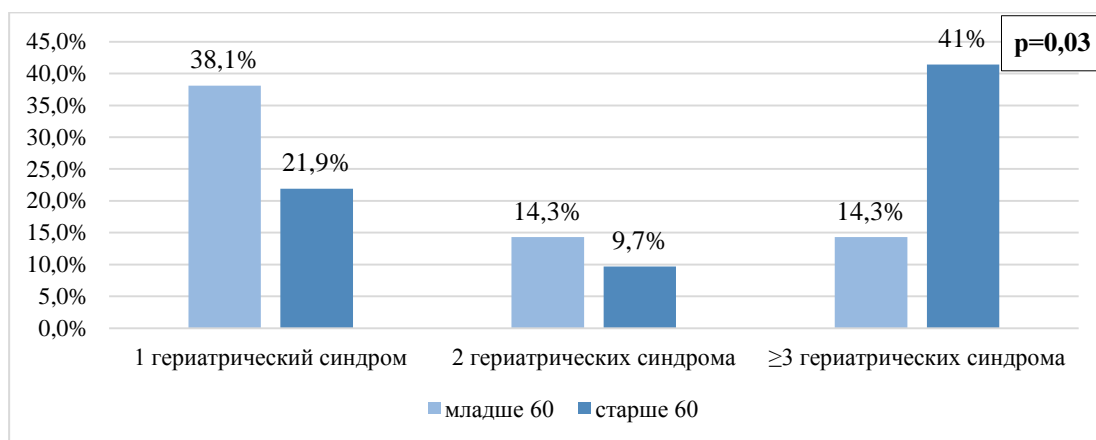


Рисунок 5 – Оценка встречаемости гериатрических синдромов у больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» в зависимости от возраста (n=62).

По результатам комплексной гериатрической оценки пациенты старше 60 лет и младше 60 лет не имели статистически значимых различий по шкале ADL; в обеих группах наблюдались схожие показатели по шкале GDS, IADL, MNA, CDT, ИМТ ($p>0,05$). Статистически значимые различия были выявлены по шкале MMSE ($p=0,041$), когнитивные нарушения были выявлены у 70,7% больных пожилого и старческого возраста и у 33,3% больных среднего возраста ($p<0,01$). Артериальная гипертензия была ожидаемо выше у 60,9% больных старше 60 лет и у 19% больных среднего возраста ($p=0,001$).

Основные показатели комплексной гериатрической оценки представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Отличия показателей гериатрического статуса больных МКРР пожилого (n=41) и среднего (n=21) возраста

| КГО | Пожилой возраст (n=41) | Средний возраст (n=21) | p |
|---|------------------------------|------------------------------|---------|
| Артериальная гипертензия, % | 25 (60,9 %) | 4 (19,0%) | p=0,001 |
| Хроническая боль, % | 21 (51,2%) | 4 (19,0%) | p=0,01 |
| Шкала депрессии – GDS (баллы) | 2,95 | 4,38 | p>0,05 |
| Шкала инструментальной активности – IADL (баллы) | 26,2 | 26,88 | p>0,05 |
| Шкала психического состояния – MMSE (баллы) | 25,5 | 27,66 | p=0,041 |
| Шкала оценки питания – MNA (баллы) | 23,48 | 23,3 | p>0,05 |
| Тест «рисования часов» – CDT (баллы) | 7,85 | 8,77 | p>0,05 |
| Синдром гипомобильности, % | 16 (39,1%) | 12 (57,1%) | p=0,024 |
| Шкала повседневной активности – ADL (баллы) | 93,3 | 95,5 | p>0,05 |
| ИМТ кг/м ² | 26,4 | 25,8 | p>0,05 |
| Примечание – GDS (баллы) – ≥ 5 – вероятна депрессия; IADL (баллы) – < 27 – снижение инструментальной активности; MMSE (баллы) – ≤ 27 – вероятны когнитивные нарушения; MNA (баллы) – 17-23,5 – опасность недоедания; CDT (баллы) – ≤ 9 – вероятны когнитивные нарушения; ADL (баллы) – 91-99 – легкая зависимость в повседневной жизни; АГ – артериальная гипертензия. | | | |

До начала системного лечения и коррекции гериатрических синдромов у больных пожилого и старческого возраста (n=41) синдром мальнутриции (по шкале MNA $\leq 23,5$ балла) был у 23 (56,1%) больных; хронический болевой синдром – у 21 (51,2%) больных; синдром гипомобильности (снижение физической активности до 2-3 раз в неделю) – у 16 (39,1%) больных, когнитивные нарушения (по шкале MMSE ≤ 27 , баллов) – у 29 (70,7%) больных, депрессия (по шкале GDS ≥ 5 баллов) – у 13 (31,7%) больных, зависимость от посторонней помощи (по шкале ADL ≤ 99 баллов) – у 22 (53,7%) больных. Среди больных среднего возраста (n=21) до начала химиотерапии и коррекции синдром мальнутриции был у 9 (42,8%) больных, хронический болевой синдром – у 4

(19%) больных, синдром гипомобильности – у 12 (57,1%) больных, когнитивные нарушения – у 7 (33,3%) больных, депрессия – у 7 (33,3%), зависимость от посторонней помощи – у 8 (38,1%) больных (рисунок 6).

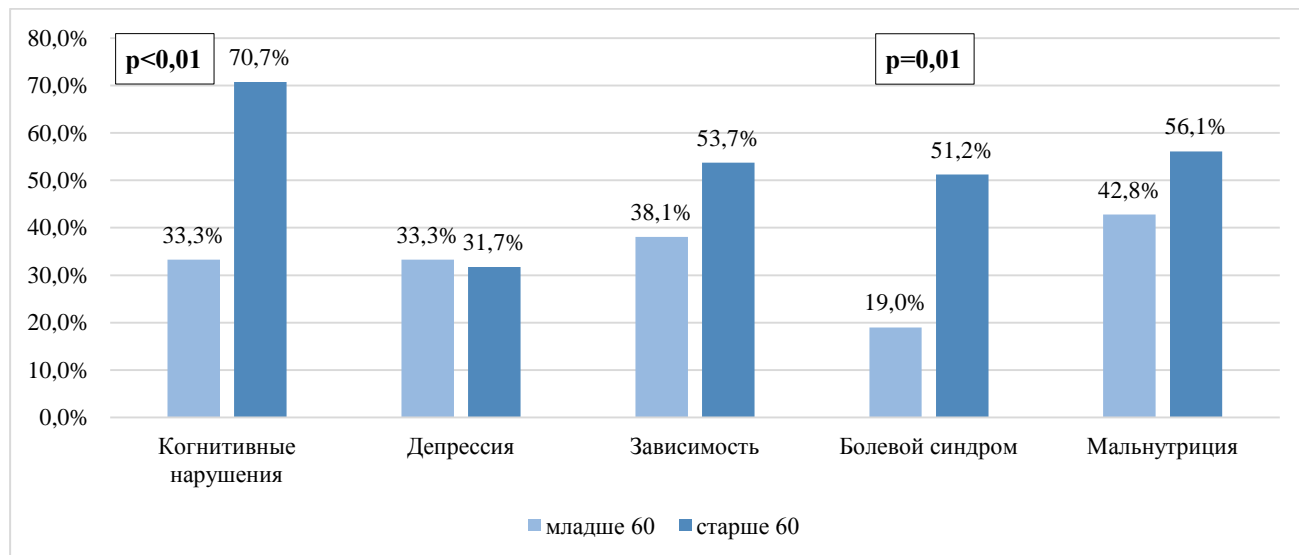


Рисунок 6 – Частота встречаемости гериатрических синдромов у больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» в зависимости от возраста (n=62).

Гериатрическое обследование показало, что пациенты пожилого и старческого возраста схожи по психическому и нутритивному статусу с больными среднего возраста. В обеих группах у пациентов наблюдается снижение инструментальной активности, когнитивных функций, легкая зависимость в повседневной жизни, мальнутриция, гипомобильность. Пациенты старшей возрастной группы чаще испытывают хроническую боль и повышение артериального давления. Исходя из полученных данных, был сделан вывод, что частота встречаемости гериатрических синдромов, не связанных с нарушением функции органа в связи с онкологической патологией, коррелирует с возрастом. Распространенность основных клинических гериатрических синдромов выше у больных старше 60 лет.

3.2 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус, эффективность лечения и токсический профиль первой линии системной терапии у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста

3.2.1 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста

Работа мультидисциплинарной команды – это основной принцип индивидуального подхода к разработке плана лечения, поскольку на организм стареющего больного влияет не только онкологическое заболевание, но и сопутствующая патология, и гериатрический статус.

Во время проведения лечения пациенты в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) находились под наблюдением мультидисциплинарной команды с участием врача-онколога, терапевта, невролога, гастроэнтеролога, клинического психолога, врача ЛФК и других специалистов отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Методы оценки и коррекции гериатрических синдромов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Методы оценки и коррекции гериатрических синдромов

| Синдромы | Шкала | Метод коррекции |
|-----------------------|--|---|
| Соматические синдромы | <ul style="list-style-type: none"> • Краткая шкала оценки питания (MNA) (см. приложение Е); • Способность выполнения основных функций (см. приложение Ж); • Индекс Кетле кг/м² (ИМТ); • Артериальное давление; • Болевой синдром | <ul style="list-style-type: none"> • нутритивная поддержка и коррекция питьевого режима; • поддерживающая и сопроводительная терапия с учетом рекомендаций RUSSCO; • лечение болевого синдрома |

Продолжение таблицы 8

| Синдромы | Шкала | Метод коррекции |
|----------------------|---|---|
| Психические синдромы | <ul style="list-style-type: none"> • Краткая шкала психического статуса (MMSE) (см. приложение А); • Тест рисования часов (CDT) (см. приложение Б); • Гериатрическая шкала депрессии (GDS) (см. приложение В); • Визуально аналоговая шкала (см. приложение К). | <ul style="list-style-type: none"> • исключение социальной изоляции и чувства одиночества; • лечение соматической патологии; • ревизия и коррекция лекарственной терапии; • индивидуальные и групповые занятия с клиническим психологом; • школа пациентов |
| Социальные синдромы | <ul style="list-style-type: none"> • Активность повседневной жизни (ADL) (см. приложение Г); • Повседневная инструментальная активность (IADL) (см. приложение Д); • Способность выполнения основных функций (см. приложение Ж) | <ul style="list-style-type: none"> • лечебная физкультура • физиотерапевтические методы (магнитотерапия и магнитолазерная терапия; БОС-терапия) |

Для оценки влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус больных метастатическим колоректальным раком регулярно проводилась комплексная гериатрическая оценка.

Разработанные мультидисциплинарной командой мероприятия по коррекции гериатрических синдромов, способствовали улучшению показателей гериатрического статуса как у больных пожилого и старческого возраста, так и среднего возраста. До начала системного лечения и коррекции гериатрических синдромов у больных старше 60 лет (n=41) синдром мальнутриции был у 23 (56,1%) больных; хронический болевой синдром – у 21 (51,2%) больных; синдром гипомобильности – у 16 (39,1%) больных, когнитивные нарушения – у 29 (70,7%) больных, депрессия – у 13 (31,7%) больных, зависимость от посторонней помощи – у 22 (53,7%) больных. На фоне коррекции гериатрических синдромов показатель нутритивного статуса повысился до 25,9 баллов (отсутствие

недостаточности питания) у 35 (85%) больных ($p < 0,001$); снизилась выраженность болевого синдрома до 14 (34,2%) больных ($p = 0,12$), у всех 100% больных повысился уровень физической активности (ежедневные физические упражнения) ($p < 0,001$), показатель когнитивных функций повысился до ≥ 27 (по шкале MMSE – отсутствие когнитивных нарушений) – у 23 (56%) ($p = 0,01$), депрессия наблюдалась у 3 (7,3%) больных ($p < 0,01$), зависимость от посторонней помощи – у 12 (30%) больных ($p = 0,035$) (рисунок 7).

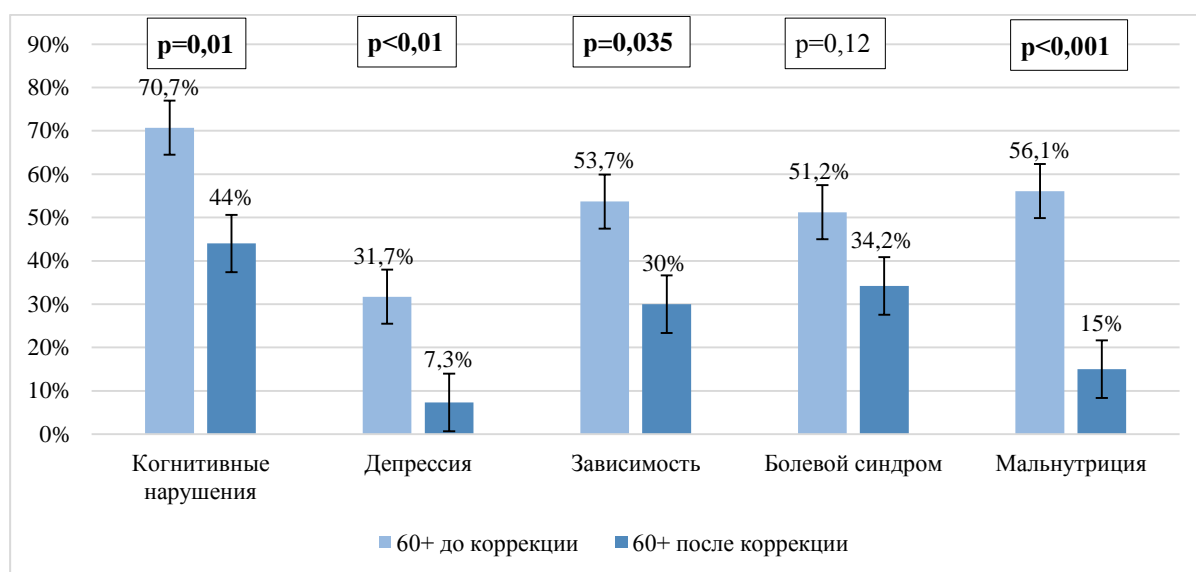


Рисунок 7 – Влияние коррекции гериатрических синдромов на частоту встречаемости гериатрических синдромов у больных МКРР пожилого и старческого возраста в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=41).

Среди больных среднего возраста (n=21) также наблюдалось улучшение показателей гериатрической оценки на фоне коррекции гериатрических синдромов. До коррекции синдром мальнутриции был у 9 (42,8%) больных, хронический болевой синдром у 4 (19%) больных, синдром гипомобильности у 12 (57,1%) больных, когнитивные нарушения – у 7 (33,3%) больных, депрессия – у 7 (33,3%), зависимость от посторонней помощи – у 8 (38,1%) больных. На фоне проведения коррекции синдромов у 16 (76,2%) больных повысился показатель

нутритивного статуса до 25,4 (отсутствие недостаточности питания); выраженность болевого синдрома снизилась до 2 (9,5%) больных; уровень физической активности (ежедневные физические упражнения) повысился у всех 100% больных, нарушение когнитивных функции наблюдалось у 8 (38,1%) больных, депрессия наблюдалась всего у 2 (9,5%) больных, зависимость от посторонней помощи – у 5 (23,8%) больных. Однако в связи с маленьким объемом выборки все эти изменения были статистически не значимы ($p > 0,05$) (рисунок 8).

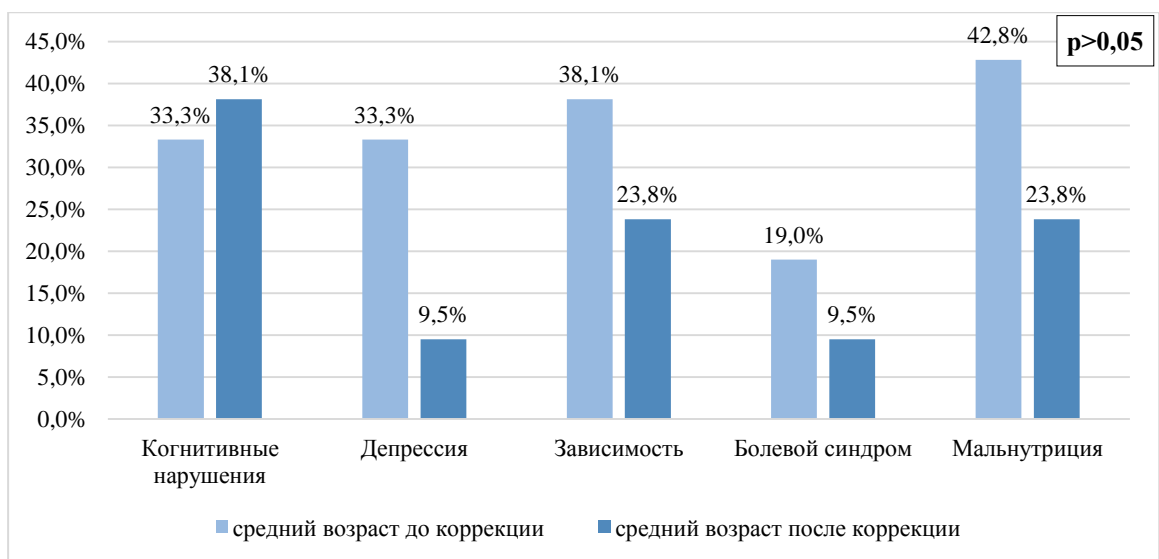


Рисунок 8 – Влияние коррекции гериатрических синдромов на частоту встречаемости гериатрических синдромов у больных МКРР среднего возраста в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=21).

Анализ влияния коррекции гериатрических синдромов на показатели гериатрической оценки представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Анализ влияния коррекции гериатрических синдромов на средний показатель гериатрического статуса больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) в зависимости от возраста

| КГО | Пожилой и старческий возраст (n=41) | | Результат | Средний возраст (n=21) | | Результат |
|---|-------------------------------------|-------|-----------|------------------------|-------|-----------|
| | до | после | | до | после | |
| Хроническая боль, % | 51,2% | 35,2% | ↑ | 19,0% | 9,5% | ↑ |
| Шкала депрессии – GDS (баллы) | 2,95 | 1,77 | ↑ | 4,38 | 2,3 | ↑ |
| Шкала инструментальной активности – IADL (баллы) | 26,2 | 26,3 | = | 26,88 | 26,9 | = |
| Шкала психического состояния – MMSE (баллы) | 25,5 | 26,2 | = | 27,66 | 27,6 | = |
| Шкала оценки питания – MNA (баллы) | 23,48 | 25,9 | ↑ | 23,3 | 25,4 | ↑ |
| Тест «рисования часов» – CDT (баллы) | 7,85 | 8,8 | = | 8,77 | 8,7 | = |
| Синдром гипомобильности, % | 39,1% | 0% | ↑ | 57,1% | 0% | ↑ |
| Шкала повседневной активности – ADL (баллы) | 93,3 | 96,4 | ↑ | 95,5 | 97,2 | ↑ |
| ИМТ кг/м ² | 26,4 | 26,6 | = | 25,8 | 26,9 | = |
| Примечание – GDS (баллы) – ≤5 – нет депрессии; IADL (баллы) – <27 – снижение инструментальной активности; MMSE (баллы) – ≥27 – нет когнитивных нарушений; MNA (баллы) – >23,5 – отсутствие недостаточности питания; CDT (баллы) – ≤9 – вероятны когнитивные нарушения; ADL (баллы) – 91-99 – легкая зависимость в повседневной жизни. | | | | | | |

Таким образом, гериатрический статус больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста значительно улучшается на фоне проведения коррекции гериатрических синдромов, что, несомненно, приводит к улучшению функционального состояния данной группы больных, которое выражается в снижении болевого синдрома, повышении физической активности, отсутствии недостаточности питания и социальной адаптации.

3.2.2 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на токсический профиль первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста

На основании результатов комплексной гериатрической оценки у больных в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» принималось решение о необходимости исходной редукции доз препаратов на 25% с учетом гериатрического статуса. Перед началом системного лечения редукция доз была рекомендована 16 (39%) из 41 больных пожилого и старческого возраста, и 1 (4,7%) из 21 больных среднего возраста ($p<0,01$). Клиническая эффективность оценки и коррекции гериатрических синдромов у больных мКРР пожилого и старческого возраста оценивалась по показателям частоты и степени гематологических и негематологических осложнений.

Токсический профиль первой линии химиотерапии оценивался по критериям СТСАЕ, версия 5, 2017 г. Проводился сравнительный анализ максимальной степени токсичности за весь период лечения. На фоне коррекции гериатрических синдромов статистически значимые отличия между больными старше 60 лет и среднего возраста наблюдались в частоте развития нейтропении ($p=0,03$), частота анемии и тромбоцитопении значимо не отличались. Среди пациентов пожилого и старческого возраста ($n=41$) нейтропения не развивалась у 33 (80,5%) больных, нейтропения 1 степени была у 7 (17,1%) больных, нейтропения 2 степени – у 1 (2,4%) больного. Показатели гемоглобина не снижались у 18 (43,9%), анемия 1 степени – у 20 (48,8%) больных, анемия 2 степени – у 2 (4,9%) больных, анемия 3 степени – у 1 (2,4%) больного. Снижение тромбоцитов не наблюдалось у 33 (80,5%) больных, тромбоцитопения 1 степени – у 7 (17,1%) больных, тромбоцитопения 2 степени – у 1 (2,4%) больного. У пациентов среднего возраста ($n=21$) снижение нейтрофилов не возникало у 11 (52,4%) больных, нейтропения 1 степени была у 9 (42,8%) больных, нейтропения 2 степени – у 1 (4,8%) больного. Показатели гемоглобина не снижались у 8

(38,1%) больных, анемия 1 степени наблюдалась у 13 (61,9%) больных. Снижение тромбоцитов не наблюдалось у 18 (85,7%) больных, тромбоцитопения 1 степени была у 3 (14,3%) больных.

Значимых отличий в частоте развития негематологических осложнений не было ($p>0,05$). У больных мКРР пожилого и старческого возраста ($n=41$) гепатотоксичность 1 степени развивалась у 1 (2,4%) больного, полинейропатия 1 степени – у 5 (12,2%) больных, стоматит 2 степени – у 1 (2,4%) больного. Других негематологических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста выявлено не было. У пациентов среднего возраста ($n=21$) гепатотоксичность 1 степени наблюдалась у 3 (14,3%) больных, полинейропатия 1 степени – у 3 (14,3%) больных, других осложнений не было.

Отличия частоты развития гематологической и негематологической токсичности первой линии химиотерапии у больных мКРР старше 60 лет и среднего возраста на фоне коррекции гериатрических синдромов представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Частота развития гематологических и негематологических осложнений системного противоопухолевого лечения у больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» ($n=62$)

| Проявления токсичности | Пожилой и старческий возраст ($n=41$) | Средний возраст ($n=21$) | p |
|-------------------------------------|---|----------------------------|--------|
| Гематологическая токсичность | | | |
| Нейтропения (степень – %) | 0 – 80,5% | 0 – 52,4% | p=0,03 |
| | 1 – 17,1% | 1 – 42,8% | |
| | 2 – 2,4% | 2 – 4,8% | |
| Тромбоцитопения (степень – %) | 0 – 80,5% | 0 – 85,7% | p>0,05 |
| | 1 – 17,1% | 1 – 14,3% | |
| | 2 – 2,4% | | |

Продолжение таблицы 10

| Проявления токсичности | Пожилой и старческий возраст (n=41) | Средний возраст (n=21) | p |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------|
| Гематологическая токсичность | | | |
| Анемия (степень – %) | 0 – 43,9% | 0 – 38,1% | p>0,05 |
| | 1 – 48,8% | 1 – 61,9% | |
| | 2 – 4,9% | | |
| | 3 – 2,4% | | |
| Негематологическая токсичность | | | |
| Нейропатия (степень – %) | 1 – 12,2% | 1 – 14,3% | p>0,05 |
| Гепатотоксичность (степень – %) | 1 – 2,4% | 1 – 14,3% | p>0,05 |
| Стоматит (степень – %) | 2 – 2,4% | нет | p>0,05 |

Исходя из полученных данных видно, что определение тактики лечения с учетом гериатрического статуса позволяет добиться схожих показателей токсического профиля первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev у больных мКРР среднего возраста и старше 60 лет.

**3.2.3 Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов
на эффективность первой линии химиотерапии
у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от
возраста**

В рамках настоящего исследования была выполнена оценка объективного ответа (ОО) по системе RECIST 1.1. у больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) на фоне первой линии химиотерапии. Был проведен анализ

влияния различных факторов на объективный ответ и контроль над заболеванием, в том числе, возраста, редукции доз препаратов, коррекции гериатрического статуса. Статистический анализ показал, что исходная редукция доз препаратов у больных в группе с коррекцией гериатрических синдромов ($n=62$) не оказывала влияние на ОО ($p>0,05$) и клинически значимый ответ (ОО + стабилизация) ($p>0,05$): у больных с редукцией доз ($n=17$) стабилизация была в 52,9% (9/17) случаев, частичный регресс (ЧР) – в 35,3% (6/17), прогрессирование – в 11,8% (2/17). Среди больных без редукции ($n=45$) стабилизация – в 40% случаев (18/45), ЧР – 48,9% (22/45), прогрессирование – 11,1% (5/45).

Независимо от возраста и редукции доз препаратов на фоне коррекции гериатрических синдромов значимых отличий в показателях частоты ОО не наблюдалось ($p>0,05$). У больных пожилого и старческого возраста ($n=41$) стабилизация была в 16 (39%) случаев, частичный регресс (ЧР) – в 21 (51,2%), прогрессирование – в 4 (9,8%). Среди больных среднего возраста ($n=21$) чаще наблюдалась стабилизация – в 12 (57,1%) случаев, ЧР – 8 (38,1%), прогрессирование – 1 (4,8%). Не зависимо от возраста у больных мКРР на фоне первой линии химиотерапии и КГС наблюдались высокие показатели клинически значимого ответа (ОО + стабилизация) ($p>0,05$) (рисунок 9).

Также независимо от возраста проведение коррекции гериатрических синдромов на фоне первой линии химиотерапии позволило выполнить резекцию изолированных метастазов в печени у 7 (17,1%) больных пожилого возраста и у 6 (28,6%) больных среднего возраста ($p=0,13$).

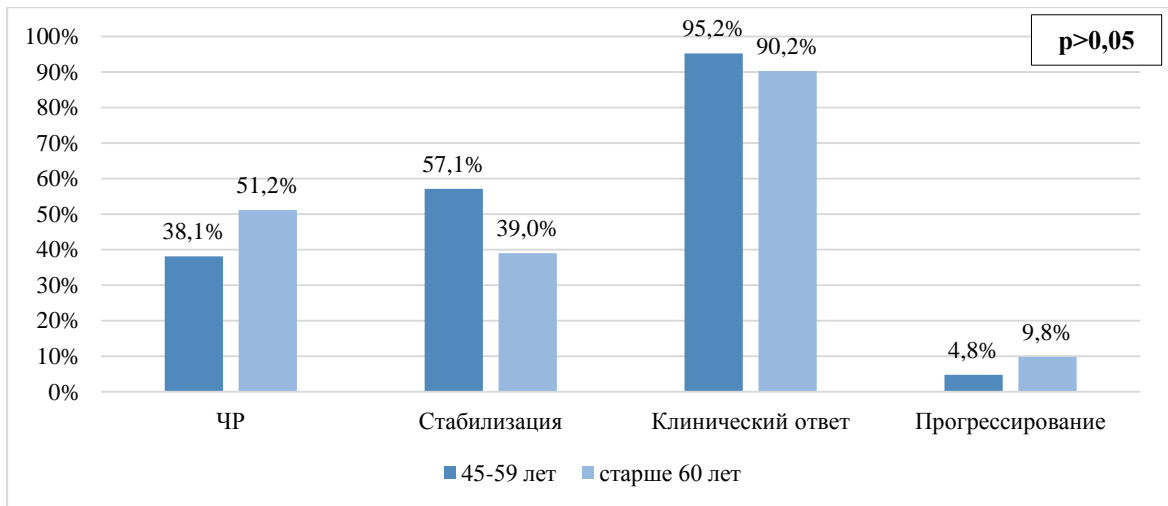
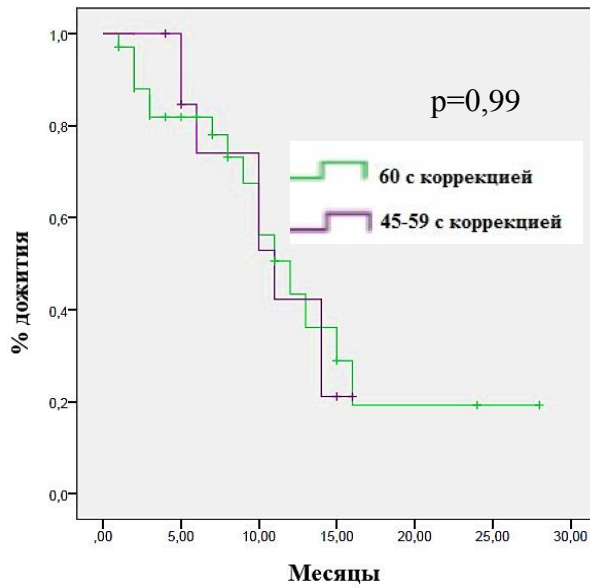


Рисунок 9 – Объективный и клинически значимый ответ на фоне коррекции гериатрических синдромов у больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» в зависимости от возраста (n=62).

В рамках настоящего исследования была выполнена оценка бессобытийной выживаемости за период наблюдения. За событие было принято считать прогрессирование заболевания, ТЭЛА, острую кишечную непроходимость, непереносимую токсичность. У больных пожилого и старческого возраста за время наблюдения выявлено 21 (51,2%) событие, из них прогрессирование заболевания – у 14 (34,2%) больных; острая кишечная непроходимость – у 3 (7,3%) больных; ТЭЛА – у 3 (7,3%) больных; непереносимая токсичность – у 1 (2,4%) больного. У больных среднего возраста всего наступило 10 (55,6%) событий, из них прогрессирование заболевания было у 9 (42,8%) больных; острая кишечная непроходимость – у 1 (4,8%) больных; других событий не наблюдалось. Значимых отличий в частоте развития событий между больными старше 60 лет и среднего возраста не было ($p>0,05$). Проведенный анализ показал, что возраст не оказывал значимого влияния на БСВ у больных мКРР при проведении первой линии противоопухолевой терапии на фоне коррекции гериатрических синдромов ($p=0,99$): медиана БСВ у больных старше 60 лет составила 11,3 (8,69-13,93) мес., у больных среднего возраста – 10,7 (9,18-12,19) мес. (рисунок 10).



| Группа | Пожилой возраст | Средний возраст |
|--------------|-----------------|-----------------|
| n | 41 | 21 |
| БСВ (месяцы) | 11,3 | 10,7 |
| 95% ДИ | (8,69-13,93) | (8,66-13,39) |
| p=0,99 | | |

Рисунок 10 – Бессобытийная выживаемость больных мКРР на фоне первой линии химиотерапии в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62).

Для оценки влияния наличия гериатрических синдромов, возраста, сопутствующих заболеваний, статуса по шкале ECOG на бессобытийную выживаемость был выполнен многофакторный анализ. На фоне коррекции гериатрических синдромов, возраст, сопутствующие заболевания, гериатрические синдромы и статус по шкале ECOG не оказывали значимого влияния на БСВ ($p > 0,05$) (рисунок 11).

Двухлетняя бессобытийная выживаемость

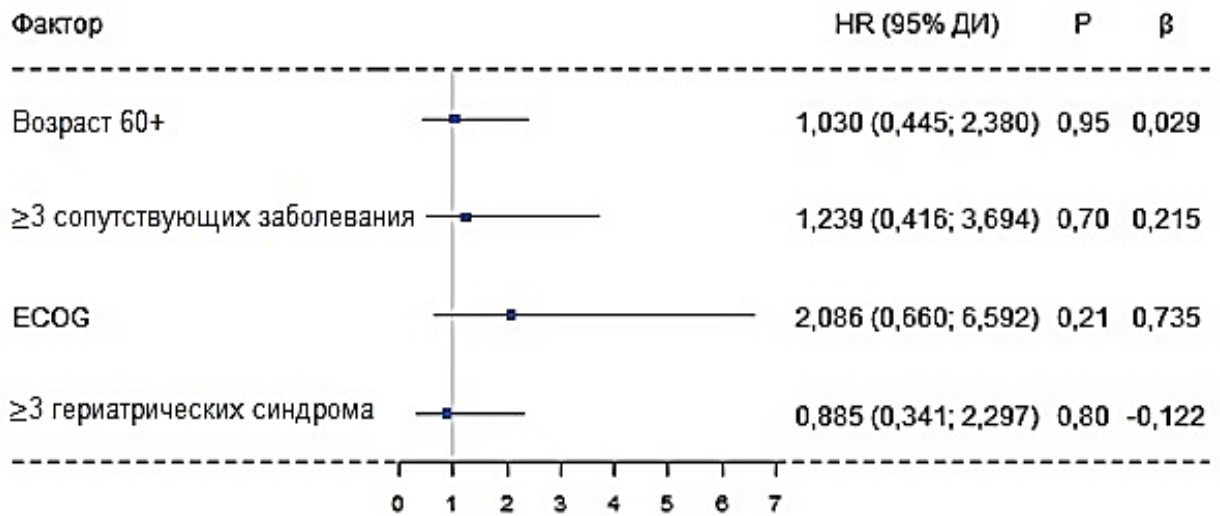


Рисунок 11 – Многофакторный анализ двухлетней БСВ больных мКРР пожилого и среднего возраста на фоне первой линии химиотерапии в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62).

Таким образом, благодаря мультидисциплинарному подходу к определению тактики лечения с учетом оценки и коррекции гериатрических синдромов показатели БСВ на фоне первой линии химиотерапии не отличались, как у больных мКРР среднего, так и пожилого и старческого возраста.

3.3 Сравнение эффективности и токсического профиля первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов

3.3.1 Сравнение токсического профиля первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов

Был выполнен сравнительный анализ влияния коррекции гериатрических синдромов на токсический профиль системной химиотерапии, путем сравнения группы «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) с группой исторического контроля «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=118) (таблица 11).

Таблица 11 – Частота развития гематологических и негематологических осложнений системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста и проведения коррекции гериатрических синдромов

| Проявления токсичности | 60+ лет | | p | 45-59 лет | | p |
|-------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------|-------------------------------|----------------------------|--------|
| | «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=63) | «FOLFOX-6±Bev +КГС» (n=41) | | «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=55) | «FOLFOX-6±Bev +КГС» (n=21) | |
| Гематологическая токсичность | | | | | | |
| Нейтропения (степень – %) | 0 – 35% | 0 – 80,5% | p<0,01 | 0 – 67,2% | 0 – 52,4% | p<0,01 |
| | 1 – 39,7% | 1 – 17,1% | | 1 – 7,3% | 1 – 42,8% | |
| | 2 – 14,3% | 2 – 2,4% | | 2 – 11% | 2 – 4,8% | |
| | 3 – 11% | 3 – 0% | | 3 – 14,5% | 3 – 0 | |

Продолжение таблицы 11

| Проявления токсичности | 60+ лет | | p | 45-59 лет | | p |
|---------------------------------------|---|--|---------|---|--|--------|
| | «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=63) | «FOLFOX-6±Bev +КГС» (n=41) | | «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=55) | «FOLFOX-6±Bev +КГС» (n=21) | |
| Тромбоцитопения (степень – %) | 0 – 76,2% 1 – 20,6% 2 – 3,2% | 0 – 80,5% 1 – 17,1% 2 – 2,4% | p>0,05 | 0 – 85,4% 1 – 11% 2 – 3,6% | 0 – 85,7% 1 – 14,3% 2 – 0% | p>0,05 |
| Анемия (степень – %) | 0 – 17,5% 1 – 68,2% 2 – 11,1% 3 – 3,2% | 0 – 43,9% 1 – 48,8% 2 – 4,9% 3 – 2,4% | p<0,01 | 0 – 71% 1 – 18% 2 – 11% 3 – 0% | 0 – 38,1% 1 – 61,9% 2 – 0% 3 – 0% | p<0,01 |
| Негематологическая токсичность | | | | | | |
| Тошнота (степень – %) | 1 – 14,2% | 1 – 12,1% | p>0,05 | нет | нет | p>0,05 |
| Рвота (степень – %) | 1 – 4,7% | 0 | p>0,05 | нет | нет | p>0,05 |
| Диарея (степень – %) | 1 – 14,2% 2 – 4,7% | 1 – 12,1% | p>0,05 | нет | нет | p>0,05 |
| Нейропатия (степень – %) | 1 – 14,2% 2 – 7,9% | 1 – 12,2% | p>0,05 | 1 – 14,5% | 1 – 14,3% | p>0,05 |
| Гепатотоксичность (степень – %) | 1 – 35% 2 – 7,9% 3 – 3,1% | 1 – 2,4% | p<0,001 | нет | 1 – 14,3% | p<0,05 |
| Стоматит (степень – %) | 1 – 3,1% 2 – 3,1% | 2 – 2,4% | p<0,05 | нет | нет | p>0,05 |

Гематологическая токсичность на фоне проведения системного противоопухолевого лечения по схеме FOLFOX-6±Bev была менее выражена у пациентов, прошедших оценку и коррекцию гериатрических синдромов, по сравнению с группой без оценки и коррекции гериатрических синдромов.

У больных старше 60 лет (n=41) и среднего возраста (n=21) в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» нейтропения не развивалась у 33 (80,5%) и 11 (52,4%) больных соответственно, без коррекции – 35,0% (22/63) и 67,2% (37/55) (p<0,01).

Нейтропения 1 степени в 2 раза чаще встречалась у больных старше 60 лет в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=63) – 25 (39,7%), с коррекцией (n=41) в 7 (17,1%) случаев. У больных среднего возраста в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=21) этот показатель был выше – 9 (42,8%) по сравнению с 4 (7,3%) без коррекции (n=55). Нейтропения 2 степени встречалась в 1 (2,4%) у больных старше 60 лет в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=41) и 9 (14,3%) без коррекции (n=63). В группе больных среднего возраста на фоне коррекции (n=21) нейтропения 2 степени встречалась у 1 (4,8%) больных, без коррекции (n=55) возникала в 6 (11%) случаев. Нейтропения 3 степени отсутствовала в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» в обоих возрастах, без коррекции составила 11% (7/63) и 14,5% (8/55) для пожилого и среднего возраста соответственно. Нейропатия 1 степени встречалась реже у больных старше 60 лет в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=41) – 5 (12,2%), у больных без коррекции (n=63) – 9 (14,2%); нейропатия 2 степень на фоне коррекции не наблюдалась (p>0,05). Гепатотоксичность была выше у больных пожилого и старческого возраста без коррекции (n=63): 1 степень – 22 (35%), 2 степень – 5 (7,9%), 3 степень – 2 (3,1%); на фоне коррекции у больных старше 60 лет была выявлена гепатотоксичность только 1 степень – 2,4% (1/41) (p<0,001).

Таким образом, у больных мКРР старше 60 лет проведение оценки и коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии привело к снижению профиля токсичности по сравнению с группой без КГС: анемия 1-3 степени развивалась у 56,1% против 82,5% (p<0,01); нейтропения 3 степени не зарегистрирована против 11% (p<0,05); гепатотоксичность 1 степени – у 2,4% против гепатотоксичности 1-3 степени – у 46% (p<0,001), соответственно. Общее количество циклов первой линии химиотерапии в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» составило 477, на одного больного приходилось 7,7 (3;16) циклов. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» общее количество циклов составило 825, на одного больного приходилось 6,9 (1;12) циклов.

3.3.2 Сравнение эффективности первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов

Для оценки влияния коррекции гериатрических синдромов на эффективность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev, был выполнен сравнительный анализ эффективности между группой «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) и группой исторического контроля «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=118).

Мультидисциплинарный подход к определению тактики лечения больных мКРР с учетом оценки и коррекции гериатрических синдромов позволил добиться улучшения токсического профиля химиотерапии и функционального состояния больных пожилого и старческого возраста, что способствовало соблюдению режима запланированного лечения и незначительному улучшению показателей объективного ответа на фоне первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev ($p>0,05$). В группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) наблюдались следующие показатели ОО: стабилизация – у 28 (45,1%) больных, ЧР – у 29 (46,8%) больных, прогрессирование – у 5 (8,1%) больных. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=118) показатели ОО были ниже: стабилизация – у 48 (40,7%) больных, частичный регресс – у 47 (39,8%) больных, прогрессирование – 23 (19,5%) больных. Однако статистически значимые отличия наблюдались в показателях КЗО (ОО + стабилизация) ($p=0,04$) (рисунок 12).

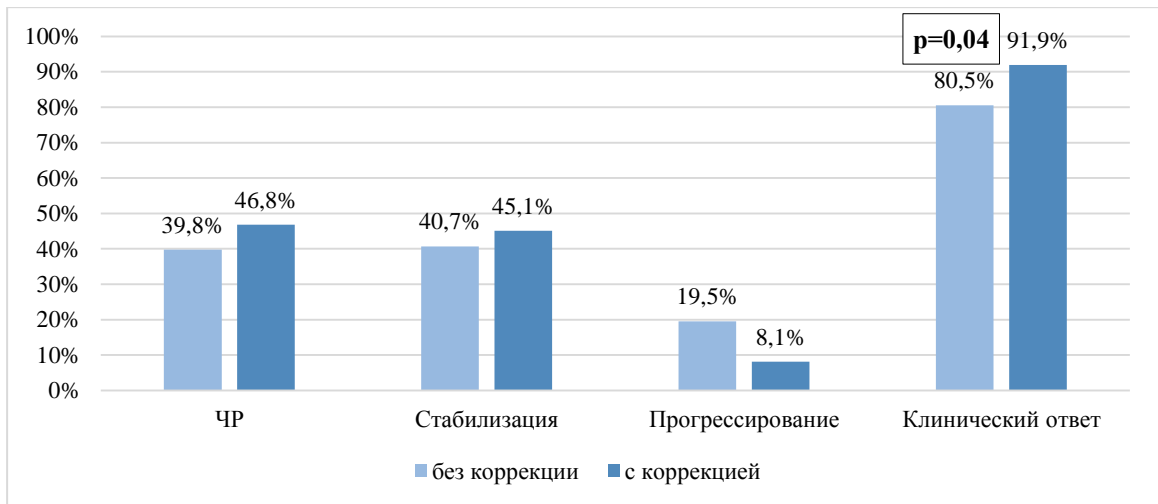
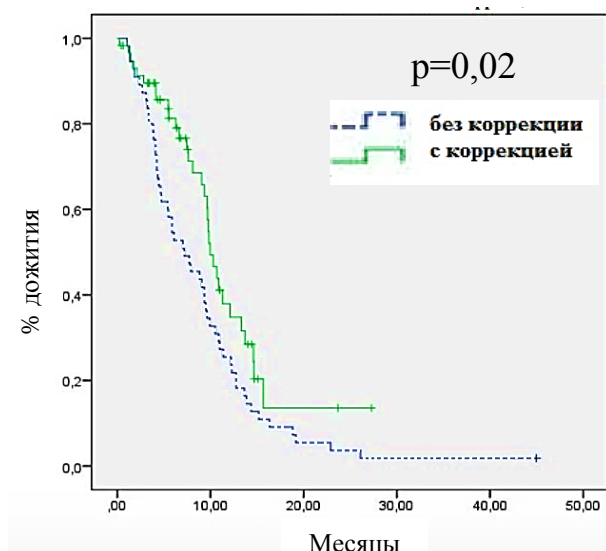


Рисунок 12 – Объективный и клинически значимый ответ на первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev в зависимости от проведения коррекции гериатрического статуса (n=180).

Также коррекция гериатрических синдромов у больных мКРР, позволила достоверно чаще выполнить резекцию изолированных метастазов в печени – 13/62 (21%) больных, по сравнению с группой без коррекции – у 7/118 (5,9%) больных $p<0,01$.

Проведен сравнительный анализ влияния коррекции гериатрических синдромов на двухлетнюю бессобытийную выживаемость больных мКРР между группами «FOLFOX-6±Bev+КГС» и «FOLFOX-6±Bev без КГС».

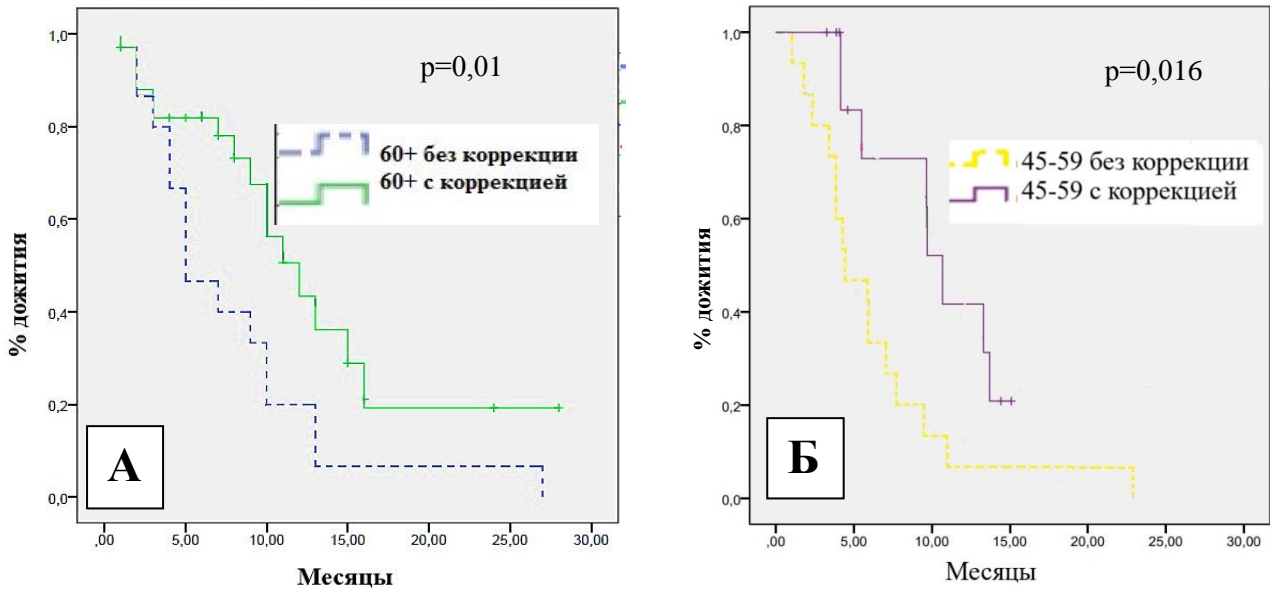
Проведение коррекции гериатрических синдромов на первой линии противоопухолевой терапии достоверно улучшает двухлетнюю бессобытийную выживаемость больных метастатическим колоректальным раком. Без учета возраста медиана БСВ в группе больных «FOLFOX-6±Bev+КГС» составила 9,9 месяцев, в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» – 7,2 месяца ($p=0,02$) (рисунок 13).



| Группа | FOLFOX-6±Bev +КГС | FOLFOX-6±Bev без КГС |
|-----------------|----------------------|-------------------------|
| n | 62 | 118 |
| БСВ (месяцы) | 9,9 | 7,2 |
| 95% ДИ | (8,84-11,08) | (4,15-10,24) |
| p=0,02 | | |

Рисунок 13 – Двухлетняя бессобытийная выживаемость больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» (n=62) и группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» (n=118).

Коррекция гериатрических синдромов на фоне первой линии противоопухолевой терапии позволяет улучшить показатели двухлетней бессобытийной выживаемости у больных мКРР старше 60 лет ($p=0,01$): медиана БСВ больных пожилого и старческого возраста в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» составила 11,3 (8,69-13,93) месяцев, а в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» 4,7 (2,28-7,1) месяцев (рисунок 14, А). Медиана двухлетней БСВ у больных среднего возраста в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» составила 10,7 (9,18-12,19) месяцев, в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» - 4,4 (2,5-6,3) месяцев ($p=0,016$) (рисунок 14, Б).



| Группа | 60+ «FOLFOX- 6±Bev+КГС» | 60+ «FOLFOX-6±Bev без КГС» |
|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|
| n | 41 | 63 |
| БСВ (месяцы) | 12,0 | 5,0 |
| 95% ДИ | (9,31-16,96) | (4,68-11,1) |
| p=0,01 | | |

| Группа | 45-59 «FOLFOX- 6±Bev+КГС» | 45-59 «FOLFOX-6±Bev без КГС» |
|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|
| n | 21 | 55 |
| БСВ (месяцы) | 10,7 | 4,4 |
| 95% ДИ | (9,18-12,19) | (2,5-6,3) |
| p=0,016 | | |

Рисунок 14 – Двухлетняя бессобытийная выживаемость (А, Б)
у больных мКРР на фоне первой линии терапии
в зависимости от возраста и коррекции гериатрического статуса.

Выполнен многофакторный анализ влияния возраста, коррекции гериатрических синдромов, статуса ECOG, и сопутствующей патологии на двухлетнюю бессобытийную и общую выживаемость. Данный анализ показал, что коррекция гериатрических синдромов способствует увеличению медианы бессобытийной выживаемости (ОР 0,5 [95% ДИ 0,325; 0,801], p=0,003) (рисунок 15).

Бессобытийная выживаемость, два года

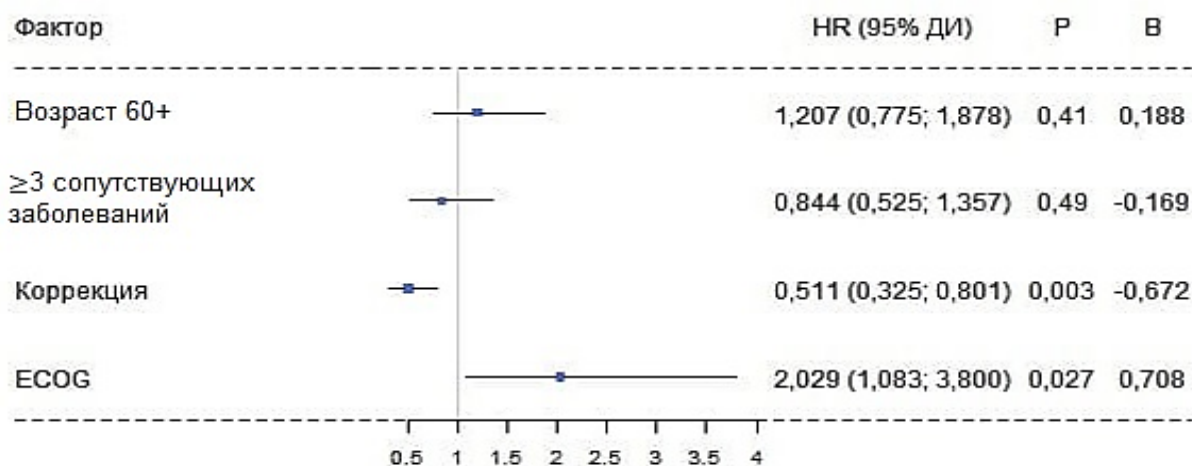


Рисунок 15 – Многофакторный анализ двухлетней бессобытийной выживаемости больных мКРП на фоне первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev.

При анализе общей выживаемости больных мКРП многофакторный анализ показал значимое влияние возраста (ОР 3,5 [95% ДИ 1,411; 8,824], $p < 0,01$) и статуса ECOG (ОР 5,02 [95% ДИ 2,04; 12,25], $p < 0,001$) на двухлетнюю общую выживаемость. Однако коррекция гериатрических синдромов способствует увеличению общей выживаемости (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], $p < 0,05$) (рисунок 16).

Общая выживаемость, два года

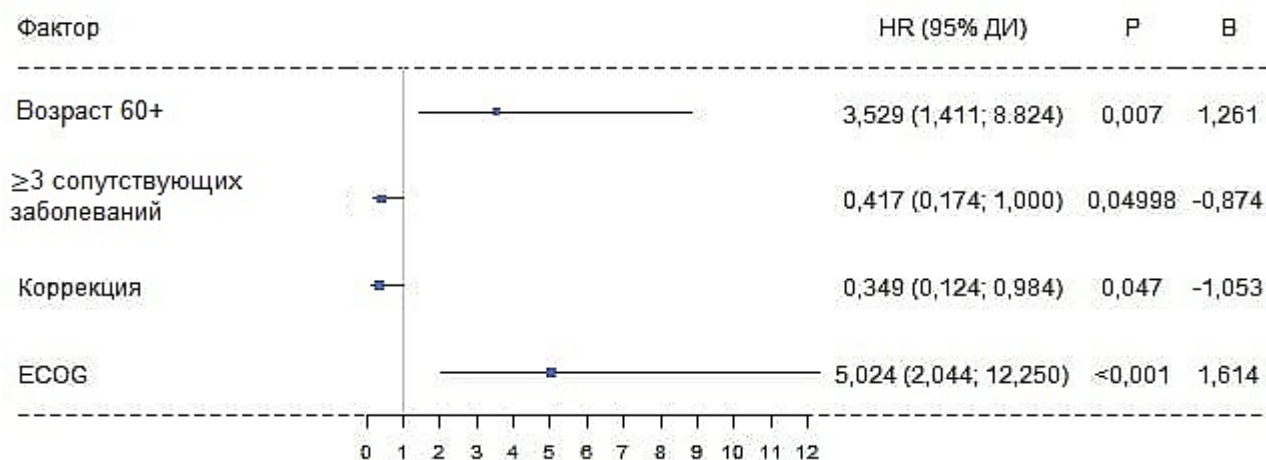


Рисунок 16 – Многофакторный анализ двухлетней общей выживаемости больных мКРП на фоне первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что определение тактики лечения с учетом гериатрического статуса, работа мультидисциплинарной команды и проведение мероприятий направленных на коррекцию гериатрических синдромов на фоне химиотерапии позволяет улучшить не только функциональное состояние больных мКРР пожилого и старческого возраста, но и переносимость противоопухолевого лечения. Это способствует соблюдению запланированного режима химиотерапии, что положительно сказывается на непосредственных и отдаленных результатах первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev у больных мКРР пожилого и старческого возраста.

3.4 Разработка адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения

Все больные, включенные в группу «FOLFOX-6±Bev+КГС» перед началом лечения проходили комплексную гериатрическую оценку, по результатам которой больным пожилого и старческого возраста, у которых выявлены 1-2 сопутствующих заболевания и гериатрических синдрома была рекомендована исходная редукция доз препаратов на 25%. Однако проведение полноценного гериатрического обследования занимает длительное время, что затруднительно в рутинной онкологической практике.

В рамках настоящего исследования разработан адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения. Получен патент РФ «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения».

Адаптированный гериатрический опросник включает в себя оценку способности пациента к самообслуживанию, когнитивных функций, хрупкость пациента или синдром старческой астении, возраст-ассоциированные заболевания, нутритивный статус. Все указанные в разработанном адаптированном гериатрическом опроснике критерии используются в различных шкалах, рекомендованных для комплексного гериатрического обследования. Однако комплексное гериатрическое обследование разработано только для больных пожилого и старческого возраста и не учитывает особенности функционального состояния онкологических больных. С целью адаптации шкалы для выбора тактики лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста добавлены показатели статуса по шкале ECOG. Для оценки способности пациента к самообслуживанию в опросник включены вопросы из шкалы базовой функциональной активности (индекс Бартел). Для оценки когнитивных функций использованы ориентация в пространстве и во времени и тест рисования часов, которые входят в краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE). Оценка хрупкости или синдрома старческой астении осуществляется при помощи оценки наличия нарушений походки и теста «встань и иди». Оцениваются основные возраст-ассоциированные заболевания такие как: нарушение слуха и зрения, нарушение мочеиспускания, наличие переломов после 60 лет, что ассоциировано с наличием остеопороза, наличие ОИМ, инсульта и сахарного диабета в анамнезе, а также добавлена анемия (как симптом ЗНО) и наличие инвалидности (как показатель социального статуса). Для оценки нутритивного статуса использованы показатели, которые входят в краткую шкалу оценки питания (MNA) и в шкалу Geriatric 8 (G8) для оценки наличия старческой астении.

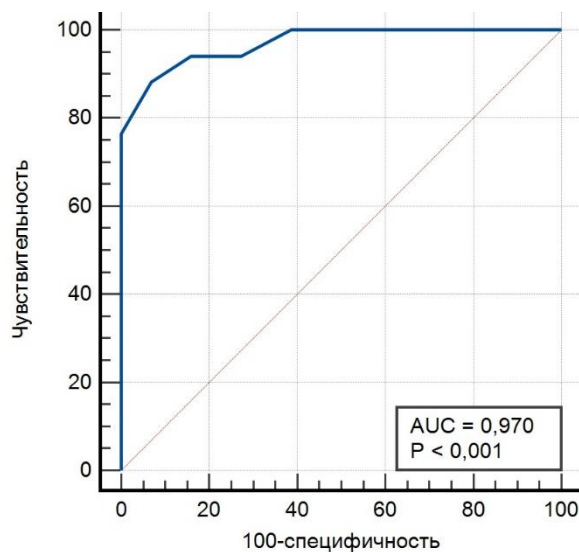
По результатам оценки частоты встречаемости гериатрических синдромов у больных мКРР пожилого и старческого возраста было выявлено, что для больных старше 70 лет в большей степени характерно наличие ≥ 3 сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов по сравнению с больными в возрасте от 60 до 70 лет ($p < 0,001$). Всего в исследовании представлено 16 больных старше 70 лет и 25 больных в возрасте от 60 до 70 лет. Среди больных старше 70 лет ≥ 3

сопутствующих заболеваний встречалось у 87,5 % (14/16) больных, ≥ 3 гериатрических синдромов у 81,25% (13/16) больных. В возрастной группе от 60 до 70 лет ≥ 3 сопутствующих заболеваний выявлено не было, ≥ 3 гериатрических синдромов выявлено у 25 % больных (3/25). Учитывая эти результаты было принято решение включить возраст старше 70 лет в адаптированный гериатрический опросник, как один из критериев, определяющих функциональное состояние больных пожилого и старческого возраста. Присвоение баллов тому или иному критерию, осуществлялось на основании, ранее использованных для гериатрической оценки шкал, литературных данных, а также согласно уровню значимости каждого параметра, при проведении ROC-анализа.

По результатам тестирования больных ЗНО пожилого и старческого возраста можно разделить на 3 группы:

- I. 0-10 баллов – больные пожилого и старческого возраста, имеющие удовлетворительный функциональный и гериатрический статус, без тяжелых сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов. В данной группе больных низкий риск развития тяжелых нежелательных явлений, соответственно возможно проведение системной противоопухолевой терапии в стандартном режиме.
- II. 11-30 баллов – больные пожилого и старческого возраста, у которых выявлены 1-2 сопутствующих заболевания и гериатрических синдрома. У этих пациентов повышенный риск развития тяжелых нежелательных, рекомендовано рассмотреть вопрос о исходной редукции доз препаратов на 25%.
- III. 31-53 балла – больные пожилого и старческого возраста с ≥ 3 сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов. Эта группа больных характеризуется низкой комплаентностью в связи с наличием когнитивных нарушений, синдрома старческой астении, утратой самообслуживания. Лечение этой группы больных в первую очередь должно быть направлено на устранения симптомов заболевания и улучшение качества жизни.

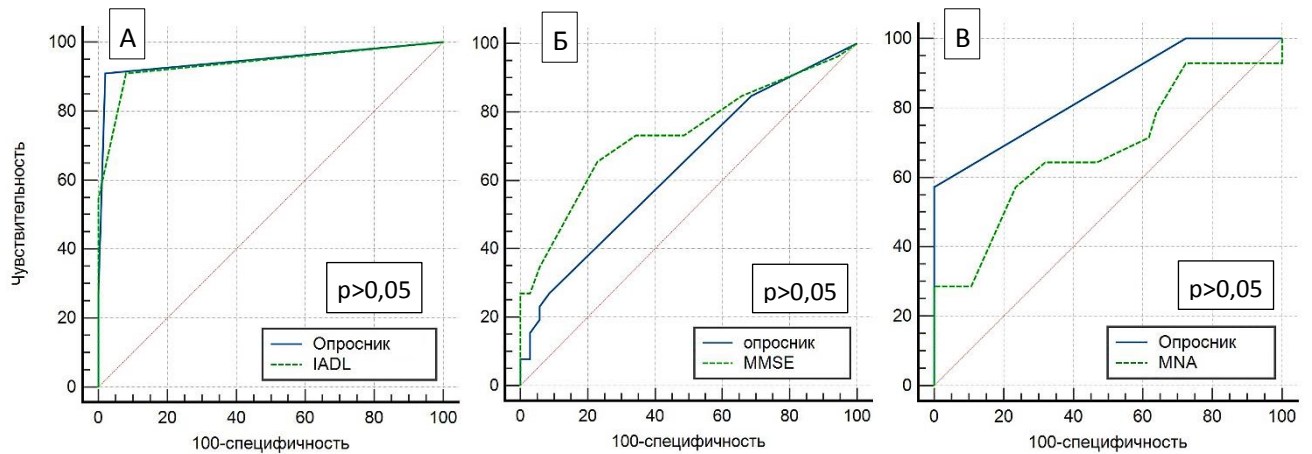
Оценка чувствительности и специфичности адаптированного гериатрического опросника выполнена путем ROC-анализа. Данные ROC-анализа показывают, что оптимальное значение адаптированного гериатрического опросника для принятия решения о необходимости исходной редукции доз препаратов на 25% составляет >10 баллов. Чувствительность представленного опросника составляет 88,24%, специфичность – 93,18% ($p < 0,001$) (рисунок 17).



| | |
|----------------------------------|-------------------|
| Площадь под кривой ROC (AUC) | 0,970 |
| SE ^a | 0,0213 |
| ДИ 95% ^b | от 0,891 до 0,997 |
| P | <0,0001 |
| Оптимальный критерий | >10 баллов |
| Чувствительность | 88,24 |
| Специфичность | 93,18 |
| ^a Делонг и др. 1988 | |
| ^b Биномиальный точный | |
| SE – среднеквадратическая ошибка | |

Рисунок 17 – ROC-анализ адаптированного гериатрического опросника.

Выполнен сравнительный анализ компонентов адаптированного гериатрического опросника, таких как оценка способности пациента к самообслуживанию, когнитивных функций и недостаточности питания, с альтернативными гериатрическими тестами предназначенными для оценки данных нарушений: краткая шкала психического статуса (MMSE), повседневная инструментальная активность (IADL), краткая шкала оценки питания (MNA). Значимых отличий в чувствительности и специфичности между отдельными компонентами адаптированного гериатрического опросника и альтернативными гериатрическими тестами не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 18).



| IADL ~ Опросник | | MMSE~ Опросник | | MNA ~ Опросник | |
|----------------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|--|
| Разность S | 0,0109 | 0,0962 | 0,166 | | |
| SE ^a | 0,0682 | 0,0692 | 0,0915 | | |
| ДИ 95% | от -0,123 до 0,145 | от -0,0396 до 0,232 | от -0,0136 до 0,345 | | |
| P | 0,8728 | 0,1649 | 0,0701 | | |
| ^a Делонг и др. 1988 | | | | | |
| SE – среднеквадратическая ошибка | | | | | |
| S – площадь | | | | | |

Рисунок 18 – Сравнение ROC-кривых основных компонентов адаптированного гериатрического опросника и гериатрических шкал (А – способность пациента к самообслуживанию; Б – когнитивные функции; В – недостаточность питания).

Исходя из результатов исследования можно сделать вывод что, с целью повышения эффективности лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста в клинической практике врачей-онкологов целесообразно проводить комплексное гериатрическое обследование, альтернативой которого в рутинной клинической практике может служить адаптированный «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» (таблица 12).

Таблица 12 – Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения

| КРИТЕРИИ | | БАЛЛЫ | | |
|---|--|-------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| СПОСОБНОСТЬ ПАЦИЕНТА К САМО- ОБСЛУЖИВАНИЮ | Пользование общественным транспортом | Легко | С частичной помощью | Нет |
| | | 0 | 1 | 2 |
| | Передвижение по квартире | 0 | 1 | 2 |
| | Вставание с кровати | 0 | 2 | 3 |
| | Одевание/раздевание | 0 | 2 | 3 |
| | Принятие пищи | 0 | 2 | 3 |
| | Принятие ванны (душа) | 0 | 2 | 3 |
| КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ | Ориентация в пространстве и во времени | Есть | Частично | Нет |
| | | 0 | 2 | 3 |
| | Тест рисования часов <*> | Выполнен (10 баллов) | Выполнен частично (6-9 баллов) | Не выполнен (0-5 баллов) |
| | | 0 | 2 | 3 |
| ХРУПКОСТЬ | Нарушения походки | Нет | Хромота | С тростью |
| | | 0 | 1 | 2 |
| | Тест "встань и иди" <***> | Выполнен | Выполнен с помощью | Не выполнен |
| | | 0 | 1 | 2 |
| ВОЗРАСТ- АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | Инвалидность | Нет | | Есть |
| | | 0 | | 1 |
| | Нарушения слуха | Нет | Умеренные | Сильные |
| | | 0 | 1 | 2 |
| | Нарушение зрения | Нет | Умеренные | Сильные |
| | | 0 | 1 | 2 |

Продолжение таблицы 12

| КРИТЕРИИ | | БАЛЛЫ | | | | |
|--|---|-----------|---------------|---|-------------------|---|
| ВОЗРАСТ- АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | Нарушения мочеиспускания | Нет | Есть | | Недержание мочи | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| | Наличие переломов в анамнезе после 60 лет | Нет | Один | | Больше одного | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| | Наличие ОИМ в анамнезе | Нет | Один | | Больше одного | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| | Наличие инсультов в анамнезе | Нет | Без парезов | | Наличие параличей | |
| | | 0 | 2 | | 3 | |
| | Сахарный диабет | Нет | Компенсирован | | Декомпенсирован | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| | Анемия | Нет | 1 степень | | 2 степень | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС | ИМТ | 19-25 | >25 | | <19 | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| | Снижение веса за последние 3 месяца | Нет | 1-3 кг | | >3 | |
| | | 0 | 1 | | 2 | |
| ЕСОG, баллы | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ВОЗРАСТ | | До 70 лет | | | Старше 70 лет | |
| | | 0 | | | 1 | |
| ИТОГО (сумма баллов): | | | | | | |
| РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ: | | | | | | |
| – 0-10 баллов – пациент не нуждается в редукции доз препаратов; | | | | | | |
| – 11-30 баллов – необходима редукция доз препаратов на 25%; | | | | | | |
| – 31-53 балла – пациент нуждается в паллиативной медицинской помощи. | | | | | | |

<*> Тест рисования часов

Пациенту дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Медицинский работник говорит: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, и чтобы стрелки часов показывали без пятнадцати два».

Пациент самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции.

Тест выполнен: нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время, незначительные неточности расположения стрелок.

Тест выполнен частично: более заметные ошибки в расположении стрелок, стрелки показывают совершенно неправильное время, стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком), неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.

Тест не выполнен: утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга, числа и циферблат более не связаны друг с другом, деятельность пациента показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно, или не делает попыток выполнить инструкцию.

Интерпретация результатов теста рисования часов:

10 баллов – норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.

9 баллов – незначительные неточности в расположении стрелок.

8 баллов – более заметные ошибки в расположении стрелок.

7 баллов – стрелки показывают совершенно неправильное время.

6 баллов – стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком).

5 баллов – неправильное расположение чисел на циферблате, они следуют в обратном порядке или расстояние между числами неодинаковое.

4 балла – утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга.

3 балла – числа и циферблат не связаны друг с другом.

2 балла – пациент пытается выполнить тест, но безуспешно.

1 балл – пациент не делает попыток выполнить тест.

<*> Тест «встань и иди»

Пациента просят за 15-20 секунд встать со стула, пройти расстояние 3 метра, развернуться, возвратиться и снова сесть.

Данный способ позволяет выбрать тактику лечения больных пожилого и старческого возраста, имеющих ЗНО, с помощью адаптированной гериатрической оценки («Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения»), учитывающей как функциональный, так и гериатрический статус онкологического больного, прогнозировать риск развития осложнений на фоне системной химиотерапии и принять решение о редукции доз противоопухолевых препаратов с учетом гериатрического и функционального состояния больного.

Клинический случай

Пациент, 80 лет.

Диагноз: ПМСЗНО:

1. Неходжкинская лимфома, диффузная крупноклеточная В-клеточная, CD20+, non-GCB, с коэкспрессией с-тус и bcl-2. Единичное новообразование правой подколенной ямки. 06.02.2017 резекция новообразования правой подколенной ямки. 02.03.2017 некрэктомия, санация гнойного очага, повторная биопсия новообразования правой подколенной ямки. Стабилизация на фоне 2 введений циклофосфана и 4 введений ритуксимаба.
2. Рак прямой кишки T4N2bM1\ IV ст (аденокарцинома G1, DPD – средний, TP – низкий, TS – низкий, KRAS, NRAS, BRAF не обнаружены). Множественные метастазы в печени, параректальных лимфатических узлах. 13.07.2017 разгрузочная колостомия.

Сопутствующая патология: Фибрилляция предсердий персистирующая форма, ГБ 2 ст, ИБС, атеросклеротический кардиосклероз.

С целью выявления гериатрических синдромов и коррекции гериатрического статуса пациенту до начала лечение проведено комплексное гериатрическое обследование:

- краткая шкала психического статуса MMSE – 24/30 (↓);

- тест рисования часов – 5 (↓);
- гериатрическая шкала депрессии – 7 (↓);
- активность повседневной жизни – 100;
- повседневная инструментальная активность (IADL) – 27;
- краткая шкала оценки питания MNA – 25;
- способность выполнения основных функций – 9 (↓);
- визуально аналоговая шкала – 75%.

У пациента вероятны когнитивные нарушения, вероятна депрессия. Пациент наблюдался мультидисциплинарной командой (онколог, гастроэнтеролог, психолог, врач ЛФК). Посещал индивидуальные и групповые занятия с клиническим психологом, занятия ЛФК как очно, так и дистанционно, проводилась профилактика и лечение тошноты, рвоты и диареи, поддерживающая и сопроводительная терапия в полном объеме с учетом рекомендаций RUSSCO.

Пациенту выполнено тестирование с помощью адаптированного «Способа оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты тестирования пациента с помощью адаптированного опросника

| КРИТЕРИИ | | БАЛЛЫ | | |
|---|--|----------|------------------------|-----|
| СПОСОБНОСТЬ ПАЦИЕНТА К САМО- ОБСЛУЖИВАНИЮ | Пользование общественным транспортом | Легко | С частичной помощью | Нет |
| | | 0 | | |
| | Передвижение по квартире | 0 | | |
| | Вставание с кровати | 0 | | |
| | Одевание/раздевание | 0 | | |
| | Принятие пищи | 0 | | |
| | Принятие ванны (душа) | 0 | | |

Продолжение таблицы 13

| КРИТЕРИИ | | БАЛЛЫ | | |
|---|---|-------------------------|--------------------------------------|---|
| КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ | Ориентация в пространстве и во времени | Есть | Частично | Нет |
| | | | 2 | |
| | Тест рисования часов <*> | Выполнен (10 баллов) | Выполнен частично (6-9 баллов) | Не выполнен (0-5 баллов) |
| | | | 3 (2 б) |  |
| ХРУПКОСТЬ | Нарушения походки | Нет | Хромота | С тростью |
| | | | 1 | |
| | Тест «встань и иди» <*> | Выполнен | Выполнен с помощью | Не выполнен |
| | | | 1 | |
| ВОЗРАСТ - АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | Инвалидность | Нет | | Есть |
| | | | | 1 |
| | Нарушения слуха | Нет | Умеренные | Сильные |
| | | 0 | | |
| | Нарушение зрения | Нет | Умеренные | Сильные |
| | | | 1 | |
| | Нарушения мочеиспускания | Нет | Есть | Недержание мочи |
| | | 0 | | |
| | Наличие переломов в анамнезе после 60 лет | Нет | Один | Больше одного |
| | | 0 | | |
| | Наличие ОИМ в анамнезе | Нет | Один | Больше одного |
| | | 0 | | |
| Наличие инсультов в анамнезе | Нет | Без парезов | Наличие параличей | |
| | 0 | | | |

Продолжение таблицы 13

| КРИТЕРИИ | | БАЛЛЫ | | |
|---|--|-----------|---------------|-----------------|
| ВОЗРАСТ АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ | Сахарный диабет | Нет | Компенсирован | Декомпенсирован |
| | | 0 | | |
| | Анемия | Нет | 1 степень | 2 степень |
| | | 0 | | |
| НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС | ИМТ | 19-25 | >25 | <19 |
| | | | 1 | |
| | Снижение веса за последние 3 месяца | Нет | 1-3 кг | >3 |
| | | | 1 | |
| ЕСОГ (шкала, которая используется для оценки общего состояния онкологического больного) | | | 2 | |
| ВОЗРАСТ | До 70 лет | | Старше 70 лет | |
| | | | 1 | |
| ИТОГО (сумма баллов): | | 14 | | |

По результатам адаптированного опросника больному рекомендована исходная редукция доз препаратов на 25% с учетом гериатрического статуса.

Лечение: С 04.09.2017 на фоне 1 линии ПХТ по схеме FOLFOX № 12. Частичный регресс. С 09.05.18 по 01.2019 МХТ Капецитабин 1 000 мг. Прогрессирование от 01.2019. С 05.02.2019 по 08.2019 2 линия ПХТ по схеме FOLFIRI № 12. Прогрессирование от 11.2019. Состояние на фоне терапии регорафенибом с 11.2019 по 01.2021: Стабилизация. Осложнения лечения: анемия 1 ст.

По данным последнего гериатрического обследования, наблюдается улучшение когнитивных функций, улучшение показателей оценки депрессии (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты комплексного гериатрического обследования на фоне проведения мероприятий по коррекции гериатрических синдромов и системного лечения

| Тест | До | В настоящее время |
|---|------|-------------------|
| Краткая шкала психического статуса MMSE | 24 ↓ | 26 ↑ |
| Тест рисования часов | 5 ↓ | 7 ↑ |
| Гериатрическая шкала депрессии | 7 ↓ | 2 ↑ |
| Активность повседневной жизни | 100 | 100 |
| Повседневная инструментальная активность (IADL) | 27 | 27 |
| Краткая шкала оценки питания MNA | 25 | 23,5 ↓ |
| Способность выполнения основных функций | 9 ↓ | 9 ↓ |
| Визуально аналоговая шкала состояния здоровья | 75% | 65% ↓ |

В связи с секреторной диареей на фоне терапии регорафенибом снизились показатели оценки питания и состояния здоровья. Пациенту была добавлена нутритивная поддержка с использованием специализированных питательных смесей, коррекция питьевого режима, профилактика и лечение тошноты, рвоты и диареи.

Таким образом, с помощью адаптированной гериатрической оценки, учитывающей как функциональный, так и гериатрический статус онкологического больного, возможно прогнозировать риск развития осложнений на фоне системной химиотерапии и принять решение о редукции доз противоопухолевых препаратов с учетом гериатрического и функционального состояния больного.

С целью повышения эффективности лечения больных колоректальным раком пожилого и старческого возраста врачам-онкологам, учитывая полученные результаты исследования целесообразно выполнять комплексное гериатрическое обследование, альтернативой которого, в рутинной клинической практике, может служить адаптированный «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения».

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лечение онкологических больных пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой нашего времени. Доля людей старшей возрастной группы в общей структуре населения страны растет, а они существенно различаются по своему физическому, когнитивному и психическому статусу. Несмотря на высокую распространенность КРР и высокую частоту смертности, пациенты пожилого и старческого возраста недостаточно представлены в клинических исследованиях [60]. Decoster и соавторами [82] было отмечено, что клиническое представление врача о возрасте пациента повлияли на выбор тактики лечения у 45% пожилых пациентов, тогда как проведение комплексной гериатрической оценки (КГО) изменило выбор тактики лечения только в 5,0%, включая как уменьшение, так и увеличение интенсивности терапии или назначение стандартной терапии вместо редукции доз. Поэтому крайне важно внедрение в рутинную клиническую практику систематического и научно обоснованного метода комплексной гериатрической оценки больных ЗНО пожилого и старческого возраста.

Актуальность настоящего исследования подтверждается еще и тем, что одновременно с нашим исследованием на конгрессе ASCO в 2020 году были представлены результаты нескольких исследований, основанных на использовании КГО в клинической практике врачей-онкологов и оценки влияния результатов КГО на тактику выбора лечения ЗНО у больных пожилого и старческого возраста [18].

В исследовании Morishima et al. [47] оценивали результаты КГО в качестве прогностического фактора общей выживаемости (ОВ) у 4 746 больных КРР (любой стадии) старше 70 лет. Использовались следующие методы КГО: шкала ADL, индекс Кетле (ИМТ) и оценка коморбидности. В течение 5-летнего периода наблюдения смертность от всех причин составила 38,1%. Этот показатель был

достоверно выше у пациентов с легкой и умеренной сопутствующей патологией (ОР 1,32 [95% ДИ 1,20;1,45]) и тяжелой сопутствующей патологией (ОР 1,58 [95% ДИ 1,29;1,94]) по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Дефицит массы тела также был ассоциирован с более высокой смертностью от всех причин у больных КРР (ОР 1,51 [95% ДИ 1,34;1,71]). Несмотря на несомненную значимость результатов исследования Morishima et al., важно отметить:

- с целью большей выборки больных КРР в исследование включались пациенты с различными стадиями заболевания, которые заведомо отличаются и по объему лечения, и по показателям 5-летней ОВ;
- не подлежали анализу пожилые пациенты в возрасте от 60 до 70 лет (ЗНО и специализированное лечение могут провоцировать развитие гериатрических синдромов и сопутствующих заболеваний и в данной возрастной группе);
- заявленные методы КГО не учитывали когнитивные функции, нутритивный статус и психологическое состояние;
- не проводилась коррекция выявленных гериатрических нарушений и оценка влияния этих мероприятий на ОВ.

В представленном научно-квалификационном исследовании все больные мКРР были сопоставимы по полу, возрасту, локализации первичной опухоли, отдаленных метастазов и проведенному лечению. В ходе исследования была выполнена оценка всех компонентов КГО: функциональный статус; сопутствующая патология; когнитивная функция; состояние психического здоровья; социальный статус; нутритивный статус. По результатам КГО, принималось решение о необходимости исходной редукции доз препаратов. Мультидисциплинарной командой были разработаны мероприятия, направленные на коррекцию выявленных нарушений, которые проводились на протяжении всего лечения. Доказано, что проведение коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии позволяет улучшить функциональное состояние больных мКРР старше 60 лет, переносимость химиотерапии, что способствует соблюдению запланированного режима лечения, и положительно

отражается на двухлетней общей выживаемости (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], $p < 0,05$).

В другом исследовании GAP-70, также представленном на конгрессе ASCO в 2020 году, проанализировали влияние результатов КГО на выбор тактики лечения и на показатели ОВ. Проанализированы сведения о 718 больных III и IV стадией ЗНО желудочно-кишечного тракта в возрасте 70 лет и старше: у 349 пациентов проводилась КГО против 369 пациентов, которым тактика лечения определялась без учета КГО. В группе пациентов с КГО значительно чаще выполнялась редукция доз препаратов: у 49% больных против 35% больных в группе без КГО ($p = 0,016$), что способствовало снижению токсичности лечения. Значимых отличий в 6-месячной ОВ не наблюдалось ($p = 0,33$) [45] вероятно по причине отсутствия коррекции гериатрических синдромов на фоне проведения специализированного лечения.

Полученные в ходе нашего исследования результаты, подтверждают необходимость проведения КГО для определения тактики лечения и повышения эффективности первой линии терапии мКРР у больных пожилого и старческого возраста, что сопоставимо с результатами исследования GAP-70. Исходная редукция доз препаратов на 25% с учетом гериатрического статуса выполнялась в 27,4% (17/62) случаев, тогда как в группе без оценки и коррекции гериатрических синдромов редукция доз выполнялась в связи с развитием тяжелых нежелательных явлений в 16,1% (19/118) случаев. Однако наше исследование демонстрирует клиническую пользу не только проведения КГО, но и коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии: частота и степень нежелательных явлений в группе больных мКРР старше 60 лет, проходивших лечение на фоне оценки и коррекции гериатрических синдромов, была значительно ниже. Многофакторный анализ показал значимое негативное влияние возраста старше 60 лет (ОР 3,5 [95% ДИ 1,411; 8,824], $p < 0,01$) на двухлетнюю ОВ, однако коррекция гериатрических синдромов способствует увеличению ОВ (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], $p < 0,05$).

Еще одним исследованием, представленным на конгрессе ASCO 2020, было

исследование GAIN, в котором изучалось влияние КГО и работы мультидисциплинарной команды на токсический профиль химиотерапии и возникновение неотложных состояний, требующих экстренной госпитализации. В исследование включены сведения о 620 больных ЗНО (любой стадии) в возрасте 65 лет и старше, начинающих новую линию химиотерапии: из них под наблюдением мультидисциплинарной команды находились 413 больных, которым проводилась КГО. Токсичность химиотерапии 3-5 степени наблюдалась у 50% больных в группе с КГО, и у 60% больных в группе без КГО ($p=0,02$). Полный курс лечения прошли 70% больных в группе с КГО, и 59% больных в группе без КГО ($p<0,01$). Не было обнаружено статистически значимых различий между группами в отношении экстренных госпитализаций и обращений за неотложной помощью [48]. Несмотря на большую выборку больных, и позитивные результаты, подчеркивающие важность КГО и работы мультидисциплинарной команды, само исследование основано на данных гетерогенной группы больных КРР (любой стадии и степени предлеченности), которым проводились различные режимы противоопухолевого лекарственного лечения, заведомо различающиеся и по профилю токсичности, и по конечным целям в достижении результата.

В представленном нами исследовании выполнено сравнение токсического профиля у однотипно пролеченных больных мКРР пожилого и старческого возраста (в рамках первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev) в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов. Все пациенты, включенные в группу с коррекцией гериатрических синдромов, также находились под наблюдением мультидисциплинарной команды с участием онколога, гастроэнтеролога, невролога, терапевта, кардиолога, клинического психолога, врача-ЛФК и других профильных специалистов, включая сотрудников отделения реабилитации. Токсический профиль первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev был ниже в группе больных мКРР, в которой пациенты пожилого и старческого возраста проходили оценку и коррекцию гериатрических синдромов под наблюдением мультидисциплинарной команды. В группе больных

«FOLFOX-6±Bev без КГС» частота развития нейтропении составила 65%, тромбоцитопении – 23,8%, анемии – 82,5%. Частота токсичности в группе пожилых больных «FOLFOX-6±Bev+КГС» была значимо ниже: нейтропения – 19,5% ($p<0,01$), тромбоцитопения – 19,5% ($p>0,05$), анемия – 56,1% ($p<0,01$). Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что определение тактики лечения больных пожилого и старческого возраста мультидисциплинарной командой, с учетом оценки и коррекции гериатрических синдромов, позволяет добиться лучшей переносимости первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev.

Исследование INTEGRATE, посвящено изучению влияния работы тандема гериатра и врача-онколога на качество жизни пожилых людей с ЗНО или лимфомой, начинающих новую линию лечения, включая таргетную терапию. В исследование были включены больные ≥ 70 лет ($n=154$): 76 пациентам проводилась КГО и специализированные вмешательства, включая поддерживающую терапию, физические упражнения, лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию полипрагмазии против 78 больных группы контроля. Первичной точкой исследования была оценка качества жизни с использованием индекса функциональности пожилых людей (ELFI), разработанный самими авторами исследования. Через 24 недели наблюдения пациенты в группе с КГО имели лучшие показатели качества жизни согласно опроснику ELFI, чем пациенты без КГО (73,1 против 64,6; $p=0,04$) [40]. Плюсом данного исследования, является то, что это одно из немногих исследований, в котором проводилась оценка и коррекция гериатрических синдромов. Однако в него включено небольшое количество больных с различными солидными и лимфопролиферативными заболеваниями, также в данном исследовании не оценивалось влияние специализированных вмешательств на отдельные гериатрические синдромы.

Особенностью нашего исследования является то, что проанализированы сведения о 180 однотипно пролеченных больных мКРР и выполнена оценка влияния КГС на гериатрический статус больных пожилого и старческого

возраста. В процессе нашего исследования 41 больному мКРР пожилого и старческого возраста проводилась оценка и коррекция гериатрических синдромов. В рамках отделения реабилитации больным проводилась нутритивная поддержка, лечебная-физкультура, поддерживающая и сопроводительная терапия, лечение соматической патологии, индивидуальные и групповые занятия с клиническим психологом. Данные мероприятия позволили улучшить показатели гериатрического статуса больных пожилого и старческого возраста. На фоне коррекции гериатрических синдромов показатель нутритивного статуса повысился у 85% (35/41) больных ($p < 0,001$); снизилась выраженность болевого синдрома до 34,2% (14/41) больных ($p = 0,12$), у всех 100% больных повысился уровень физической активности (ежедневные физические упражнения) ($p < 0,001$), показатель когнитивных функций повысился – у 56% (23/41) ($p = 0,01$), депрессия наблюдалась у 7,3% (3/41) больных ($p < 0,01$), зависимость от посторонней помощи – у 30% (12/41) больных ($p = 0,035$). Таким образом, коррекция гериатрических синдромов у больных мКРР пожилого и старческого возраста значительно улучшает функциональное состояние данной группы больных, выражающееся в снижении болевого синдрома, повышении физической активности, отсутствии недостаточности питания и социальной адаптации.

Комплексное гериатрическое обследование больных ЗНО позволило оптимизировать предварительную оценку пациентов и выявление проблем, требующих гериатрического вмешательства. Однако проведение полноценного гериатрического обследования занимает длительное время, что затруднительно в рутинной онкологической практике. В рамках диссертационного исследования впервые разработан адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных ЗНО пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения (получен патент РФ на изобретение). Данный опросник позволяет выявить основные возраст-ассоциированные состояния: утрата самообслуживания, нутритивная недостаточность, когнитивные нарушения, недержание мочи, синдром старческой астении, коморбидность, а также учитывает статус по шкале ECOG. Выявление у пациента комбинации

сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, свидетельствует о повышенном риске развития тяжелых нежелательных явлений, поэтому результаты тестирования позволяют принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов. Результаты тестирования были сопоставлены с результатами комплексного гериатрического обследования: чувствительность адаптированного гериатрического опросника составила 88,24%, специфичность – 93,18%. Отличие адаптированного гериатрического опросника от скрининга пациентов при помощи опросника G8 (Geriatric 8) заключается в том, что он позволяет диагностировать большее количество возраст-ассоциированных нарушений, тогда как скрининг G8 предназначен для выявления пациентов с синдромом старческой астении и направления пациентов на комплексное гериатрическое обследование. Более того, согласно исследованию, Bellera et al. [84] скрининг G8 рекомендован к использованию у больных старше 70 лет (больные младше 70 лет в исследование не включались), тогда как по определению ВОЗ пожилым считается возраст старше 60 лет. Чувствительность скрининга G8 составляет 85%, что приблизительно совпадает с показателями чувствительности адаптированного гериатрического опросника. Специфичность скрининга G8 ниже – 65%.

Анализ литературных данных показал, что существующие исследования ранее не включали однотипно пролеченных онкологических больных, и не оценивали влияние коррекции гериатрических синдромов на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста. Результаты нашего исследования демонстрируют клиническую пользу проведения оценки и коррекции гериатрических синдромов, выражающуюся в повышении эффективности первой линии системной терапии больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди больных пожилого и старческого возраста. Лечение больных пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой нашего времени. На организм больного человека влияет само онкологическое заболевание, сопутствующая патология и гериатрический статус, поэтому необходимо учитывать все эти факторы при планировании лечения у больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста.

Оценка и коррекция гериатрических синдромов позволяет врачу онкологу полноценно оценить физическое и психическое состояние здоровья, а также социальный статус больных пожилого и старческого возраста, выявить нарушения, которые не учитываются при рутинном осмотре. На основе этих данных возможно прогнозировать риски развития тяжелых нежелательных явлений и разработать наиболее эффективную тактику ведения пациентов с учетом не только хронологического возраста, но и гериатрического статуса.

Лечение больных мКРР пожилого и старческого возраста требует мультидисциплинарного подхода с участием врача-онколога, терапевта, гастроэнтеролога, невролога, психолога, врача ЛФК и других профильных специалистов. Предложенный мультидисциплинарный подход к разработке плана лечения больных метастатическим колоректальным раком, с учетом оценки коррекции гериатрических синдромов на фоне первой линии системного противоопухолевого лечения, помогает улучшить функциональное состояние больных и снизить токсический профиль лекарственного лечения, что способствует соблюдению плана лечения, и тем самым повышает эффективность первой линии противоопухолевой терапии по схеме FOLFOX-6±Bev у больных мКРР пожилого и старческого возраста.

На сегодняшний день не существует единого стандартизированного метода оценки состояния больных пожилого и старческого возраста с учетом не только

физического статуса, сопутствующих заболеваний, но и гериатрического статуса. Разработанный адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста позволяет принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов, что способствует снижению частоты развития осложнений химиотерапии тяжелой степени, соблюдению запланированного режима лечения и улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

ВЫВОДЫ

1. У больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) и у больных среднего возраста (45-59 лет) перед началом противоопухолевого лечения по схеме FOLFOX-6±Bev выявлены следующие гериатрические синдромы: когнитивные нарушения – 70,7% и 33,3% ($p<0,01$); депрессия – 31,7% и 33,3% ($p>0,05$); зависимость от посторонней помощи – 53,7% и 38,1% ($p>0,05$); мальнутриция – 56,1% и 42,8% ($p>0,05$), болевой синдром 51,2% и 19% ($p=0,01$), соответственно.
2. На фоне первой линии противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов значительно улучшились показатели гериатрического статуса у больных пожилого и старческого возраста: физическая активность возросла у всех больных ($p<0,001$); показатель когнитивных функции повысился до ≥ 27 баллов у 56% ($p=0,01$); показатель нутритивного статуса – до 25,9 баллов у 85% больных ($p<0,001$); снизились зависимость от посторонней помощи на 23,7% ($p=0,035$) и частота депрессии – на 24,4% ($p<0,01$).
3. В группе больных на фоне первой линии противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов (КГС) возраст и редукция доз препаратов не оказывали влияния на объективный ответ ($p>0,05$), клинически значимый ответ ($p>0,05$) и бессобытийную выживаемость ($p=0,99$).
4. У больных мКРР старше 60 лет проведение оценки и коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии привело к снижению профиля токсичности по сравнению с группой без КГС: анемия 1-3 степени развивалась у 56,1% против 82,5% ($p<0,01$); нейтропения 3 степени не зарегистрирована против 11% ($p<0,05$); гепатотоксичность 1 степени – у 2,4% против гепатотоксичности 1-3 степени – у 46% ($p<0,001$), соответственно.

5. По данным многофакторного анализа у больных метастатическим колоректальным раком (n=180) на фоне противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов отмечено увеличение медианы двухлетних бессобытийной выживаемости (ОР 0,5 [95% ДИ 0,325; 0,801], p=0,003) и общей выживаемости (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], p<0,05).
6. Адаптированный гериатрический опросник «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» позволяет прогнозировать риск развития осложнений на фоне системной химиотерапии и принять решение о редукции доз противоопухолевых препаратов с учетом гериатрического и функционального состояния больного (чувствительность – 88,24%, специфичность – 93,18%, p <0,001).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения больных метастатическим колоректальным раком в клинической практике врачей-онкологов целесообразно проводить комплексное гериатрическое обследование, альтернативой которого в рутинной клинической практике может служить адаптированный гериатрический опросник.
2. В лечении больных мКРР пожилого и старческого возраста должна принимать участие мультидисциплинарная команда: врач-онколог, терапевт, невролог, гастроэнтеролог, клинический психолог, врач ЛФК и другие профильные специалисты. Необходимо проведение мероприятий, направленных на коррекцию гериатрических синдромов и оценка влияния этих мероприятий на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста.
3. Необходима апробация адаптированного гериатрического опросника у больных пожилого и старческого возраста с различными ЗНО для оценки функционального состояния и выбора тактики лечения.
4. Целесообразно внедрить в программу дополнительного профессионального образования всех сотрудников, участвующих в процессе оказания помощи людям пожилого и старческого возраста с метастатическим колоректальным раком тематических курсов по вопросам геронтологии и гериатрии в онкологической практике.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Необходимо дальнейшее проведение исследований по выявлению основных клинических гериатрических синдромов у больных пожилого и старческого возраста с другими злокачественными новообразованиями для принятия решения при выборе химиотерапевтического, хирургического и лучевого лечения.
2. Необходима оценка влияния работы мультидисциплинарной команды и проведения мероприятий по коррекции гериатрических синдромов на непосредственные и отдаленные результаты химиотерапевтического, хирургического и лучевого лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста.
3. Внедрение «Способа оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» в клиническую практику врачей онкологов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------------|---|
| БОС-терапия | – метод биологической обратной связи |
| БСВ | – бессобытийная выживаемость |
| ВБП | – выживаемость без прогрессирования |
| ВОЗ | – Всемирная организация здравоохранения |
| ГО | – гериатрическая оценка |
| ГС | – гериатрический синдром |
| ДИ | – доверительный интервал |
| ДЛТ | – дистанционная лучевая терапия |
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | – индекс массы тела |
| КГО | – комплексная гериатрическая оценка |
| КГС | – коррекция гериатрических синдромов |
| КЗО | – клинически значимый ответ |
| КПТ | – когнитивная поведенческая терапия |
| КРР | – колоректальный рак |
| КСФ | – колониестимулирующий фактор |
| ЛТ | – лучевая терапия |
| МКБ-10 | – международная классификация болезней |
| мКРР | – метастатический колоректальный рак |
| ОВ | – общая выживаемость |
| ОО | – объективный ответ |
| ОР | – отношение рисков |
| ПМСЗНО | – первично-множественное синхронное злокачественное новообразование |
| ПО | – полный ответ |
| ФВЛЖ | – фракция выброса левого желудочка |
| ADL | – activity daily live – шкала повседневной активности |

| | |
|--------|--|
| CDT | – Clock Drawing test – тест рисования часов |
| CIRS-G | – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics – Гериатрическая шкала кумулятивности расстройств |
| ECOG | – Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная Кооперативная Онкологическая Группа |
| FIGO | – Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique – Международная федерация гинекологии и акушерства |
| fTRST | – фламандская версия опросника скрининга рисков Triage |
| G8 | – опросник Geriatric 8 |
| GDS | – Geriatrics Depression Scale – Гериатрическая шкала оценки депрессии) |
| IADL | – instrumental activity daily live – шкала повседневной инструментальной активности) |
| MMSE | – Mini Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса |
| MNA | – Mini Nutritional assessment – Краткая шкала оценки питания |
| NCCN | – Национальная комплексная сеть по борьбе с раком |
| SAOP | – скрининг старшей онкологической программы для взрослых |
| SIOG | – Международное общество гериатрической онкологии |
| VES-13 | – Vulnerable Elders Survey-13 – опрос уязвимых пожилых людей-13 |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов В.Н. Онкогеронтология / В.Н. Анисимов, А.М. Беляев. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – 512 р.
2. Барсуков В.Н. Эволюция демографического и социального конструирования возраста «старости» / В.Н. Барсуков, О.Н. Калачикова // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 35-55.
3. Горелик С.Г. Синдром старческой астении и гериатрические синдромы у возрастных пациентов хирургического профиля / С.Г. Горелик // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17283>.
4. Журавлева Т.П. Основы гериатрии / Т.П. Журавлева. – Москва: Форум, 2007. – 287 р.
5. Ильницкий А.Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии / А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев // Геронтология. – 2013. – № 1-1. – URL: <http://gerontology.esrae.ru/1-2>.
6. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 р.
7. Колпина Л.В. Геронтологический эйджизм в учреждениях здравоохранения и социальной защиты и направления его преодоления / Л.В. Колпина // Актуальные проблемы медицины. – 2015. – Т. 30, № 10 (207). – С. 144-151.
8. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Н.А. Бриш [и др.]. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 116 с.

9. Лядов В.К. Саркопения – ведущий фактор развития тяжелых осложнений в хирургии рака ободочной кишки / В.К. Лядов, В.Г. Полушкин // Злокачественные Опухоли. – 2019. – Т. 9, № 3S1. – С. 66-67.
10. Опыт применения компьютерной программы специализированного гериатрического осмотра в онкологической практике / Д.В. Думачев, С.Г. Горелик, К.И. Прощаев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, Спецвыпуск 2. – С. 368-369.
11. Особенности лечения злокачественных новообразований у больных пожилого и старческого возраста: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Н.А. Бриш [и др.]. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 164 с.
12. Особенности проведения противоопухолевого лечения у пациентов геронтологического профиля: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Н.А. Бриш [и др.]. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 84 р.
13. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 4-е издание расширенное и дополненное. – Москва: Практическая медицина, 2018. – 688 р.
14. Саркопения и распределение жировой ткани у пациентов с колоректальным раком / В.К. Лядов, В.Н. Егиев, А.П. Серяков [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 22, № 3. – С. 33-37.
15. Снеговой А.В. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии практическая онкология / А.В. Снеговой // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, №3. – С. 136-145.
16. Стилиди И.С. Тревожность и когнитивная дисфункция у пожилых пациентов с опухолями брюшной полости / И.С. Стилиди, А.Ю. Котюкова, В.К. Лядов // Современная онкология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61-63.

17. Ткачева О.Н. Клинические тесты в гериатрии: методические рекомендации / О.Н. Ткачева. – Москва: Прометей, 2019. – 62 с.
18. A geriatric assessment (GA) intervention to reduce treatment toxicity in older patients with advanced cancer: A University of Rochester Cancer Center NCI community oncology research program cluster randomized clinical trial (CRCT) / S.G. Mohile, M.R. Mohamed, E. Culakova [et al.] // JCO. – 2020. – Vol. 38, № 15, Suppl. – P. 12009-12009.
19. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression / A. Magnuson, S. Sattar, G. Nightingale [et al.] // American Society of Clinical Oncology Educational Book. – 2019. – Vol. 39. – P. e96-e109.
20. Aapro M. ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient / M. Aapro, D. Schrijvers. – 2nd ed. – ESMO Handbook Series, 2016. – 168 p.
21. Adjuvant Treatment in Older Patients with Rectal Cancer: A Population-Based Review / S.L. Liu, P. O'Brien, Y. Zhao [et al.] // Current Oncology. – 2018. – Vol. 25, № 6. – P. 499-506.
22. Association between a cognitive screening test and severe chemotherapy toxicity in older adults with cancer / R.V. Jayani, A.M. Magnuson, C.L. Sun [et al.] // Journal of Geriatric Oncology. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 284-289.
23. Association of Cancer With Geriatric Syndromes in Older Medicare Beneficiaries / S.G. Mohile, L. Fan, E. Reeve [et al.] // JCO. – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 1458-1464.
24. Balducci L. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach / L. Balducci, M. Extermann // The Oncologist. – 2000. – Vol. 5, № 3. – P. 224-237.
25. Balducci L. Polypharmacy and the management of the older cancer patient / L. Balducci, D. Goetz-Parten, M.A. Steinman // Annals of Oncology. – 2013. – Vol. 24. – P. vii36-vii40.
26. Bernstein C.N. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases / C.N. Bernstein, W.D. Leslie, M.S. Leboff // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, № 3. – P. 795-841.

27. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines / R. Coleman, J.J. Body, M. Aapro [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – P. iii124-iii137.
28. Cancer Risk Among Older Adults: Time for Cancer Prevention to Go Silver / M.C. White, D.M. Holman, R.A. Goodman, L.C. Richardson // *The Gerontologist*. – 2019. – Vol. 59, Suppl. 1. – P. S1-S6.
29. Cancer today. – 2021. – URL: <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed: 08.06.2021).
30. Clegg A. Diagnostic test accuracy of simple instruments for identifying frailty in community-dwelling older people: a systematic review / A. Clegg, L. Rogers, J. Young // *Age and Ageing*. – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 148-152.
31. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis / F. Cosman, S.J. de Beur, M.S. LeBoff [et al.] // *Osteoporos Int*. – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 2359-2381.
32. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures / N. Achamrah, G. Colange, J. Delay [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200465.
33. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study / L. Repetto, L. Fratino, R.A. Audisio [et al.] // *JCO*. – 2002. – Vol. 20, № 2. – P. 494-502.
34. Coughlan T. Osteoporosis and fracture risk in older people / T. Coughlan, F. Dockery // *Clin. Med. (Lond)*. – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 187-191.
35. Cruz-Jentoft, A.J. Sarcopenia / A.J. Cruz-Jentoft, A.A. Sayer // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393, № 10191. – P. 2636-2646.
36. Designing Therapeutic Clinical Trials for Older and Frail Adults With Cancer: U13 Conference Recommendations / A. Hurria, W. Dale, M. Mooney [et al.] // *JCO*. – 2014. – Vol. 32, № 24. – P. 2587-2594.
37. Dotan E. NCCN Older Adult Oncology Guidelines / E. Dotan, L.C. Walter. – National Comprehensive Cancer Network, 2021. – 85 p.

38. Effect of a multicomponent exercise programme (VIVIFRAIL) on functional capacity in frail community elders with cognitive decline: study protocol for a randomized multicentre control trial / A. Casas-Herrero, I. Anton-Rodrigo, F. Zambom-Ferraresi [et al.] // *Trials*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 362.
39. Effect of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Prevention in Gastric Cancer Patients After Gastrectomy / J.S. Lim, S.-H. Jin, S.-B. Kim, J.-I. Lee // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 46, № 8. – P. 669-674.
40. ELderly Functional Index (ELFI): Validation of a self-reported measure of functional status in cancer patients / W.-K. Soo, M. King, A. Pope [et al.] // *JCO*. – 2020. – Vol. 38, № 15, Suppl. – P. e19126-e19126.
41. Epigenetic Aging: More Than Just a Clock When It Comes to Cancer / M. Yu, W.D. Hazelton, G.E. Luebeck, W.M. Grady // *Cancer Res*. – 2020. – Vol. 80, № 3. – P. 367-374.
42. Exclusion of Older People from Clinical Trials: Professional Views from Nine European Countries Participating in the PREDICT Study / P. Crome, F. Lally, A. Cherubini [et al.] // *Drugs & Aging*. – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 667-677.
43. Fractures of the Sacrum After Chemoradiation for Rectal Carcinoma: Incidence, Risk Factors, and Radiographic Evaluation / H.J. Kim, P.J. Boland, D.S. Meredith [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2012. – Vol. 84, № 3. – P. 694-699.
44. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype / L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. M146-M157.
45. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer / E. Soto-Perez-de-Celis, D. Li, Y. Yuan [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. e305-e316.
46. General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force's position statement / R.G. Sarrió, M.A. Rebollo, M.J. Molina Garrido [et al.] // *Clin. Transl. Oncol*. – 2018. – Vol. 20, № 10. – P. 1246-1251.

47. Geriatric assessment domains to predict overall survival in older cancer patients: An analysis of functional status, comorbidities, and nutritional status as prognostic factors / T. Morishima, A. Sato, K. Nakata, I. Miyashiro // *Cancer Med.* – 2020. – Vol. 9, № 16. – P. 5839-5850.
48. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A randomized controlled trial / D. Li, C.-L. Sun, H. Kim [et al.] // *JCO.* – 2020. – Vol. 38, № 15, Suppl. – P. 12010-12010.
49. Global Incidence of Frailty and Prefrailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / R. Ofori-Asenso, K.L. Chin, M. Mazidi [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2, № 8. – P. e198398.
50. Gonzalez M.C. Bioelectrical impedance analysis in the assessment of sarcopenia / M.C. Gonzalez, T.G. Barbosa-Silva, S.B. Heymsfield // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care.* – 2018. – Vol. 21, № 5. – P. 366-374.
51. Gray L. Comprehensive geriatric assessment ‘online’ / L. Gray, R. Wootton // *Australasian Journal on Ageing.* – 2008. – Vol. 27, № 4. – P. 205-208.
52. Halli-Tierney A.D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing / A.D. Halli-Tierney, C. Scarbrough, D. Carroll // *Am. Fam. Physician.* – 2019. – Vol. 100, № 1. – P. 32-38.
53. Handbook of Cancer-Related Bone Disease / R.E. Coleman, P.-A. Abrahamsson, C.E. Higham [et al.]. – 2nd ed. – Bristol: BioScientifica, 2012. – 103 p.
54. Higham C.E. Bone Health and Pelvic Radiotherapy / C.E. Higham, S. Faithfull // *Clinical Oncology.* – 2015. – Vol. 27, № 11. – P. 668-678.
55. Impact and Feasibility of a Comprehensive Geriatric Assessment in the Oncology Setting: A Pilot Study / A.M. Horgan, N.B. Leighl, L. Coate [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology.* – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 322-328.
56. Impact de l'évaluation gériatrique sur la décision de traitement en oncologie thoracique / V. Aliamusa, C. Adamb, M. Druet-Cabanac [et al.] // *Revue des Maladies Respiratoires.* – 2011. – Vol. 28, № 9. – P. 1124-1130.

57. Implementing a multidisciplinary approach for older adults with Cancer: geriatric oncology in practice / C.J. Presley, J.L. Krok-Schoen, S.A. Wall [et al.] // *BMC Geriatr.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 231.
58. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients / P. Chaïbi, N. Magné, S. Breton [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2011. – Vol. 79, № 3. – P. 302-307.
59. Insufficiency Fractures After Pelvic Radiotherapy in Patients With Prostate Cancer / S. Iğdem, G. Alço, T. Ercan [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2010. – Vol. 77, № 3. – P. 818-823.
60. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer / H. Wildiers, P. Heeren, M. Puts [et al.] // *JCO.* – 2014. – Vol. 32, № 24. – P. 2595-2603.
61. Is cancer biology different in older patients? / Y. Van Herck, A. Feyaerts, S. Alibhai [et al.] // *The Lancet Healthy Longevity.* – 2021. – Vol. 2, № 10. – P. e663-e677.
62. Johnston C.B. Osteoporosis in Older Adults / C.B. Johnston, M. Dagar // *Med. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 104, № 5. – P. 873-884.
63. Kennedy B.J. Aging and cancer / B.J. Kennedy // *JCO.* – 1988. – Vol. 6, № 12. – P. 1903-1911.
64. Kim J. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults / J. Kim, A.L. Parish // *Nurs. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 52, № 3. – P. 457-468.
65. Liedman B. Symptoms after total gastrectomy on food intake, body composition, bone metabolism, and quality of life in gastric cancer patients – is reconstruction with a reservoir worthwhile / B. Liedman // *Nutrition.* – 1999. – Vol. 15, № 9. – P. 677-682.
66. LiverMetSurvey ARCAD. – URL: <https://livermetsurvey-arcad.org/> (accessed: 29.10.2021).
67. Lustberg M.B. Bone Health in Adult Cancer Survivorship / M.B. Lustberg, R.E. Reinbolt, C.L. Shapiro // *JCO.* – 2012. – Vol. 30, № 30. – P. 3665-3674.

68. Magnuson A. Models of Care in Geriatric Oncology / A. Magnuson, W. Dale, S. Mohile // *Curr. Geri Rep.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 182-189.
69. Miller P.D. Management of severe osteoporosis / P.D. Miller // *Expert Opin Pharmacother.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 473-488.
70. Oh D. Insufficiency fracture after radiation therapy / D. Oh, S.J. Huh // *Radiat Oncol J.* – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 213.
71. Onco-Geriatric Approach for the Management of Older Patients with Cancer / M. Cesari, G. Colloca, F. Cerullo [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association.* – 2011. – Vol. 12, № 2. – P. 153-159.
72. Oxaliplatin plus fluoropyrimidines as adjuvant therapy for colon cancer in older patients: A subgroup analysis from the TOSCA trial / G. Rosati, S. Lonardi, F. Galli [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2021. – Vol. 148. – P. 190-201.
73. Pelvic fractures after radiotherapy for cervical cancer: Implications for Survivors / K.M. Schmeler, A. Jhingran, R.B. Iyer [et al.] // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116, № 3. – P. 625-630.
74. Pelvic insufficiency fracture after definitive radiotherapy for uterine cervical cancer: retrospective analysis of risk factors / H. Uezono, K. Tsujino, K. Moriki [et al.] // *Journal of Radiation Research.* – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 1102-1109.
75. Pelvic insufficiency fractures in patients with cervical and endometrial cancer treated with postoperative pelvic radiation / K.K. Shih, M.R. Folkert, M.A. Kollmeier [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2013. – Vol. 128, № 3. – P. 540-543.
76. Physical activity in the androgen receptor knockout mouse: Evidence for reversal of androgen deficiency on cancellous bone / J. Ophoff, F. Callewaert, K. Venken [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2009. – Vol. 378, № 1. – P. 139-144.
77. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology / M. Sharma, K.P. Loh, G. Nightingale [et al.] // *Journal of Geriatric Oncology.* – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 346-353.

78. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology / S.G. Mohile, W. Dale, M.R. Somerfield [et al.] // *JCO*. – 2018. – Vol. 36, № 22. – P. 2326-2347.
79. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score: CRASH Score / M. Extermann, I. Boler, R.R. Reich [et al.] // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, № 13. – P. 3377-3386.
80. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer / J. Wydmanski, P. Polanowski, A. Tukiendorf, B. Maslyk // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 118, № 3. – P. 535-539.
81. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study / C. Kenis, D. Bron, Y. Libert [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24, № 5. – P. 1306-1312.
82. Relevance of Geriatric Assessment in Older Patients With Colorectal Cancer / L. Decoster, L. Vanacker, C. Kenis [et al.] // *Clinical Colorectal Cancer*. – 2017. – Vol. 16, № 3. – P. e221-e229.
83. Risk of endocrine pancreatic insufficiency in patients receiving adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer / C. Gemici, M. Sargin, O. Uygur-Bayramicli [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. – 2013. – Vol. 107, № 2. – P. 195-199.
84. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool / C.A. Bellera, M. Rainfray, S. Mathoulin-Pélissier [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 2166-2172.
85. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations / L. Decoster, K. Van Puyvelde, S. Mohile [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 288-300.
86. Senior adult oncology / A. Hurria, I.S. Browner, H.J. Cohen [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw*. – 2012. – Vol. 10, № 2. – P. 162-209.

87. Senior Adult Oncology, Version 2.2014 / A. Hurria, T. Wildes, S.L. Blair [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 82-126.
88. Siegel R.L. Cancer statistics, 2017 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // Cancer Journal for Clinicians. – 2017. – Vol. 67, № 1. – P. 7-30.
89. Testosterone and the male skeleton: a dual mode of action / M. Sinnesael, S. Boonen, F. Claessens [et al.] // J Osteoporos. – 2011. – Vol. 2011. – P. 240328.
90. The Globalization of Geriatric Oncology: From Data to Practice / R. Kanavar, S. Mohile, E. Soto-Perez-de-Celis, H. Singh // American Society of Clinical Oncology Educational Book. – 2020. – Vol. 40. – P. e107-e115.
91. The MDS Mortality Risk Index: The evolution of a method for predicting 6-month mortality in nursing home residents / D. Porock, D. Parker-Oliver, G.F. Petroski, M. Rantz // BMC Res Notes. – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 200.
92. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review / C. Handforth, A. Clegg, C. Young [et al.] // Annals of Oncology. – 2015. – Vol. 26, № 6. – P. 1091-1101.
93. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review / I. Artaza-Artabe, P. Sáez-López, N. Sánchez-Hernández [et al.] // Maturitas. – 2016. – Vol. 93. – P. 89-99.
94. The role of comprehensive geriatric assessment in the treatment of cancer patients in elderly and senile age / Y.V. Alekseeva, T.Y. Semiglazova, B.S. Kasparov [et al.] // Adv. Gerontol. – 2020. – Vol. 33, № 1. – P. 65-73.
95. Webb G.J. Chronic radiation enteritis and malnutrition: Radiation enteritis and malnutrition / G.J. Webb, R. Brooke, A.N. De Silva // Journal of Digestive Diseases. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 350-357.
96. Wildes T.M. Make time for gait speed: vital to staging the aging / T.M. Wildes // Blood. – 2019. – Vol. 134, № 4. – P. 334-336.
97. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems // ICD-10. – 10th revision, Fifth edition, 2016. – Geneva: World Health Organization, 2015. – 3 p.

98. World Population Ageing 2020 Highlights // United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. – 2020. – URL: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pdf/files/files/documents/2020/Sep/un_pop_2020_pf_ageing_10_key_messages.pdf.

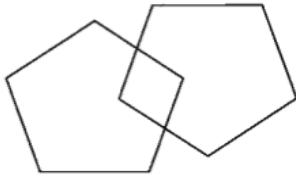
ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

***Краткая шкала оценки психического статуса
(Mini Mental State Examination, MMSE)***

| Параметр | Ответы в баллах |
|--|-----------------|
| 1. Ориентировка во времени: попросите пациента указать | 5 |
| Число | 1 |
| Месяц | 1 |
| Год | 1 |
| День недели | 1 |
| Время года | 1 |
| 2. Ориентировка в месте: попросите пациента сообщить, где он находится? | 5 |
| Страна | 1 |
| Область | 1 |
| Город | 1 |
| Клиника | 1 |
| Этаж | 1 |
| 3. Немедленное воспроизведение: назовите три не связанных друг с другом предмета и попросите больного повторить | 3 |
| Карандаш | 1 |
| Дом | 1 |
| Копейка | 1 |
| 4. Концентрация внимания и счет: попросите больного 5 раз последовательно вычесть 7 из 100 (или произнести слово «земля» наоборот) | 5 |
| 100-7=93 | 1 |
| 93-7=86 | 1 |

| | |
|--|---|
| 86-7=79 | 1 |
| 79-7=72 | 1 |
| 72-7=65 | 1 |
| 5. Отсроченное воспроизведение: попросите больного вспомнить 3 предмета, названные при проверке немедленного воспроизведения | 3 |
| Карандаш | 1 |
| Дом | 1 |
| Копейка | 1 |
| 6. Речь и выполнение действий: Показываем ручку и часы, спрашиваем: «Как это называется?» | 2 |
| Часы | 1 |
| Ручка | 1 |
| Просим повторить предложение: «Никаких если, и или но» | 1 |
| Попросите больного выполнить последовательность из 3-х действий: «Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на пол» | 3 |
| Напишите на листе бумаги «Закройте глаза», покажите пациенту и попросите его выполнить то, что он прочитал | 1 |
| Попросите больного написать предложение (в предложении должно быть подлежащее и сказуемое, оно должно иметь смысл) | 1 |
| Попросите больного скопировать рисунок  | 1 |
| Общий балл | |

Интерпретация результатов:

28-30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24-27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20-23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0-10 баллов – тяжелая деменция.

Приложение Б
(справочное)

Тест рисования часов

Тест проводится следующим образом: больному надо дать чистый лист нелинованной бумаги и карандаш, попросить нарисовать круглые часы с цифрами на циферблате, и чтобы стрелки показывали, например, «без пятнадцати два». Пациент самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции. В норме, это задание никогда не вызывает затруднений. Максимально пациент может получить за тест 10 баллов, которые начисляются следующим образом:

5 баллов за рисование циферблата:

- замкнутый круг правильной формы (1 балл);
- указаны все цифры от 1 до 12 (1 балл);
- цифры нарисованы внутри круга (1 балл);
- цифры нарисованы с равными интервалами (1 балл);
- правильное расположение 4 основных цифр (12, 3, 6, 9).

5 баллов за расположение стрелок:

- по 1 баллу за правильное местоположение начала (центр круга) и конца стрелок (всего 4 балла);
- разная длина часовой и минутной стрелок (1 балл).

Интерпретация результатов:

10 баллов – норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.

9 баллов – незначительные неточности в расположении стрелок.

8 баллов – более заметные ошибки в расположении стрелок.

7 баллов – стрелки показывают совершенно неправильное время.

6 баллов – стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком).

5 баллов – неправильное расположение чисел на циферблате, они следуют в обратном порядке или расстояние между числами неодинаковое.

4 балла – утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга.

3 балла – числа и циферблат не связаны друг с другом.

2 балла – пациент пытается выполнить тест, но безуспешно.

1 балл – пациент не делает попыток выполнить тест.

Приложение В
(справочное)

Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS-15)

| | | | |
|----|--|----|-----|
| 1 | В целом, удовлетворены ли Вы своей жизнью? | | НЕТ |
| 2 | Вы забросили большую часть своих занятий и интересов? | ДА | |
| 3 | Вы чувствуете, что Ваша жизнь пуста? | ДА | |
| 4 | Вам часто становится скучно? | ДА | |
| 5 | У вас хорошее настроение большую часть времени? | | НЕТ |
| 6 | Вы опасаетесь, что с Вами случится что-то плохое? | ДА | |
| 7 | Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени? | | НЕТ |
| 8 | Вы чувствуете себя беспомощным? | ДА | |
| 9 | Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым? | ДА | |
| 10 | Считаете ли Вы, что Ваша память хуже, чем у других? | ДА | |
| 11 | Считаете ли Вы, что жить – это прекрасно? | | НЕТ |
| 12 | Чувствуете ли Вы себя сейчас бесполезным? | ДА | |
| 13 | Чувствуете ли Вы себя полным энергией и жизненной силой? | | НЕТ |
| 14 | Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время? | ДА | |
| 15 | Считаете ли Вы, что окружающие Вас люди живут более полноценной жизнью в сравнении с Вами? | ДА | |
| | Общий балл: | | |

1 балл зачисляется за ответ «нет» на вопросы 1, 5, 7, 11, 13 и за ответ «да» на вопросы 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15.

Интерпретация результатов:

0-4 – нет депрессии;

≥5 – вероятная депрессия.

Приложение Г
(справочное)

Базовая функциональная активность – индекс Бартел
(Barthel Activities of daily living Index)

Шкалой удобно пользоваться как для определения изначального уровня активности пациента, так и для проведения мониторинга. При заполнении анкеты индекса Бартел необходимо придерживаться следующих правил:

- индекс отражает реальные действия пациента, а не предполагаемые;
- необходимость присмотра означает, что пациент не относится к категории тех, кто не нуждается в помощи (пациент не независим);
- уровень функционирования определяется наиболее оптимальным для конкретной ситуации путем расспроса пациента, его родственников, однако важны непосредственные наблюдения и здравый смысл. Прямое тестирование не требуется;
- обычно оценивается функционирование пациента в период предшествующих 24-48 часов;
- средние категории означают, что пациент осуществляет более 50% необходимых для выполнения той или иной функции усилий;
- категория «независим» допускает использование вспомогательных средств.

| | |
|--|---|
| Прием пищи | 10 – не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами; 5 – частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи; 0 – полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью) |
| Личная гигиена (умывание, чистка зубов, бритье) | 5 – не нуждаюсь в помощи; 0 – нуждаюсь в помощи |

| | |
|---|--|
| Одевание | 10 – не нуждаюсь в посторонней помощи; 5 – частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т.д.; 0 – полностью нуждаюсь в посторонней помощи |
| Прием ванны | 5 – принимаю ванну без посторонней помощи; 0 – нуждаюсь в посторонней помощи |
| Контроль тазовых функций (мочеиспускание, дефекации) | 20 – не нуждаюсь в помощи; 10 – частично нуждаюсь в помощи (при использовании клизмы, свечей, катетера); 0 – постоянно нуждаюсь в помощи в связи с грубым нарушением тазовых функций |
| Посещение туалета | 10 – не нуждаюсь в помощи; 5 – частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и одевание брюк и т.д.); 0 – нуждаюсь в использовании судна, утки |
| Вставание с постели | 15 – не нуждаюсь в помощи; 10 – нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке; 5 – могу сесть в постели, но для того, чтобы встать, нужна существенная поддержка; 0 – не способен встать с постели даже с посторонней помощью |
| Передвижение (кровать, стул) | 15 – могу без посторонней помощи передвигаться на расстояния до 50 м; 10 – могу передвигаться с посторонней помощью в пределах 50 м; 5 – могу передвигаться с помощью инвалидной коляски; 0 – не способен к передвижению |
| Подъем по лестнице | 10 – не нуждаюсь в помощи; 5 – нуждаюсь в наблюдении или поддержке; 0 – не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой |
| Общий балл: | |

Интерпретация результатов:

0-20 баллов – полная зависимость;

25-60 баллов – выраженная зависимость;

65-90 баллов – умеренная зависимость;

95 – легкая зависимость;

100 – полная независимость.

Приложение Д
(справочное)

Инструментальная функциональная активность — шкала Лоутона
(*Lawton Instrumental activities of daily living Scale*)

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Телефонные звонки | 1 | Пользуется телефоном по собственной инициативе, набирает номера |
| | 1 | Набирает несколько известных номеров |
| | 1 | Отвечает на телефонные звонки, но сам номера не набирает |
| | 0 | Не пользуется телефоном вообще |
| Покупки | 1 | Совершает самостоятельно все необходимые покупки |
| | 0 | Совершает самостоятельно небольшие покупки |
| | 0 | Требуется сопровождение при любом посещении магазина |
| | 0 | Полностью не в состоянии делать покупки |
| Приготовление пищи | 1 | Планирует, готовит и подает необходимую пищу самостоятельно |
| | 0 | Готовит необходимую пищу, если ингредиенты были предоставлены |
| | 0 | Подогревает и подает пищу или готовит пищу, но не соблюдает необходимую диету |
| | 0 | Нуждается, чтобы кто-то приготовил и подал пищу |
| Ведение домашнего быта | 1 | Поддерживает дом в одиночку за исключением редкой помощи при необходимости выполнения тяжелой работы |
| | 1 | Выполняет простые повседневные дела, такие как мытье посуды или заправка кровати |
| | 1 | Выполняет простые повседневные дела, но не в состоянии поддерживать необходимый уровень чистоты в доме |
| | 1 | Нужна помощь при выполнении всех домашних дел |
| | 0 | Не участвует ни в каких хозяйственных делах |
| Стирка | 1 | Самостоятельно стирает все необходимые вещи |
| | 1 | Стирает мелкие вещи, такие как носки, чулки |
| | 0 | Вся стирка должна осуществляться кем-то |

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| Пользование транспортом | 1 | Самостоятельно пользуется общественным транспортом или водит машину |
| | 1 | Организует собственную поездку на такси, но не пользуется общественным транспортом |
| | 1 | Пользуется общественным транспортом если кто-то при этом помогает или сопровождает |
| | 0 | Перемещается на такси или машине в сопровождении другого лица |
| | 0 | Не перемещается |
| Прием лекарств | 1 | Самостоятельно принимает необходимые лекарства в правильных дозировках и в правильное время |
| | 0 | Принимает лекарство, если оно было кем-то приготовлено для приема в необходимой дозе |
| | 0 | Не способен самостоятельно принимать лекарства |
| Финансовые операции | 1 | Самостоятельно контролирует финансовые вопросы (бюджет, проверка чеков, оплата за жилье, посещение банка), контролирует доходы |
| | 1 | Занимается ежедневными покупками, но нуждается в помощи с банковскими операциями и при осуществлении крупных покупок |
| | 0 | Не способен самостоятельно распоряжаться деньгами |
| Общий балл: | | |

Интерпретация результатов:

Для каждой категории активности выбирается уровень, соответствующий мероприятиям, выполняемым пациентом, и начисляется балл: 0 или 1. Общий результат может варьировать от 0 баллов (зависимый от посторонней помощи, нуждается в значительной помощи при выполнении мероприятий инструментальной функциональной активности) до 8 баллов (независимый от посторонней помощи).

Приложение Е
(справочное)

Краткая шкала оценки питания (MNA)

| | | |
|----|--|--|
| А. | Снизилось ли за последние 3 месяца количество пищи, которое вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережевывании и глотании? | 0 = серьезное снижение количества съедаемой пищи; 1 = умеренное снижение кол-ва съедаемой пищи; 2 = нет снижения количества съедаемой пищи |
| Б. | Потеря массы тела за последние 3 месяца | 1 = не знаю; 2 = потеря m тела от 1 до 3 кг; 3 = нет потери массы тела |
| В. | Подвижность | 0 = прикован к кровати/стулу; 1 = способен вставать с кровати /стула, но не выходит из дома; 2 = выходит из дома |
| Г. | Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 месяца | 0 = да; 2 = нет |
| Д. | Психоневрологические проблемы | 0 = серьезное нарушение памяти или депрессия; 1 = умеренное нарушение памяти; 2 = нет нейропсихологических проблем |
| Е. | Индекс массы тела | 0 = меньше 19; 1 = 19-21; 2 = 21-23; 3 = 23 и выше |
| Ж. | Живет независимо (не в доме престарелых или больнице) | 0 = нет; 1 = да |
| З. | Принимает более трех лекарств в день | 0 = да; 1 = нет |

| | | |
|----|---|---|
| И. | Пролежни и язвы кожи | 0 = да; 1 = нет |
| К. | Сколько раз в день пациент полноценно питается | 0 = 1 раз; 1 = 2 раза; 2 = 3 раза; |
| Л. | Маркеры потребления белковой пищи: | 0 = если 0-1 ответ да; |
| | одна порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 гр творога, 30 гр сыра, 3/4 стакана йогурта) в день (да /нет); | 0,5 = если 2 ответа да; 1 = если 3 ответа да |
| | две или более порции бобовых и яиц в неделю (1 порция = 200 гр бобовых, 1 яйцо) (да /нет); | |
| | мясо, рыба или птица каждый день (да /нет) | |
| М. | Съедает две или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 гр овощей, 1 любой фрукт среднего размера) | 0 = нет; 1 = да; |
| Н. | Сколько жидкости выпивает в день | 0 = меньше 3 стаканов; 0,5 = 3-5 стаканов; 1 = больше 5 стаканов; |
| О. | Способ питания | 0 = неспособен есть без помощи; 1 = самостоятельно с небольшими трудностями; 2 = самостоятельно |
| П. | Самооценка состояния питания | 0 = оценивает себя как плохо питающегося; 1 = оценивает свое состояние питания неопределенно; 2 = оценивает себя как не имеющего проблем с питанием |
| Р. | Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста | 0 = не такое хорошее; 0,5 = не знает; 1 = такое же хорошее; 2 = лучше |
| С. | Окружность по середине плеча, см | 0 = менее 21; 0,5 = 21-22; 1 = 22 и больше |

| | | |
|-------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Т. | Окружность голени, см | 0 = меньше 31; 1 = 31 и больше |
| Общий балл: | | |

Интерпретация результатов:

>23,5 баллов – нормальный статус питания;

17-23,5 баллов – риск недостаточности питания (мальнутриции);

<17 баллов – недостаточность питания (мальнутриция).

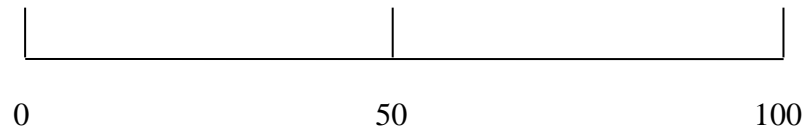
Приложение Ж
(справочное)

Способность выполнения основных функций

| | Может 2 балла | Не может 0 баллов | С затруднением 1 балл |
|---|------------------|----------------------|--------------------------|
| Завести руки за голову, за спину на уровне талии (оценивается способность расчесываться, мыть спину, способность одеваться, выполнять гигиенические процедуры) | | | |
| Сидя дотронуться рукой до большого пальца на противоположной ноге (способность одевания нижней части тела, подстригания ног) | | | |
| Сжать пальцы врача обеими руками (способность открывать двери, банки) | | | |
| Удерживать лист бумаги между большим и указательным пальцами (способность выбора и удержания предметов) | | | |
| Подняться со стула без помощи рук (возможность свободного передвижения) | | | |

Приложение К
(справочное)

Визуально-аналоговая шкала самооценки состояния здоровья (ВАШ)



На отрезке линии от 0% (самое плохое здоровье) до 100% (идеальное здоровье) пациент отмечает состояние своего здоровья, так как он сам это воспринимает.