

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

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

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

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

**Особенности лечения злокачественных  
новообразований у больных  
пожилого и старческого возраста**

*Учебное пособие*

Санкт-Петербург  
2021

УДК:616-006.04-053.9(07)

ББК:55.6я7

Ткаченко Е. В., Алексеева Ю. В., Бриш Н. А., Служев М. И., Кондратьев С. В., Шарашенидзе С. М., Процаев К. И., Ильницкий А. Н., Горелик С. Г., Криворотько П. В., Семиглазов В. Ф., Карачун А. М., Раджабова З. А., Бондарев Н. Э., Ульрих Е. А., Урманчеева А. Ф., Берлев И. В., Рязанкина А. А., Филатова Л. В., Волченков С. А., Ковязин А. К., Зюзгин И. С., Клюге В. А., Каспаров Б. С., Мимонов Е. А., Страх Л. В., Новик А. В., Балдуева И. А., Проценко С. А., Семиглазов В. В., Рогачев М. В., Семиглазова Т. Ю., Анисимов В. Н., Беляев А. М. Особенности лечения злокачественных новообразований у больных пожилого и старческого возраста: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 164 с.

ISBN 978-5-6045023-6-5

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

В учебном пособии представлены наиболее важные аспекты лечения пациентов с солидными и лимфопролиферативными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте. Авторами предложены оптимальные подходы к лечению больных старшей возрастной группы.

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

Утверждено

в качестве учебного пособия

Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии

им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

протокол № 2 от 16 февраля 2021 г.

ISBN 978-5-6045023-6-5

© Ткаченко Е. В. Коллектив авторов, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	8
Термины и определения.....	17
<b>Введение.....</b>	<b>18</b>
<b>Глава 1. Особенности лечения рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>19</b>
1.1. Хирургическое лечение рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста.....	20
1.2. Лучевая терапия рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста.....	21
1.3. Химиолучевая терапия рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста.....	22
1.4. Химиотерапия и таргетная терапия рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста.....	24
1.5. Заключение.....	24
<b>Глава 2. Особенности лечения рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>26</b>
2.1. Хирургическое лечение рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	26
2.2. Первичная гормональная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	27
2.3. Лучевая терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	27
2.4. Адъювантная гормональная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	28
2.5. Адъювантная химиотерапия и таргетная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	29
2.6. Системное лечение метастатического рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	30
2.7. Заключение.....	33
<b>Глава 3. Особенности лечения рака почки у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>34</b>
3.1. Хирургическое лечение почечноклеточного рака у больных пожилого и старческого возраста.....	35

3.2. Системная терапия метастатического почечноклеточного рака у больных пожилого и старческого возраста.....	36
3.3. Иммуноterapia почечноклеточного рака у больных пожилого и старческого возраста.....	39
3.4. Пациентоориентированный подход.....	40
3.5. Заключение.....	41
<b>Глава 4. Особенности лечения рака легких у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>43</b>
4.1. Хирургическое и лучевое лечение немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста.....	43
4.1.1. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста.....	43
4.1.2. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста.....	45
4.2. Аджьювантная химиотерапия при немелкоклеточном раке легких у больных пожилого и старческого возраста.....	45
4.3. Химиолучевая терапия при немелкоклеточном раке легких у больных пожилого и старческого возраста.....	46
4.4. Системное лечение немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста.....	48
4.4.1. Не-платиновые комбинации при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.....	50
4.4.2. Комбинации на основе платины при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.....	50
4.4.3. Таргетная терапия при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.....	51
4.4.4. Иммуноterapia при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.....	51
4.5. Мелкоклеточный рак легких у больных пожилого и старческого возраста.....	52
4.6. Паллиативное лечение больных раком легких пожилого и старческого возраста.....	53
4.7. Заключение.....	54
<b>Глава 5. Особенности лечения колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>55</b>
5.1. Аджьювантная химиотерапия колоректального рака у	

больных пожилого и старческого возраста.....	55
5.2. Системное лечение метастатического колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста.....	59
5.3. Заключение.....	60
<b>Глава 6. Особенности лечения рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>61</b>
6.1. Общие принципы лечения рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	62
6.2. Лечение локализованного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	64
6.3. Лечение метастатического рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	67
6.3.1. Лечение метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	67
6.3.2. Лечение метастатического кастрационнорезистентного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.....	68
6.4. Заключение.....	69
<b>Глава 7. Особенности лечения рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>70</b>
7.1. Визуализация, цистоскопия и цитопатология мочевыводящих путей при раке мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.....	71
7.2. Хирургическое лечение мышечнонеинвазивного рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.....	72
7.3. Хирургическое лечение и системная терапия мышечноинвазивного рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.....	74
7.4. Системная терапия метастатического рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.....	78
7.5. Заключение.....	79
<b>Глава 8. Особенности лечения онкогинекологических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста....</b>	<b>80</b>
8.1. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака шейки матки у больных пожилого и старческого возраста.....	82

8.2. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака тела матки у больных пожилого и старческого возраста.....	87
8.3 Хирургическое, лучевое и системное лечение рака влагалища у больных пожилого и старческого возраста.....	93
8.4. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака вульвы у больных пожилого и старческого возраста.....	94
8.5. Хирургическое и системное лечение рака яичников, рака маточной трубы и первичного рака брюшины у больных пожилого и старческого возраста.....	96
8.6. Заключение.....	101
<b>Глава 9. Особенности лечения хронических миелопролиферативных заболеваний у больных пожилого и старческого возраста.....</b>	<b>102</b>
9.1. Лечение хронического миелоидного лейкоза у больных пожилого и старческого возраста.....	104
9.2. Лечение истинной полицитемии у больных пожилого и старческого возраста.....	105
9.3. Лечение эссенциального тромбоцитоза у больных пожилого и старческого возраста.....	107
9.4. Лечение первичного миелофиброза у больных пожилого и старческого возраста.....	107
9.5. Заключение.....	108
<b>Глава 10. Особенности лечения диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста.</b>	<b>109</b>
10.1. Первичная клинико-биологическая оценка состояния больных лимфомой и статуса заболевания.....	110
10.1.1. Оценка статуса заболевания.....	110
10.1.2. Оценка состояния пациента.....	111
10.2. Первая линия терапии диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста.....	112
10.3. Лечение диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста по схеме, адаптированной к комплексной гериатрической оценке.....	113
10.4. Лечение при рецидиве диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого или старческого возраста.....	117
10.5. Заключение.....	119

<b>Глава 11. Особенности лечения лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.....</b>	<b>121</b>
11.1. Эпидемиология лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.....	121
11.2. Особенности биологии лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.....	122
11.3. Лечение лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.....	122
11.4. Заключение.....	126
<b>Приложение 1.</b>	
<b>Коррекция дозы противоопухолевых препаратов у пожилых онкологических больных – рекомендации Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) в зависимости от основной функции почек.....</b>	<b>127</b>
<b>Приложение 2.</b>	
<b>Рекомендации по коррекции доз противоопухолевых препаратов у пожилых пациентов.....</b>	<b>128</b>
<b>Приложение 3.</b>	
<b>Рекомендации по коррекции доз таргетных препаратов у пожилых пациентов.....</b>	<b>133</b>
<b>Контрольные вопросы.....</b>	<b>134</b>
<b>Тестовые задания.....</b>	<b>138</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>145</b>

## Список сокращений

АДТ	– андрогенная депривационная терапия
АОР	– ассоциация онкологов России
аутоТГСК	– аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
БРВ	– безрецидивная выживаемость
БЦЖ	– Bacillus Calmette-Guérin (вакцина против туберкулеза)
ВБП	– выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ДВКЛ	– диффузная В-крупноклеточная лимфома (диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома)
ДИ	– доверительный интервал
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИА	– ингибиторы ароматазы
ИЛ	– интерлейкин
ИОЛ	– Итальянское общество по изучению лимфом
ИП	– истинная полицитемия
ИТК	– ингибиторы тирозинкиназы
ИФН	– интерферон
КГО	– комплексная гериатрическая оценка
КРР	– колоректальный рак
КРРПЖ	– кастрационнорезистентный рак предстательной железы
КСФ	– колониестимулирующий фактор
ЛВ	– лейковорин
ЛГРГ	– лютеинизирующий гормон рилизинг-гормона
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛТ	– лучевая терапия
КТ	– компьютерная томография
МИРМП	– мышечноинвазивный рак мочевого пузыря
МКРЛ	– мелкоклеточный рак легкого



МКРРПЖ	– метастатический кастрационнорезистентный
рак предстательной железы	
МНИРМП	– мышечнонеинвазивный рак мочевого пузыря
МНН	– международное непатентованное наименование
МП	– мочевого пузыря
МПЗ	– миелопролиферативные заболевания
МКРРПЖ	– метастатический кастрационнорезистентный
рак предстательной железы	
мПКР	– метастатический почечноклеточный рак
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
НПОИ	– немедленная послеоперационная инстилляция
НХЛ	– неходжкинская лимфома
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношение рисков
ОСО	– органосохраняющая операция
ОФВ	– объём форсированного выдоха
ПКК	– переходноклеточная карцинома
ПКР	– почечноклеточный рак
ПМФ	– первичный миелофиброз
ПО	– полный ответ
ПСА	– простат-специфический антиген
ПУОНЗП	– папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РМЖ	– рак молочной железы
РМП	– рак мочевого пузыря
РПЖ	– рак предстательной железы
РЦЭ	– радикальная цистэктомия
РЭА	– раково-эмбриональный антиген (карциноэмбриональный антиген – Carcinoembryonic Antigen, СЕА)
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СОД	– суммарная облучающая доза

США	– Соединенные Штаты Америки
ТУР	– трансуретральная резекция
ТУР МП	– трансуретральная резекция мочевого пузыря
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФС	– функциональный статус
ФУ	– фторурацил
ХЛТ	– химиолучевая терапия
ХМЛ	– хронический миелолейкоз
ХТ	– химиотерапия
ЦНС	– центральная нервная система
ЧО	– частичный ответ
ЭТ	– эссенциальная тромбоцитемия (эссенциальный тромбоцитоз)
АА	– Ann Arbor (система стадирования Анн-Арбор)
aaIPI	– Age-Adjusted International Prognostic Index (Международный прогностический индекс с учетом возраста)
ABC	– Activated B-cells (активированные В-клетки)
ABVD	– Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (режим химиотерапии с включением доксорубина, дакарбазина, блеомицина, винбластина)
АС	– Doxorubicin, Cyclophosphamide (режим химиотерапии с включением доксорубина и циклофосфамида)
ACCI	– Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (индекс коморбидности Чарльсона с поправкой на возраст)
ADL	– Activity Daily Live (повседневная деятельность)
AUC	– Area Under the Curve [площадь под (фармакокинетической) кривой] – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения
AVD	– Doxorubicin, Vinblastine, Dacarbazine (режим химиотерапии с включением доксорубина, дакарбазина, винбластина)
AXL	– receptor tyrosine kinase (рецептор тирозинки)

назы)

BCR-ABL – Breakpoint Cluster Region Protein – Abelson Leukemia Virus (белок области кластера контрольной точки – вирус лейкемии Абельсона)

BEACOPP – Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone (режим химиотерапии с включением блеомицина, этопозиды, доксорубина, циклофосфамида, винкристина, дакарбазина, винбластин)

BRCA – Breast Cancer Gene (ген рака молочной железы)

CCR – Complete Cytogenetic Response (полный цитогенетический ответ)

CCS – Charlson Comorbidity Scale (индекс коморбидности Чарльсон)

CHOP – Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (режим химиотерапии с включением циклофосфамида, доксорубина, винкристина и преднизолона)

CIRS-G – Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (кумулятивный индекс коморбидности у пожилых)

Cis – Carcinoma in situ (рак на месте)

CMF – Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-fluorouracil (режим химиотерапии с включением циклофосфамида, метотрексата и фторурацила)

DA-POCH-R – Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone and Rituximab (режим химиотерапии с включением циклофосфамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба)

DD MVAC – Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin (режим химиотерапии с включением метотрексата, винбластин, доксорубина и цисплатина)

DHAP – Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin (режим химиотерапии с включением дексаметазона, цитарабина и цисплатина)

EAU – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)

EBCTCG – The Early Breast Cancer Trialists Collaborative

Group (Коллаборативная группа исследователей раннего рака молочной железы)

EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation (Европейское общество трансплантации кроветворных клеток и костного мозга)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа)

ED (МКРЛ) – Extensive Disease (распространенный мелко-клеточный рак легкого)

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)

EMA – European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)

ESHAP – Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine, Cisplatin (режим химиотерапии с включением этопозида, цитарабина, цисплатина и метилпреднизолона)

ESMO – European Society for Medical Oncology (Европейское общество медицинской онкологии)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США)

FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (Международная федерация гинекологии и акушерства)

FISH – Fluorescence in Situ Hybridization (флуоресцентная гибридизация in situ)

FOLFOX – режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: фолиниевой кислоты в виде фолината кальция (лейковорина) – (FOL)inic acid, calcium salt; фторурацила – (F)luogouracil; оксалиплатина – (OX)aliplatin]

G8 – Geriatric 8 (гериатрический опросник)

GC – Gemcitabine, Cisplatin (режим химиотерапии с включением гемцитабина и цисплатина)

GELA – Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (Общество по изучению лимфом у взрослых)

GHSB – German Hodgkin's Lymphoma Study Group (Немецкая группа по изучению лимфомы)

GIMEMA – Gruppo Italiano Malattie Ematologiche

dell'Adulto (итальянская группа по лечению гематологических заболеваний у взрослых)

GVD – Gemcitabine, Vinorelbine, Liposomal Doxorubicine (режим химиотерапии с включением гемцитабина, винорельбина, липосомального доксорубицина)

HER2 – Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, тип 2)

IADL – Instrumental Activity Daily Live (повседневная профессиональная деятельность)

ICE – Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (режим химиотерапии с включением ифосфамида, карбоплатина и этопозида)

IGEV – Ifosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine (режим химиотерапии с включением ифосфамида, гемцитабина, винорельбина)

IL – Intergruppo Italiano Lymphoma (Итальянская ассоциация по изучению лимфом)

IPI – International Prognostic Index (международный прогностический индекс)

JAK-2 – Janus kinase 2 (Янус киназа 2)

LD (МКРЛ) – Localized Disease (ограниченный/локализованный мелкоклеточный рак легкого)

LVSI – Lymphovascular Space Invasion (инвазия лимфоваскулярного пространства)

MDRD – Modification of Diet in Renal Disease (модификация диеты при заболевании почек)

MET – tyrosine-protein kinase (тирозин-протеинкиназа)

miniCHOP – Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (схема химиотерапии с включением дозы доксорубицина, винкристина и циклофосфамида, редуцированной на 50%)

MSI – Microsatellite Instability (микросателлитная нестабильность)

MSI-H – High Level Microsatellite Instability (микросателлитная нестабильность высокого уровня)

MSS – Microsatellite Stability (микросателлитная стабильность)

- mTOR – Mammalian Target of Rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих)
- MVAC – Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Cisplatin (режим химиотерапии с включением метотрексата, винбластина, доксорубицина, цисплатина)
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая сеть по борьбе с раком)
- NCI – National Cancer Institute (Национальный институт рака США)
- NCIC – National Cancer Institute of Canada (Национальный институт рака Канады)
- NIA – National Institute on Aging (Национальный институт старения)
- NPLD – Non-pegylated Liposomal Doxorubicin (непегилированный липосомальноинкапсулированный доксорубицин)
- PARP – Poly(ADP-ribose)Polymerase [поли(АДФ-рибоза)полимераза]
- PD-1 – Programmed Cell Death Protein 1 (белок запрограммированной смерти клетки 1)
- PDGF – Platelet-derived Growth Factor (тромбоцитарный фактор роста)
- PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1 (лиганд запрограммированной смерти 1)
- PS – Performance Status (общее состояние работоспособности)
- PVAG – Prednisolone, Vinblastine, Doxorubicin, Gemcitabine (режим химиотерапии с включением преднизолона, винбластина, доксорубицина, гемцитабина)
- RCDOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Liposomal Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (режим химиотерапии с включением ритуксимаба, циклофосфамида, липосомального доксорубицина, винкристина и преднизолона)
- R-CHOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (режим химиотерапии с включением ритуксимаба, циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизолона)

RCMyOP – Rituximab, Cyclophosphamide, intermediate dose Liposomal Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (режим химиотерапии с включением ритуксимаба, циклофосфамида, промежуточной дозы липосомального доксорубицина, винкристина и преднизолона)

R-COMP – Prednisone, Cyclophosphamide, Vincristine, Liposomal Doxorubicin and Rituximab (режим химиотерапии с включением преднизолона, циклофосфамида, винкристина, липосомального доксорубицина, и ритуксимаба)

RD-RCHOP – Rituximab, reduced-dose Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (режим химиотерапии с включением ритуксимаба, сниженной дозы циклофосфамида, доксорубицина, винкристина и преднизолона)

R-miniCHOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (схема химиотерапии с включением дозы доксорубицина, винкристина и циклофосфамида, редуцированной на 50%)

R-miniCEOP – Rituximab, Cyclophosphamide, Epirubicin, Vincristine, and Prednisone (схема химиотерапии с включением эпирубицина, винкристина и циклофосфамида, редуцированной на 50%)

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group (группа онкологов по лучевой терапии)

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (программа Национального института по надзору, эпидемиологии и конечным результатам Национального института рака США)

SIOG – International Society for Geriatric Oncology (Международное общество гериатрической онкологии)

TDM-1 – Ado-trastuzumab Emtansine (трастузумаб эмтанзин, трастузумаб-эмптанзин)

TNM – Tumor, Nodus, Metastasis (международная классификация стадий злокачественных новообразований)

VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (фактор роста эндотелия сосудов)

VEPEMB – Vinblastine, Cyclophosphamide, Prednisolone, Procarbazine, Etoposide, Mitoxantron, Bleomycin (режим химиотерапии)

с включением винбластина, циклофосфамида, преднизолона, прокарбазина, этопозиды, митоксантрона и блеомицина)

WJLCG – The West Japan Lung Cancer Group (Западно-Японская группа по изучению рака легкого)

XELOX – режим химиотерапии, применяемый при лечении колоректального рака [состоит из: капецитабина – Capecitabine, синоним кселода – Xeloda) – (XEL)oda; оксалиплатина – (OX)aliplatin]



## Термины и определения

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

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

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

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

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

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

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

**Полипрагмазия** – одновременное назначение пациенту 5 и более наименований лекарственных препаратов или свыше 10 наименований при курсовом лечении.

## Введение

Лечение онкологических больных пожилого и старческого возраста является актуальной проблемой нашего времени, так как в настоящее время примерно 50% всех опухолей человека развивается у лиц старше 65 лет.

Существует множество различных стратегий выбора тактики лечения этой категории больных, однако зачастую эта группа пациентов не получает достаточного объема лечения в связи с дискриминацией по возрасту. Кроме того, пациенты пожилого и старческого возраста редко включаются в клинические исследования новых противоопухолевых препаратов.

Пациенты старшей возрастной группы, которые включаются в исследования, являются тщательно отобранными, поэтому результаты исследований не могут быть полностью экстраполированы на общую популяцию пожилых больных. Следовательно, доказательная база по лечению больных пожилого и старческого возраста значительно меньше, чем для больных молодого возраста.

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

## Глава 1.

### Особенности лечения рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста

Злокачественные новообразования головы и шеи занимают седьмое место среди наиболее распространенных локализаций, составляя около 650000 новых случаев заболевания и 350000 смертей каждый год во всем мире. Большая часть злокачественных опухолей головы и шеи возникают у людей в возрасте 50-60 лет. К тому же, приблизительно в 40% случаев опухоли в этой области регистрируются у людей старше 65 лет. Предполагается, что к 2030 году заболеваемость увеличится до 60%. Плоскоклеточный рак является наиболее частым гистологическим типом опухолей головы и шеи и составляет 95% всех случаев.

Существует различный клинический профиль плоскоклеточного рака головы и шеи у пожилых пациентов. Основными локализациями злокачественных новообразований среди этой группы пациентов являются ротовая полость и гортань. Рак ротоглотки встречается не так часто, как у пациентов молодого возраста. Кроме того, по сравнению с более молодыми пациентами, вовлечение в процесс региональных лимфатических узлов у пожилых людей встречается реже, в то время как распределение по T-стадии примерно одинаково. Отмечается, что у пожилых пациентов развитие злокачественного процесса реже ассоциировано с употреблением табака и наличием вируса папилломы человека (ВПЧ). Заболеваемость опухолями головы и шеи выше среди женщин.

На ранних стадиях заболевания пожилые люди проходят лечение аналогично молодой группе пациентов с применением хирургического этапа лечения и лучевой терапии. Лечение местнораспространенного процесса часто представляет собой сложную тактическую задачу. Применение комплексного лечения с использованием хирургического вмешательства, лучевой терапии, химио- и таргетной терапии в различных комбинациях должно быть соотнесено с потенциальной токсичностью и сопутствующими заболеваниями, чтобы обеспечить оптимальное планирование в лечении пожилых пациентов. Нарушение функции органов, наличие сопутствующих заболе-

ваний, применение большого количества лекарственных препаратов, изменения метаболизма и ожидаемая продолжительность жизни, всё должно приниматься во внимание при определении тактики лечения пожилых пациентов.

### **1.1. Хирургическое лечение рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста**

По данным ряда ретроспективных исследований (Jelinek M. et al., 2018) применение только хирургического вмешательства может быть достаточной опцией в отношении лечения ранних стадий заболевания у пожилых пациентов. Эффективность хирургического лечения и частота послеоперационных осложнений у пожилых пациентов сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов, которым лечение было проведено в таком же объеме.

Также в большинстве ретроспективных исследований были показаны хорошие клинические результаты агрессивного хирургического лечения местнораспространенного процесса у пожилых пациентов. Смертность после оперативных вмешательств, частота и характер послеоперационных осложнений, резектабельность процесса у пожилых были схожи с показателями в группе более молодых пациентов даже в случае выполнения большого объема хирургического вмешательства.

Сам по себе возраст не следует считать ограничивающим фактором для проведения хирургического лечения пациентов пожилого возраста. С другой стороны, у пациентов с сопутствующими заболеваниями могут развиваться значительные послеоперационные осложнения, что делает их не лучшими кандидатами для хирургического лечения. Именно поэтому необходимо тщательное предоперационное обследование этих пациентов.

Высокие показатели выживаемости пожилых пациентов, которые проходят агрессивное лечение опухолей головы и шеи, говорят о необходимости интеграции реконструктивных методов в хирургический план лечения. Важно учитывать, что послеоперационные осложнения связаны с наличием сопутствующих заболеваний, а не с возрастом пациента как таковым.

Также важно упомянуть, что с медицинской точки зрения хирургическое лечение диссеминированного процесса у пожилых пациентов следует рассматривать в том случае, если радикальная резекция опухоли возможна и будет являться эффективной.

## **1.2. Лучевая терапия рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста**

Этот метод лечения представляет собой вариант радикального лечения опухолей головы и шеи, а также является эффективным методом паллиативной терапии для облегчения симптомов заболевания. В лечении ранних стадий рака глотки и ротоглотки только радикальная программа лучевой терапии достигает высоких показателей локально-регионального контроля, которые эквивалентны хирургическим подходам, при этом улучшая качество жизни. Кроме того, радиотерапия может быть альтернативным вариантом для пациентов, не подлежащих хирургическому лечению, и для пациентов, имеющих риск развития серьезных функциональных нарушений в послеоперационном периоде.

Несмотря на большое количество данных по применению лучевой терапии в рамках лечения пациентов с опухолями головы и шеи, проспективные исследования, связанные с подгруппой пациентов пожилого возраста, на настоящий момент не проводились.

Согласно большинству ретроспективных исследований (Jilani O. et al., 2012), использование только метода радиотерапии у пожилых пациентов с опухолями головы и шеи, обладает приемлемой переносимостью и обеспечивает высокий уровень местного контроля и общей выживаемости.

Вторичный анализ пяти проспективных исследований, с включением 1598 пациентов с опухолями головы и шеи, которым была проведена лучевая терапия, выявил сходные показатели локально-регионального контроля над заболеванием и выживаемости среди молодых и пожилых пациентов (Machatay M. et al., 2008). Важно отметить, что возраст не влиял на уровень ранней и отсроченной токсичности.

По данным метаанализа MARCH (Lacas B. et al., 2017), оцени-

вающего результаты применения гиперфракционированной или ускоренной лучевой терапии по сравнению с обычной радиотерапией у пациентов с опухолями головы и шеи, были обнаружены более высокие показатели местного регионарного контроля опухоли и общей выживаемости при применении гиперфракционирования.

Тем не менее, положительное влияние на уровень общей выживаемости при этом снижалось с увеличением возраста. Результаты ускоренной лучевой терапии в группе пожилых пациентов были связаны со снижением толерантности организма и комплаентности пациентов по сравнению как с более молодыми пациентами, так и с пациентами, которые проходили обычную радиотерапию.

Интересно, что недавнее обновление данного метаанализа (Yancik R. et al., 2005) выявило, что доля смертей, не связанных с онкологическим заболеванием, увеличивалась с увеличением возраста (18% в возрасте 50 лет и 41% в возрасте старше 71 года).

Таким образом, имеющиеся данные о пожилых пациентах указывают на то, что обычная лучевая терапия (1,8-2 Гр/фракция в течение 5-7 недель) остается золотым стандартом для этих пациентов.

### **1.3. Химиолучевая терапия рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста**

Химиолучевая терапия представляет собой комбинированный метод лечения, который применяется с лечебной целью для локорегиональных опухолей головы и шеи.

Послеоперационная химиолучевая терапия применяется у некоторых пациентов при наличии определенных факторов риска (положительные края резекции, остаточные признаки заболевания, экстракапсулярная инвазия лимфатических узлов), так как это улучшает качество локального контроля. Данных, свидетельствующих о положительном эффекте комбинированного лечения с применением химиолучевой терапии в лечении пожилых пациентов достаточно мало.

Результаты ретроспективных исследований, посвященных роли химиолучевого лечения пожилых пациентов с опухолями головы и шеи, показывают смешанные результаты. По данным некоторых исследований, пожилые и молодые пациенты имеют аналогичные пока-

затели выживаемости и частоты побочных эффектов от мультимодального лечения (von der Grün J. et al., 2018). Тогда как по результатам других, пожилой возраст связан с худшими исходами (Haehl E. et al., 2020).

По данным некоторых исследований (Moye V. et al., 2015) показатели выживаемости пожилых пациентов при применении комбинированной терапии были схожи с показателями в группе пациентов более молодого возраста. При этом имеются данные о том, что у пожилых пациентов одномодальная терапия имела худшие результаты по сравнению с пациентами, получавших комбинированное лечение.

Хотя эти результаты должны интерпретироваться с осторожностью с учетом ретроспективного дизайна исследований, они указывают на то, что есть подгруппа пожилых пациентов, в лечении которых должен быть выбран более агрессивный подход к терапии. Следовательно, пожилым пациентам должна быть предложена мультимодальная терапия, если они с медицинской точки зрения подходят для активного лечения.

Эффект применения химиотерапии совместно с местнорегиональным методом лечения был предметом метаанализа MACH-NC (Pignon J. P. et al., 2000). В общей сложности были включены результаты 87 исследований и были проанализированы данные примерно о 16500 пациентах. Добавление химиотерапии улучшало показатели выживаемости, однако с увеличением возраста это было менее очевидно, учитывая увеличение числа смертей, не связанных с онкологическими заболеваниями (15% в возрасте 50 лет, 39% в возрасте более 70 лет).

При интерпретации данных необходимо учитывать, что пожилые пациенты представляют гетерогенную группу: в одном конце спектра – ослабленные пациенты, которые не подлежат агрессивным методам лечения, тогда как в другом конце – пациенты с благоприятным биологическим возрастом, для которых возможно более агрессивное лечение, несмотря на их хронологический возраст.

Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что мультимодальная терапия обеспечивает более высокие показатели выживаемости пожилых пациентов, для которых она подходит.

## **1.4. Химиотерапия и таргетная терапия рака головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста**

Химиотерапия представляет собой золотой стандарт для рецидивирующего и метастатического рака головы и шеи. Преимущество химиотерапии для применения у пожилых пациентов было подтверждено в ретроспективном исследовании (Szturz P. et al., 2017), сочетающем данные двух исследований III фазы (ECOG 1393 и ECOG 1395). В обоих исследованиях были использованы режимы химиотерапии на основе цисплатина. Результаты показали аналогичные показатели общей выживаемости и местного контроля, как для пожилых, так и молодых пациентов. Пожилые пациенты имели более высокие показатели нефротоксичности, частоту диареи и тромбоцитопении. Смертность от токсичности была выше у пожилых пациентов. Тем не менее, эти различия не были статистически значимыми.

Цетуксимаб [моноклональное антитело против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)] может быть важным компонентом лечения при рецидивах и диссеминации опухолей головы и шеи, а также частью комплексного лечения при местнораспространенных процессах. Этот препарат обладает лучшей переносимостью по сравнению с химиотерапией, и поэтому его использование возможно в лечении пожилых пациентов.

Несмотря на тенденции в клинической практике, доказательства благоприятного профиля безопасности цетуксимаба по сравнению с химиотерапией у пожилых пациентов ограничены. Поэтому не следует предполагать, что его использование всегда безопасно, особенно в случае сочетания с лучевой терапией у ослабленных пациентов.

## **1.5. Заключение**

Факторы, которые влияют на диагностику и тактику лечения пациента, такие как коморбидность, снижение физической активности, полипрагмазия, наличие гериатрических синдромов, нутритивной недостаточности и социально-экономических проблем, часто связаны со старением. По данным большого ретроспективного исследования T. Peters et al. (2014), коморбидность является прогностическим



фактором для пожилых пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи.

Комплексная гериатрическая оценка (КГО) является обязательной, если методы скрининга имеют положительные результаты. Междисциплинарный подход в сочетании с использованием КГО может облегчить выбор тактики лечения пожилых пациентов с распространенной стадией заболевания.

Стоит указать, что продолжается исследование III фазы, изучающее влияние КГО на общую выживаемость, функции и питание у пожилых пациентов с опухолями головы и шеи.

По мере старения населения уход за гериатрическими пациентами, страдающими онкологическими заболеваниями, становится все более распространенной клинической задачей. Злокачественные опухоли головы и шеи особенно сложны в этом отношении, так, как и само заболевание, и его лечение может оказывать огромное влияние на качество жизни человека.

При этом происходит воздействие на анатомические структуры, которые жизненно важны для приема пищи, дыхания, речи и др. Существующие данные ретроспективных исследований указывают на то, что биологический возраст лучше определяет преимущества лечения по сравнению с хронологическим возрастом.

Онкологи не должны воздерживаться от лечения только на основании возраста пациента, тем не менее они должны быть осторожны при выборе агрессивного лечения у ослабленных гериатрических пациентов с опухолями головы и шеи.

## Глава 2.

### Особенности лечения рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста

Средний возраст для диагностики рака молочной железы в Европе и Соединенных Штатах Америки составляет примерно 65 лет. Заболеваемость растет с возрастом. Основными трудностями в определении стратегий лечения больных раком молочной железы пожилого возраста являются ограниченные данные, полученные в ходе клинических испытаний, и неоднородность пожилого населения, усугубляемая недостаточной информацией, доступной для лечения пациентов, которые не перенесут стандартных методов лечения. Все больше сходятся во мнении, что решение о лечении здоровых женщин с раком молочной железы должно определяться биологией пациента и опухоли, а не хронологическим возрастом. Персонализированные методы оценки рисков и преимуществ различных стратегий лечения в конкретных группах и условиях имеют важное значение для пожилых онкологических больных.

#### 2.1. Хирургическое лечение рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста

Хирургический подход у пожилых пациенток с раком молочной железы не должен отличаться от такового у молодых женщин. В зависимости от клинической ситуации подходящими вариантами являются органосохраняющая операция (ОСО) молочной железы или мастэктомия в сочетании с биопсией сигнального лимфатического узла или подмышечной лимфодиссекцией.

Два рандомизированных исследования (Boughey J. C. et al., 2017), проведенные у пациентов с N0, положительным рецепторным статусом, ранним раком молочной железы, получавших тамоксифен, показали, что отсутствие подмышечной диссекции не влияло на общую выживаемость и безрецидивную выживаемость и было связано с очень низкой частотой местных рецидивов.

Этот подход остается исследовательским и должен быть зарезервирован для пациентов, которые имеют противопоказания к биоп-

сии сторожевого узла или отказываются от нее.

## **2.2. Первичная гормональная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Было показано, что только первичная гормональная терапия уступает хирургическому вмешательству у здоровых женщин и должна быть предложена только пожилым людям с гормонопозитивными опухолями, которые имеют короткую ожидаемую продолжительность жизни (< 2-3 лет), которые не перенесут хирургическое вмешательство, несмотря на оптимизацию медицинских условий, или тем, кто отказался от операции.

## **2.3. Лучевая терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

После мастэктомии облучение грудной стенки следует рассматривать у отдельных пожилых женщин с высоким риском рецидива при выявлении метастазов в лимфоузлах или большим размером опухоли (pT3/T4). Соотношение вреда и пользы от лучевой терапии после мастэктомии следует обсуждать у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни (< 5 лет).

Лучевая терапия является неотъемлемой частью радикального лечения после выполнения органосохраняющих операций. Выполнение по данным CALGB 9343 ОСО + ЛТ связано с абсолютным улучшением на 8% в 10-летнем локорегиональном рецидиве (Hughes K. S et al., 2012). Однако отсутствие ОСО + ЛТ у пациентов с гормонопозитивным ранним раком молочной железы, получавших тамоксифен, не вызывало никаких неблагоприятных последствий с точки зрения общей выживаемости (ОВ), отдаленной безрецидивной выживаемости или сохранения молочной железы. Основываясь на этих выводах, адьювантная гормональная терапия сама по себе может быть разумным вариантом лечения для некоторых женщин после ОСО.

Гиперфракционирование имеет такие же преимущества локорегионального контроля и безрецидивной выживаемости, как и ОСО + ЛТ. Гиперфракционирование молочной железы с мультикатетерной

брахитерапией у пациентов с низким риском [pT1-2a ( $T \leq 3$  см), pN0/pNmi, M0] раннего рака молочной железы не уступает адьювантной ЛТ после ОСО по отношению к 5-летнему местному контролю, безрецидивной и общей выживаемости.

Европейские и американские рекомендации указывают на то, что пациенты с хорошим прогнозом могут лечиться периоперационным облучением только в ложе опухоли.

#### **2.4. Адьювантная гормональная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Гормональная терапия является стандартом лечения пожилых пациентов с гормонозависимыми опухолями. Преимущества тамоксифена и ингибиторов ароматазы (ИА) не зависят от возраста, хотя эффективность ингибиторов ароматазы несколько выше. Однако пожилые пациенты более подвержены токсичности, и при планировании стратегии лечения необходимо учитывать конкурирующие сопутствующие заболевания.

ИА обычно предпочтительнее тамоксифена из-за более низкого риска тромбоза и рака эндометрия. Потеря костной массы, типичный побочный эффект ИА, является критической проблемой у пожилых пациентов, поскольку ранее существовавшее снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз характерны для пациентов пожилого возраста. Хотя, возможно, решение проблемы заключается в соответствующем использовании остеомодифицирующих агентов.

Рекомендуется рассмотреть возможность перехода пациентов, начавших принимать тамоксифен, на ИА через 2-3 года. Назначение ИА после пяти лет лечения тамоксифеном связано со значительным преимуществом в безрецидивной выживаемости, но только у пациентов моложе 60 лет [исследование Ma.17 (Goss P. E. et al., 2006)].

Тем не менее, исследование не выявило никакой взаимосвязи между лечением и возрастом, что указывает на вероятный сходный эффект ИА среди всех возрастных групп. Отсутствие гормональной терапии может быть вариантом для пациентов, имеющих опухоль с очень низким риском рецидива (pT1aN0) или имеющих опасные для жизни сопутствующие заболевания.

## **2.5. Адьювантная химиотерапия и таргетная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Считается, что польза адьювантной химиотерапии прогрессивно уменьшаются с возрастом. Однако пациенты в возрасте 70 лет и старше достигают такого же эффекта, как и те, кто находится в возрасте от 50 до 70 лет. Пациенты с гормоноотрицательным РМЖ получают от химиотерапии значительно больше, чем пациенты с гормонопозитивным РМЖ.

Полихимиотерапия [доксорубин и циклофосфамид (АС) × 4 цикла или классический циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (СМФ) × 6 циклов], превосходит адьювантную монохимиотерапию капецитабином. Применение режимов с препаратами таксанового ряда связаны с повышенной токсичностью у пожилых пациентов по сравнению с молодыми женщинами, но могут быть добавлены к антрациклинам у здоровых пожилых пациентов с высоким риском прогрессирования или для замены антрациклинов с целью снижения кардиотоксичности.

Комбинация доцетаксела с циклофосфамидом в адьювантном режиме превосходят АС даже у пожилых пациентов ( $\geq 65$  лет). В ходе клинических исследований у 8% пожилых пациентов была зарегистрирована фебрильная нейтропения, связанная с применением доцетаксела и циклофосфамида (Muss H., 2014). Однако в реальной клинической практике были зарегистрированы более высокие показатели, подтверждающие необходимость применения первичной профилактики колониестимулирующими факторами (КСФ).

Биология опухоли, риск рецидива и ожидаемая продолжительность жизни пациента, а не возраст, должны влиять на принятие клинических решений и определять целесообразность адьювантной химиотерапии для пожилой женщины с раком молочной железы. Здоровые пожилые пациенты с N+ и отрицательным гормональным статусом получают наибольшую пользу от адьювантной химиотерапии.

Нет никаких доказательств того, что ослабленные пациенты получают пользу от проведения адьювантной химиотерапии, поскольку в связи с их общим состоянием невозможно поддерживать необходи-

мую дозу препаратов. Монотерапия паклитакселом показала свою равнозначность по сравнению с полихимиотерапией по схеме AC в рандомизированном исследовании III фазы [CALGB 40101 (Shulman N. et al., 2014)]. Однако паклитаксел переносился лучше, и предполагаемая абсолютная разница для ОВ составила всего 1%. Эти особенности могут оправдать применение монохимиотерапии паклитакселом у пациентов высокого риска, которые не могут перенести стандартную полихимиотерапию.

Хотя только несколько пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет были включены в исследования, оценивающие роль трастузумаба в адъювантном режиме (Wildes T. M. et al., 2010), рекомендуется, чтобы всем HER2-позитивным пожилым пациентам с раком молочной железы, у которых нет противопоказаний (например, сердечно-сосудистые заболевания) проводилась терапия трастузумабом в комбинации с химиотерапией.

Трастузумаб не рекомендуется применять в комбинации с антрациклинами, чтобы уменьшить риск кардиотоксичности. Оценка соотношения пользы и вреда необходима для пожилых женщин с низким риском развития рецидива при небольших опухолях (т. е.  $T < 1$  см). В настоящее время отсутствуют клинические данные, подтверждающие эффективность монотерапии трастузумабом. Однако в некоторых ситуациях, когда химиотерапия не подходит, назначение монотерапии трастузумабом может быть оправдано.

## **2.6. Системное лечение метастатического рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Гормональная терапия – это основная тактика лечения для женщин с гормональнозависимым РМЖ и не угрожающими жизни метастатическими заболеваниями. У пациентов с длительным ответом или длительной стабилизацией заболевания после гормональной терапии использование последующей линии гормональной терапии считается адекватной стратегией на момент прогрессирования заболевания. Существует несколько вариантов лечения: тамоксифен, ИА (включая переход от нестероидного к стероидному ИА в условиях прогрессирования), фульвестрант, прогестины и андрогены.

Эверолимус в комбинации с эксеместаном является активным вариантом лечения, но необходим тщательный контроль за токсичностью, поскольку сообщалось о большем количестве летальных исходов в процессе лечения у пожилых пациентов в пробном анализе подгруппы BOLERO-2 (Baselga J. et al., 2012).

Палбоциклиб в комбинации с летрозолом (PALOMA 1) или фулвестрантом (PALOMA 3) улучшает безрецидивную выживаемость по сравнению с гормональной терапией в самостоятельном режиме. Этот эффект – возраст-независимый. В исследовании PALOMA-1 для каждой возрастной подгруппы анализ показал, что комбинация палбоциклиб + летрозол хорошо переносится у пожилых пациентов (в возрасте  $\geq 65$  лет), несмотря на более высокую частоту нейтропении 3-4 степени и усталости.

Химиотерапия – это лечение выбора у пациентов с гормоноотрицательным РМЖ, резистентностью к гормональной терапии или быстро пролиферирующим заболеванием. Монохимиотерапия обычно предпочтительнее комбинированных схем в связи с меньшей токсичностью. Рекомендуется применение противоопухолевых препаратов с благоприятным профилем безопасности, таких как еженедельный режим таксанов или антрациклины, липосомальный доксорубин, капецитабин или винорелбин.

Ретроспективные данные свидетельствуют о том, что эрибулин и еженедельный наб-паклитаксел безопасны и эффективны у пожилых пациентов (Lorusso V. et al., 2020). Метронормальная химиотерапия сочетает в себе хорошую переносимость с приемлемой противоопухолевой активностью. Хотя имеются ограниченные данные о применении полихимиотерапии у пожилых пациентов, комбинированная пероральная химиотерапия (винорелбин и капецитабин) была эффективной и хорошо переносимой при оценке состояния пациентов старше 70 лет с запущенными формами рака, включая рак молочной железы.

Снижение дозы и изменение графика лечения являются спорными, но должны быть рассмотрены при оценке токсичности и состояния организма. Как правило, пожилые пациенты имеют пониженную толерантность к лечению, и поэтому рекомендуется тщательный мониторинг токсичности.

При отсутствии кардиальных противопоказаний трастузумаб

можно безопасно назначать пожилым пациентам с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы. У здоровых пациентов рекомендуется одновременное применение трастузумаба и химиотерапии. Монотерапия трастузумабом в сочетании с гормональной терапией или без нее в зависимости от гормонального статуса является разумным вариантом у пациентов, не имеющих угрожающих жизни заболеваний, но у которых есть противопоказания для проведения химиотерапии.

Новые анти-HER2-препараты, т. е. пертузумаб в комбинации с трастузумабом и таксанами, а также TDM-1 могут быть предложены для лечения пожилых пациентов. В заранее определенном подгрупповом анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от возраста ( $< 65$  лет,  $n = 681$  против  $\geq 65$  лет,  $n = 127$ ) в исследовании CLEOPATRA комбинация пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела давала преимущество обеим возрастным группам по сравнению с плацебо, трастузумабом и доцетакселом (Miles D. et al., 2013).

Однако в подгруппе  $\geq 65$  лет чаще отмечались такие нежелательные явления, как диарея, усталость, астения, снижение аппетита, рвота и дисгевзия.

В отличие от этого сообщалось, что нейтропения и фебрильная нейтропения реже встречались в старшей возрастной группе (где доза и циклы доцетаксела чаще редуцировались). В исследовании EMILIA TDM1 значительно увеличивал безрецидивную и общую выживаемость с меньшей токсичностью, чем лапатиниб + капецитабин у пациентов с HER2-положительным прогрессирующим раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны (Verma S. et al., 2013). Это преимущество последовательно наблюдалось во всех клинически значимых подгруппах, хотя и в меньшей степени среди пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет ( $n = 25$ ).

Когда TDM1 сравнивали с химиотерапией выбора (исследование THERESA), преимущество безрецидивной выживаемости было отмечено во всех возрастных группах, включая возраст  $\geq 75$  лет (Daniels B. et al., 2019).

Это подгрупповое исследование безопасности и эффективности TDM1 у пожилых людей (исследование KAMILLA) показало, что общая частота нежелательных явлений  $\geq 3$  степени и прекращения



лечения была выше у пациентов старше 65 лет. Хотя доля побочных эффектов, связанных с терапией TDM1, была одинаковой во всех возрастных группах.

Бевацизумаб эффективен у пожилых пациентов с точки зрения повышения безрецидивной выживаемости по сравнению с одной только химиотерапией. Однако в реальной практике осложнения, возникающие в результате применения бевацизумаба, встречаются чаще, чем сообщалось в рандомизированных клинических исследованиях.

Применение бисфосфонатов и деносумаба у пациентов с метастатическими поражениями костей показано независимо от возраста на фоне приема препаратов кальция и витамина D3, но с осторожностью у пациентов со сниженной функцией почек.

## 2.7. Заключение

Существует все больше свидетельств того, что избранная популяция пожилых, больных раком молочной железы, может извлечь выгоду из специфической противоопухолевой терапии как в адъювантном режиме, так и при лечении метастатических форм.

Данные, подтверждающие необходимость проведения адъювантной химиотерапии или анти-HER2-терапии трастузумабом у ослабленных пациентов, отсутствуют, и польза адъювантной гормональной терапии у ослабленных пациентов или пожилых пациентов с очень низким риском рецидива неясна.

Индивидуальный подход, учитывающий особенности опухоли и пациента (например, тяжесть заболевания, наличие клинических симптомов), а также предпочтения пациента, должен учитываться у ослабленных пациентов с прогрессирующим заболеванием.

Возраст пациента не должен ограничивать доступ к новым вариантам лечения. Однако трудно перевести результаты исследований, проведенных на отдельных пациентах, в общую группу пожилых людей, особенно на лиц с сопутствующими заболеваниями и повышенной восприимчивостью к неблагоприятным явлениям.

### Глава 3.

#### Особенности лечения рака почки у больных пожилого и старческого возраста

Почечноклеточный рак (ПКР) поражает в основном пожилых людей, причем примерно половина всех новых случаев заболевания диагностируются у людей в возрасте 65 лет и старше. Эпидемиологические исследования показали, что около двух третей 75-летних больных раком почки также страдают от различных заболеваний, таких как диабет или сердечно-сосудистые заболевания.

Некоторые из новых таргетных препаратов обладают токсичностью, такой как гипертензия или диарея, которые имеют особое значение для пожилого населения. Препараты, которые применяются для лечения сопутствующих заболеваний (такие как гипотензивные препараты или пероральные антикоагулянты), могут взаимодействовать с таргетными агентами, применяемыми для лечения рака почки, тем самым изменяя фармакокинетику и, возможно, увеличивая токсичность и/или снижая эффективность терапии.

Кроме того, некоторые побочные эффекты таргетных препаратов (например, усталость, диарея и обезвоживание) усугубляют имеющиеся у пожилых пациентов когнитивные нарушения и могут привести к появлению бреда. Также часто у пожилых пациентов наблюдаются усталость, астения и другие клинически значимые побочные эффекты таргетных препаратов. Физическая активность может быть подходящей мерой профилактики у пациентов, которые испытывают эти симптомы.

Следует подчеркнуть, что, хотя проявления токсичности не всегда встречаются у пожилых людей, их частота может быть выше, чем у более молодых пациентов. Поэтому применение таргетных препаратов и связанные с ним побочные эффекты следует тщательно контролировать.

Также следует уделять внимание используемой дозе препарата и потенциальному фармакологическому взаимодействию с другими лекарственными средствами и при необходимости применять дополнительную поддерживающую терапию.

### **3.1. Хирургическое лечение почечноклеточного рака у больных пожилого и старческого возраста**

Потенциальные риски и преимущества циторедуктивной нефрэктомии при раке почки сравнивались у пациентов пожилого и более молодого возраста (Zhao Z. et al., 2019). В этом исследовании 79% пациентов обеих групп имели отдаленные метастазы.

Результаты подтвердили дополнительный хирургический риск у пациентов старше 75 лет: периоперационная смертность (т.е. в течение месяца после операции) составила 21% в группе пожилых пациентов (5 смертельных исходов из 24 пациентов), по сравнению с 1% в большой когорте более молодых пациентов со сходными характеристиками заболевания и характеристиками общего состояния.

Смертность среди пожилых была связана с более длительным временем хирургического вмешательства и большей кровопотерей, которые, как предполагают исследователи, создают чрезмерную нагрузку на резервы организма.

Тем не менее, в целом медиана выживаемости среди пациентов старше 75 лет достоверно не отличалась от таковой у более молодых пациентов (16,6 месяцев против 13,7 месяцев соответственно), хотя следует отметить, что число пациентов, включенных в это исследование, было небольшим.

Недавний ретроспективный анализ (Culp S. H. et al., 2015), включающий большую группу пациентов, показал, что циторедуктивная нефрэктомия играет определенную роль при применении таргетной терапии. Тем не менее, клиническое преимущество было обнаружено только у пациентов с меньшим количеством факторов высокого риска.

Учитывая ограниченное количество информации о лечении пожилых пациентов, не стоит забывать, что пациенты в возрасте старше 65 лет чаще сталкиваются с послеоперационными осложнениями. Следовательно, решение о проведении циторедуктивного лечения в объеме нефрэктомии у данной группы пациентов следует принимать с осторожностью.

### 3.2. Системная терапия метастатического почечноклеточного рака у больных пожилого и старческого возраста

До недавнего времени варианты лечения пациентов с ПКР были ограничены. Возможности терапии метастатического ПКР (мПКР) были расширены благодаря таргетным препаратам, нацеленным на ангиогенез опухоли или внутриклеточные пути, которые опосредуют рост и пролиферацию клеток. Целями рекомендаций о том, как интегрировать конкретные стратегии лечения в клиническую практику для оптимизации использования таргетных препаратов у пожилых людей являются увеличение эффективности таргетной терапии, тщательный отбор пациентов, оценка качества жизни, управление побочными эффектами.

Основными таргетными препаратами, используемыми в лечении мПКР, являются сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, эверолимус, темсиролимус и бевацизумаб.

Сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и акситиниб являются низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) для перорального применения. Они обладают широким спектром механизмов, среди которых ингибция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Точно так же, для кабозантиниба мишенью являются VEGF, AXL и MET, его применение показало улучшение клинических результатов в лечении пациентов с мПКР [METEOR (Ruiz-Morales J. M. et al., 2016)].

Темсиролимус и эверолимус имеют своей мишенью mTOR, киназу, которая играет роль в росте и пролиферации клеток.

Моноклональное антитело бевацизумаб обладает антиангиогенной активностью, которая реализуется через воздействие на различные изоформы VEGF.

Было доказано, что все эти препараты увеличивают клинический эффект лечения по сравнению с плацебо или интерфероном (ИФН) при лечении мПКР.

В настоящее время нет предположений, что применение таргетных препаратов может привести к полному излечению пациентов с

мПКР, хотя считается, что данный метод системного противоопухолевого лечения может дать возможность перевести заболевание в хроническую форму. Действительно, медиана общей выживаемости пациентов с мПКР увеличилась с 13 месяцев в эпоху иммунотерапии ИФН до 24-30 месяцев в последние годы при применении таргетных препаратов, и ожидается дальнейшее увеличение показателей с включением в схему терапии новых иммунотерапевтических препаратов, таких как ингибиторы контрольных точек.

Рандомизированные исследования (Bellmunt J. et al., 2011) показали, что шесть таргетных препаратов – сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, темсиролимус, бевацизумаб и эверолимус – улучшают результаты лечения при мПКР.

Клинический опыт показывает, что сорафениб, сунитиниб, пазопаниб и бевацизумаб-ИФН обладают различной степенью токсичности, и это необходимо принимать во внимание при индивидуальном планировании лечения (например, наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений и/или пожилой возраст).

Учитывая данные рандомизированных исследований, сунитиниб и пазопаниб (наряду с бевацизумаб-ИФН) следует считать предпочтительной терапией первой линии у пациентов из группы благоприятного и промежуточного риска, хотя сорафениб (несмотря на отсутствие подтверждающих данных рандомизированных исследований) может быть указан как препарат выбора в отдельных группах риска, к примеру, у пожилых пациентов. Целью исследования COMPARZ (Iacovelli R. et al., 2014) было выявление разницы применения сунитиниба в сравнении с пазопанибом в отношении выживаемости без прогрессирования среди пациентов с мПКР. Оба препарата продемонстрировали одинаковую эффективность по результатам данного исследования, однако, пазопаниб имел более благоприятный профиль токсичности, чем сунитиниб. Эти выводы могут быть полезны при выборе лечения для пожилых пациентов, хотя еще ни одно исследование не было специально направлено на изучение применения пазопаниба у пожилого населения.

Эверолимус одобрен в Европейском Союзе и в США для лечения диссеминированного ПКР в случае прогрессирования заболевания на фоне или после терапии VEGF-таргетными препаратами.

Ни одно из испытаний III фазы не имело верхнего возрастного ограничения. Это само по себе представляет интерес, так как максимальный возраст, как правило, устанавливался в исследованиях, проведенных более десяти лет назад.

Самый низкий средний показатель возраста составил 58 лет в исследовании III фазы сорафениб-плацебо, и самый высокий – 62 года – в группе исследования сунитиниба по сравнению с ИФН. Как правило, самый молодой возраст пациентов, включенных в эти исследования, составлял 25-35 лет, тогда как верхняя граница возраста была 80-86 лет. Последние ключевые исследования, связанные с лечением мПКР, отличаются тем, что не имеют ограничений по возрасту.

Это дает возможность для анализа подгруппы для оценки взаимосвязи между возрастом и эффективностью лечения. Поскольку такие исследования (выше представлены ссылки) были проведены ретроспективно, их результаты следует рассматривать как гипотезу и, конечно же, не как окончательную. Тем не менее, они дают основания для дальнейшего исследования данной проблемы.

Все последние рандомизированные исследования III фазы (Bellmunt J. et al., 2009) сообщают о доле пациентов в возрасте 65 лет и старше: 36% в исследовании сунитиниба, 30% в исследовании сорафениба, 30% в исследовании с участием темсиролимуса и 37% в исследовании бевацизумаба. Эта пропорция (примерно одна треть), безусловно, недостаточно отражает долю пациентов в возрасте 65 лет и старше в общей популяции пациентов с мПКР. Тем не менее, из-за большого размера выборок этих исследований число включенных пациентов пожилого возраста было достаточно большим, чтобы дать хотя бы некоторую оценку взаимосвязи между возрастом, эффективностью и переносимостью лечения.

Хотя эти испытания были похожи по возрастным характеристикам, они несколько отличаются по результатам оценки влияния возраста на эффективность лечения.

Исследования сунитиниба и бевацизумаба показывают, что влияние возраста на эффективность лечения этими таргетными препаратами незначительно (если таковое вообще имеется).

Однако в исследовании сорафениба было показано, что эффек-

тивность этого ИТК по сравнению с плацебо у пожилых пациентов выше, чем у более молодых пациентов.

В исследовании COMPARZ наблюдается статистически незначимая тенденция в пользу сунитиниба в лечении пациентов  $\geq 65$  лет.

Соотношения рисков из исследования темсиролимуса указывают на тенденцию к обратному эффекту, но доверительные интервалы достаточно велики, и никакое определенное заключение по этому вопросу не может быть сделано без проведения проспективного исследования.

Недавнее рандомизированное клиническое исследование III фазы (Choueiri T. K. et al., 2015) показало значительное улучшение выживаемости без прогрессирования при сравнении кабозантиниба и эверолимуса при лечении пациентов с мПКР, которые ранее получали лечение анти-VEGF препаратами (7,4 против 3,8 месяца соответственно). Тем не менее, необходимо проведение дальнейшего исследования, чтобы определить эффективность данного препарата в лечении пожилых людей.

### **3.3. Иммуноterapia почечноклеточного рака у больных пожилого и старческого возраста**

Концепция, что иммунная система играет важную роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний, постулируется уже более века. В течение десятилетий иммунотерапевтические стратегии, такие как применение ИФН и высоких доз интерлейкина-2 (ИЛ-2), были применимы только в лечении распространенного ПКР, с ограничением их использования у пожилых пациентов из-за токсичности и недостаточно выраженного клинического эффекта.

Однако недавно иммунные контрольные точки были описаны как ключевые регуляторы Т-клеточного иммунного ответа, которые способны инактивировать или активировать иммунную систему. Эти знания привели к разработке моноклональных антител, которые блокируют взаимодействие между иммунными контрольными белками и их рецепторами, что приводит к длительному ответу на лечение препаратами данной группы у пациентов с мПКР.

Исследование II фазы по изучению ниволумаба, ингибитора PD-

1, в группе пациентов с мПКР, ранее получавших лечение, показало общий уровень ответа в 20% и показатели средней общей выживаемости от 18,2 до 25,5 месяцев, в зависимости от полученной дозы препарата. Были получены положительные результаты исследования III фазы по сравнению ниволумаба с эверолимусом у ранее пролеченных пациентов с мПКР (Postow M. A. et al., 2015).

Окончательный анализ показал увеличение общей выживаемости (25 против 19,5 месяцев, соответственно), также и в группе пожилого возраста. Имеются данные исследований по оценке роли комбинации ингибиторов контрольных точек, которые имеют обнадеживающие предварительные результаты (NCT01472081). Однако профиль токсичности комбинации может ограничить их использование в лечении пожилых пациентов.

### **3.4. Пациентоориентированный подход**

Выборки пациентов, включенных в исследования, зачастую сильно различаются, что затрудняет сравнение эффективности и переносимости лечения. Пациенты с мПКР представляют собой гетерогенную группу, и ни один препарат не обеспечивает оптимальной эффективности для всех пациентов. Кроме того, среди всех пациентов, включенных в клинические исследования, некоторые подгруппы представлены недостаточно, особенно пожилые люди и те, кто имеет различные сопутствующие заболевания. Следовательно, пригодность конкретного таргетного препарата для данных групп пациентов будет зависеть от ряда факторов, включая характеристики самого пациента и тактики его лечения. Данные исследований расширенного доступа и клинический опыт могут быть такими же актуальными, как и результаты клинических исследований при принятии решений относительно того, использование какого препарата будет эффективнее для конкретного пациента.

Лечение должно быть адаптировано в соответствии с имеющимися препаратами (сунитиниб, акситиниб, пазопаниб, сорафениб, бевацизумаб, темсиrolimus или эверолимус) для удовлетворения индивидуальных потребностей пациента. Для каждого случая характеристики пациента, связанные с заболеванием и лечением, должны



оцениваться индивидуально. Их следует учитывать совместно с характеристиками эффективности и токсичности/переносимости каждого таргетного препарата, что позволит подобрать лечение для конкретного пациента.

Рекомендуется интегрировать этот подход в повседневную клиническую практику несмотря на то, что достижение этого является значительной проблемой. Примечательно, что недавно были опубликованы международные рекомендации NCCN ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/kidney](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/kidney)) по лечению рака почки, в которых признается важность индивидуального подхода к терапии и необходимость основания своих рекомендаций на более широком спектре критериев для выбора тактики лечения конкретного пациента.

Учитывая отсутствие данных контролируемых исследований, в которых бы проводилось сравнение между препаратами при применении в группе пациентов пожилого возраста, нет возможности определить, какой из таргетных препаратов был бы предпочтительнее для использования в лечении данной группы пациентов.

Даже косвенное сравнение относительной частоты и тяжести специфической токсичности нецелесообразно, так как все исследования III фазы, которые предоставляют наиболее достоверные данные о токсичности, проводились в разных популяциях, и побочные эффекты лечения оценивались разными группами исследователей.

Однако, учитывая степень токсичности, которая проявилась при применении таргетных препаратов в ходе основных исследований III фазы, можно использовать данные результаты для разработки персонализированного подхода и оценки вариантов лечения у отдельного пациента с сопутствующими заболеваниями в сочетании со «схемой, ориентированной на пациента» (Bellmunt J. et al., 2008).

Для окончательного ответа на вопрос, нужно ли выбирать лекарства в соответствии с конкретными сопутствующими заболеваниями, необходимо проведение проспективных исследований.

### **3.5. Заключение**

Многие пожилые пациенты требуют особого подхода при разработке плана лечения. Возрастные физиологические, когнитивные и

социальные факторы, наблюдаемые в этой популяции пациентов, могут влиять на выбор лечения, цели лечения, ответ на терапию и управление побочными эффектами. Однако ни один из этих факторов не должен препятствовать пожилому пациенту получать необходимое лечение. С пониманием этого факта и биологических механизмов, лежащих в основе ПКР, надлежащей подготовки пациентов к лечению, регулярный мониторинг и управление побочными эффектами могут позволить пожилым пациентам с ПКР получить наиболее эффективное лечение.

Новые иммунотерапевтические подходы (в основном, анти-PD-1/PD-L1-терапия) дают новые и многообещающие возможности лечения пожилых пациентов в связи с их профилем токсичности и переносимости.

## **Глава 4.**

### **Особенности лечения рака легких у больных пожилого и старческого возраста**

Рак легких – самый распространенный рак в мире, и большинство пациентов с раком легких – это люди старше 65 лет.

Изменение демографической ситуации приведет к ещё большему числу пожилых людей, у которых разовьется рак легких, и которым будут нужны последующие лечение и уход.

Несмотря на наличие некоторых данных рандомизированных исследований, включающих пациентов старшего возраста, существует лишь ограниченный объем информации об уязвимых или слабых пожилых людях.

#### **4.1. Хирургическое и лучевое лечение немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста**

Общая пятилетняя выживаемость у пациентов со стадией IA немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) без лечения составляет от 6% до 14% со специфической пятилетней выживаемостью 23% для опухолей T1.

Противоопухолевое лечение может улучшить эти показатели, но следует быть осторожным при лечении такой группы пациентов.

##### **4.1.1. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста**

Ретроспективные исследования показывают, что возраст сам по себе не должен являться критерием исключения для проведения хирургического лечения (Blanco R. et al., 2015).

У 10761 пациента со стадией IA НМРЛ размер опухоли, пол, возраст и степень резекции были значимыми предикторами выживания как в одно-, так и в многомерном анализе: у пациентов старше 67 лет пятилетняя выживаемость была хуже, чем у людей до 67 лет

(52% против 65%;  $p < 0,0001$ ).

У 19702 пациентов со стадией IA и IB НМРЛ пожилой возраст, мужской пол, низкий социально-экономический статус, нехирургическое лечение и низкая гистологическая стадия [стадия IA НМРЛ: отношение рисков (ОР) 1,13; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,08-1,19; стадия IB НМРЛ: ОР 1,11; 95% ДИ 1,07-1,16] были связаны с повышенным риском смертности при многомерном анализе.

На возрастную смертность и долгосрочную выживаемость у 2021 пациентов, перенесших обширные легочные резекции (лобэктомия, пневмонэктомия) с целью лечения первичного НМРЛ, при сравнении трех групп ( $< 65$  лет, 65-75 и  $> 75$  лет) возраст не оказал значительного влияния.

С увеличением возраста наблюдалось небольшое увеличение смертности.

После лобэктомии летальность составила 0,9% у пациентов в возрасте до 65 лет, 1,9% у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет и 4,0% у пациентов старше 75 лет.

После пневмонэктомии эти показатели составили 3,0%, 7,9% и 10,5% соответственно.

Общая пятилетняя выживаемость составила 52,5%, 45,8% и 50% для соответствующих групп, без существенной разницы между ними. Нарушение работоспособности (статус ECOG 1-3) оказало значительное негативное влияние на выживаемость у лиц старше 65 лет ( $p = 0,017$ ) и у лиц старше 75 лет ( $p = 0,002$ ).

Другими факторами, прогнозирующими отрицательный результат операции, являются индекс Карновского  $< 70\%$ , объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1)  $< 60\%$  от прогнозируемого значения или ОФВ1  $< 1$  л, газы артериальной крови  $PaO_2 < 60$  мм рт. ст. и  $PaCO_2 > 40$  мм рт.

После адекватного отбора пожилым пациентам может быть сделана операция по поводу рака легких, хотя следует ожидать небольшого увеличения смертности.

#### **4.1.2. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста**

Лучевая терапия является допустимым вариантом лечения у пациентов, которые не могут или не желают подвергаться хирургическому вмешательству.

Обычная лучевая терапия приводит к такой частоте местного рецидива как 40% (диапазон 6-70%) и трехлетней общей и специфической выживаемости – 34% и 39% соответственно.

Стереотаксическая лучевая терапия приводит к местному ответу в 90% и пятилетней общей выживаемости 70,8%.

Острая токсичность проявляется в виде слабости, тошноты и боли в груди; поздняя токсичность, превышающая II степень (версия 3 общих критериев токсичности Национального института рака США, NCI), ограничена объемом < 10% пациентов и наблюдается в основном при больших или центрально расположенных опухолях.

Лучевой пневмонит, превышающий степень 2, развивается у 3% пациентов, при этом также описываются переломы ребер и хронические болевые синдромы в грудной клетке.

Лучевая терапия должна быть предложена пациентам с местной формой заболевания, которые не являются кандидатами на операцию.

#### **4.2. Адьювантная химиотерапия при немелкоклеточном раке легких у больных пожилого и старческого возраста**

В нескольких крупных рандомизированных исследованиях III фазы и метаанализе была установлена роль комбинированной химиотерапии на основе цисплатина в ранней стадии НМРЛ с улучшением на 5,3% в пятилетней выживаемости у пациентов со стадиями от II до IIIA (Carraro L. C. et al., 2013). Тем не менее, нет данных о проспективных исследованиях для пожилых людей.

В рандомизированных исследованиях возраст, казалось, не являлся важным фактором, влияющим на безрецидивную и общую вы-

живаемость: метаанализ в подгруппах показал, что польза от адъювантной химиотерапии не зависит от возраста, и что пожилые люди (до 75 лет) получают такие же преимущества от адъювантной химиотерапии, как и более молодые пациенты.

Ретроспективный анализ исследования JBR10 Национального Института рака Канады (NCIC) показал, что, несмотря на то, что пожилые пациенты получали меньше химиотерапии; винорелбин и цисплатин в адъювантной терапии также улучшал пятилетнюю выживаемость у пациентов старше 65 лет (68% против 48%; ОР смерти 0,61;  $p = 0,04$ ) с приемлемой токсичностью. Пациенты в возрасте более 75 лет имели значительно более короткую выживаемость, чем пациенты в возрасте от 66 до 74 лет (ОР смерти 1,95;  $p = 0,02$ ).

В другом исследовании польза от адъювантной химиотерапии не наблюдалась в возрастной группе  $> 65$  лет.

У некоторых пожилых пациентов адъювантная химиотерапия может иметь пользу, хотя существует необходимость в проспективных исследованиях для пожилых людей.

### **4.3. Химиолучевая терапия при немелкоклеточном раке легких у больных пожилого и старческого возраста**

Два крупных рандомизированных исследования подтвердили эффективность применения химиолучевой терапии (ХЛТ) для пациентов с неоперабельным НМРЛ III стадии (Rodrigues G. et al., 2015).

Протокол The West Japan Lung Cancer Group (WJLCG) показал некоторое преимущество синхронной ХЛТ (цисплатин/виндезин/митомицин и лучевая терапия СОД = 56 Гр), которая характеризовалась медианой выживаемости 16,5 мес. по сравнению с 13,3 мес. для последовательной химиотерапии и ЛТ в тех же дозах.

Американский протокол RTOG по сравнению цисплатина и винбластина с последующим ЛТ (60 Гр) с синхронной ХЛТ (60 Гр) с теми же препаратами и экспериментальным режимом цисплатин/этопозид плюс гиперфракционирование ЛТ (по 1,2 Гр за фракцию дважды в день до СОД = 69,6 Гр) у пациентов с неоперабельным или метастатическим НМРЛ стадии II/III.

Медиана выживаемости составила 17 месяцев для синхронной ХЛТ против 14,6 месяцев последовательной терапии ( $p = 0,038$ ) и 16 месяцев для экспериментальной группы (различия не являются статистически значимыми).

В протокол WJLCG не вошли пациенты старше 75 лет, в то время как в исследовании RTOG не было никаких возрастных ограничений.

C. Langer et al. (2013) дополнительно проанализировали данные протокола RTOG в отношении 104 пациентов старше 70 лет. Последовательная терапия была проведена у 40 пациентов, синхронная ХЛТ – у 24 и гиперфракционная терапия – у 40.

Отмечена большая токсичность у пожилых больных, независимо от схемы лечения. Частота нейтропении III ст. была на 10-20% выше у пожилых при всех схемах лечения.

Эзофагит III ст. отмечался редко ( $< 5\%$ ) как среди молодых, так и пожилых пациентов, получающих последовательную терапию, и значительно чаще среди пожилых пациентов, получающих синхронную ХЛТ (33% против 23%) и гиперфракционную терапию (60% против 42%).

Токсичность III ст. была примерно одинакова между пожилыми и молодыми пациентами при всех трех вариантах лечения.

Медиана выживаемости у пожилых была выше в синхронных схемах (22,4 мес.), по сравнению с последовательной (10,8 мес.) и гиперфракционной (16,4 мес.) ХЛТ. Общая выживаемость у пожилых пациентов была выше, чем у молодых пациентов, независимо от схемы.

Представляют интерес результаты рандомизированного исследования S. Taylor et al. (2007). В протокол вошли 490 нерезектабельных больных НМРЛ стадий II, IIIA-B. Авторы сравнивали стандартную лучевую терапию с химиотерапией цисплатином и винбластином и последующей ЛТ в режимах стандартного фракционирования или гиперфракционирования.

Из 490 больных, включенных в протокол, 66 пациентов были старше 70 лет. Для пациентов в возрасте до 60 лет медиана выживаемости составила 15,4 мес. при стандартной ХЛТ по сравнению с 11,7 мес. при только ЛТ и 11,5 мес. в гиперфракционном режиме.

Однако для пациентов старше 70 лет медиана выживаемости при стандартной лучевой терапии составила 13,1 мес., при химиотерапии со стандартной ЛТ – лишь 10,9 мес. Пациенты старше 60 лет составили 62% от всех включенных в протокол, но в этой группе отмечалось 100% токсических смертей. Все восемь токсических смертей произошли у пациентов, получавших химиотерапию в комбинации со стандартным фракционированием или гиперфракционированием ЛТ.

Неоперабельным пожилым пациентам с ранними стадиями НМРЛ должна быть предложена лучевая терапия.

Применение только ЛТ необходимо обсуждать у всех пациентов с III стадией заболевания, поскольку этот метод дает приемлемую выживаемость.

При хорошем общем состоянии больных местно неоперабельным НМРЛ возможно проведение комбинированного химиолучевого лечения, но с учетом повышенной токсичности.

#### **4.4. Системное лечение немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста**

При выборе стратегии лечения у пожилых пациентов с поздними стадиями НМРЛ доступны несколько вариантов, таких как паллиативная помощь без химиотерапии, химиотерапия одним агентом – препаратом третьего поколения, комбинированная гемотерапия на основе не-платины, комбинированная химиотерапия на основе платины и новые биологические агенты.

Химиотерапия одним агентом с использованием винорелбина, гемцитабина и таксанов (паклитаксел и доцетаксел) – это варианты лечения первой линии, подтвержденные проспективными специфическими для пожилых клиническими данными (табл. 1).

Чтобы улучшить результаты, полученные с помощью химиотерапии одним агентом у пожилых пациентов, было протестировано несколько стратегий: последовательное лечение одним агентом или комбинированная терапия.



Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования  
лечения распространенного НМРЛ у пожилых пациентов  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Автор (год)	Лечение	Число па- циентов	Частота ответа (%)	Медиана об- щей выживаемости (недели)	Качество жизни/ токсичность
Первая линия терапии					
Elvis (99)	Лучший поддерживающий уход Винорелбин	78		21	Лучше винорелбин
		76	29	28	
Frasci (00)	Винорелбин Винорелбин + гемцитабин	60	15	18	Лучше винорелбин + гемцитабин
		60	22	29	
Gridelli (03)	Винорелбин Гемцитабин Винорелбин + гемцитабин	223	18	36	Одинаково
		223	16	28	
		232	21	30	
Kudoh (06)	Винорелбин Доцетаксел	91	10	57	Лучше доцетаксел
		91	23	39	
Chen (06)	Карбоплатин + паклитаксел Цисплатин + паклитаксел	40	40	41	Цисплатин более токсичен, чем карбоплатин
		41	39	42	
Hainsworth (07)	Доцетаксел Доцетаксел + гемцитабин	345		20	Одинаково
				22	
Leong (07)	Гемцитабин Винорелбин Доцетаксел	43	16		Одинаково
		45	20		
		46	22		
Gridelli (07)	Пеметрексед Пеметрексед + гемцитабин	44	4.5	18	Одинаково
		43	11.6	23	
Lilenbaum (07)	Доцетаксел еженед. Доцетаксел 3-нед.	56		14	3-нед. более токсичный, чем еженед.
		55		25	
Ramalingam (08)	Карбоплатин + паклитаксел Карбоплатин + паклитаксел + бевацизумаб	113	17	49	Хуже с бевацизумабом
		111	29	45	
Вторая и третья линии терапии					
Wheatley (08)	Эрлотиниб Плацебо	112	7,6	31	Лучше эрлотиниб
		51		20	

#### **4.4.1. Не-платиновые комбинации при раке легких у больных пожилого и старческого возраста**

Возможно рассмотреть вариант сочетания гемцитабина с винорелбином, доцетакселом или паклитакселом в различных схемах лечения.

Сравнение данной комбинации с лечением одним агентом показывает, что комбинация препаратов приводит иногда к более высоким показателям ответа или выживаемости без заболевания, но не к более высокой общей средней выживаемости или годовой выживаемости (табл. 1). Комбинированное лечение также более токсично, чем лечение одним препаратом.

#### **4.4.2. Комбинации на основе платины при раке легких у больных пожилого и старческого возраста**

Химиотерапия на основе цисплатина в настоящее время рекомендуется в качестве стандартного лечения для пациентов с прогрессирующим НМРЛ. Тем не менее ни одно проспективное исследование III фазы не показало преимущества у пожилых пациентов. Введение цисплатина связано со значительной гематологической и негематологической токсичностью (например, нефротоксичность, ототоксичность и нейротоксичность).

Карбоплатин имеет более низкий уровень эметогенности, нефротоксичности и нейротоксичности, но вызывает большую гематологическую токсичность, особенно в сочетании с другими миелотоксическими агентами.

Несколько комбинаций платины были протестированы у пожилых пациентов, но было проведено только ограниченное число проспективных рандомизированных клинических испытаний химиотерапии на основе платины с критериями включения, ограниченными для пожилой популяции (табл. 1). Они показывают, что комбинации на основе платины возможны у некоторых пожилых пациентов.

#### **4.4.3. Таргетная терапия при раке легких у больных пожилого и старческого возраста**

Таргетная терапия является альтернативой химиотерапии при лечении пожилых пациентов с поздними стадиями НМРЛ из-за профиля безопасности большинства этих новых препаратов. Тем не менее, медикаментозное лечение, влияющее на путь рецептора фактора роста эндотелия сосудов, может вызывать гипертензию и кровотечения и должно применяться с осторожностью у пожилых пациентов.

Эрлотиниб – ингибитор рецептора эпидермального фактора роста, был протестирован в исследовании II фазы на 80 пациентах старше 70 лет с ранее нелеченым прогрессирующим НМРЛ (Merimsky O. et al., 2012). Он был хорошо переносим и продемонстрировал уровень ответа 10% и уровень стабилизации заболевания 41%. Наблюдалось значительное улучшение симптомов (одышка, кашель, усталость и боль), а среднее время выживания составило 10,9 месяцев. Сыпь и диарея были наиболее распространенной токсичностью, встречающейся у 81% и 69% пациентов соответственно.

Бевацизумаб в сочетании с карбоплатином и паклитакселом сравнивали с карбоплатином и паклитакселом у пациентов в возрасте 70 лет и старше с прогрессирующим НМРЛ. Не было различий в частоте ответа или средней выживаемости, но токсичность 3-5 степени наблюдалась у 87% пожилых пациентов с бевацизумабом по сравнению с 61% только с карбоплатином и паклитакселом ( $p < 0,001$ ). Пациенты имели более высокую частоту нейтропении 3-4 степени, кровотечений и протеинурии во время терапии бевацизумабом по сравнению с более молодыми пациентами.

#### **4.4.4. Иммунотерапия при раке легких у больных пожилого и старческого возраста**

В последнее время для лечения метастатического немелкоклеточного рака легких были разработаны препараты, нацеленные на путь программируемой смерти-1 (PD-1), ингибирующие иммунопрессивную активность раковых клеток.

Применение ниволумаба во второй линии лечения основано на открытом рандомизированном исследовании III фазы (Borghaei H. et al., 2015), в котором сравнивали ниволумаб с доцетакселом у 272 пациентов, из которых 44% были в возрасте  $\geq 65$  лет и 11% – в возрасте  $\geq 75$  лет. Наблюдалось последовательное преимущество ОВ в пользу ниволумаба (ОР 0,59; 96,85%; ДИ 0,43-0,81; P = 0,0002).

У пожилых пациентов адаптация дозы ниволумаба не требуется, и не было зарегистрировано никаких общих различий в безопасности между пожилыми ( $\geq 65$  лет) и более молодыми пациентами ( $< 65$  лет). Данные о пациентах в возрасте 75 лет и старше слишком ограничены, чтобы делать выводы.

#### **4.5. Мелкоклеточный рак легких у больных пожилого и старческого возраста**

Стандартная терапия для ограниченного (LD) мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) – это 4-6 циклов схемы химиотерапии на основе платины в сочетании с одновременной лучевой терапией области опухоли и средостения.

Химиотерапия остается единственным лечением для пациентов, страдающих распространенным МКРЛ (ED).

После ответа профилактическое облучение черепа приводит к увеличению выживаемости как при LD, так и при ED.

У пожилых людей стандартные схемы на основе цисплатина приводят к значительной токсичности, и эти схемы показаны только у очень подходящих пациентов старшего возраста. Многие авторы обнаружили, что пациенты старшего возраста (70 лет), получавшие оптимальную химиотерапию, имели показатели ответа и общую выживаемость, сходные с таковыми у более молодых пациентов, хотя пожилые люди получали меньше химиотерапии, чем планировалось, и испытывали большую токсичность.

Следует тщательно рассмотреть вопрос о добавлении лучевой терапии к химиотерапии: метаанализ показал, что лучевая терапия на область грудной клетки умеренно улучшила выживаемость (5,4%, 1,4% через три года), но этот эффект был утрачен у пациентов в возрасте 70 лет (Janssen-Heijnen M. L. et al., 2014).

Альтернативные методы лечения у пациентов пожилого возраста – это лечение одним препаратом или не содержащие цисплатин комбинации.

Активность с одним агентом была отмечена при пероральном приеме этопозида (показатель ответа 53-84%; среднее время выживания 4,6-16 месяцев), использовании эпирубицина (коэффициент ответа 45-55%; среднее время выживания 6 месяцев) и карбоплатина (коэффициент ответа 25,4%; среднее время выживания 3,9 месяца). Эти препараты с одним агентом имели худший результат по сравнению с комбинированной терапией.

У пациентов пожилого возраста было проведено несколько исследований фазы II, при этом комбинация карбоплатин плюс этопозид была наиболее изученной. Они показали хорошую активность, с частотой ответов от 59% до 81% и средним временем выживания в диапазоне от 7,9 до 11,6 месяцев, но существенной миелотоксичностью. По сравнению с цисплатином (25 мг/м<sup>2</sup> Д1-3) и этопозидом (80 мг/м<sup>2</sup> Д1-3) комбинация карбоплатина (AUC5) имела сходную частоту ответа (73/73%) и среднюю общую выживаемость (10,6/9,9 месяцев;  $p = 0,54$ ). Токсичность была управляемой с использованием гематологических факторов роста.

Несколько испытаний II фазы были выполнены с комбинированной химиотерапией третьего поколения и специфическими схемами для пожилых людей с переменным успехом.

#### **4.6. Паллиативное лечение больных раком легких пожилого и старческого возраста**

Паллиативная лучевая терапия обычно применяется при лечении рака легких. Это особенно важно для пожилых пациентов, которые могут не подходить для радикального или полноценного лечения. Некоторые симптомы, включая кровохарканье, одышку, кашель и боль в груди, лучше всего купируются коротким курсом лучевой терапии. Это также предотвращает прогрессирование заболевания с коллапсом легкого или другими последствиями. Плохие прогностические факторы, такие как состояние работоспособности, возраст или стадия, мало влияют на достижение паллиативного эффекта лучевой

терапии.

Следовательно, паллиативное лечение должно быть предложено всем, независимо от плохих прогностических факторов, поскольку польза от паллиативной лучевой терапии одинакова у пожилых людей по сравнению с более молодыми пациентами.

Все пациенты с неизлечимым раком легких должны получать паллиативную помощь для контроля симптомов.

#### **4.7. Заключение**

Пожилые пациенты с раком легких должны получать оптимальное противоопухолевое лечение. При необходимости большинство из них будут поддерживать стандартное лечение с некоторыми изменениями или дополнительным поддерживающим лечением. Данные о противоопухолевом лечении пожилых людей с раком легких становятся все более доступными, и решения о лечении могут приниматься на основе фактических данных.

Однако для уязвимых и слабых пожилых людей еще только предстоит разработать и адаптировать стратегии лечения, чтобы обеспечить оптимальное лечение, уход и улучшение качества их жизни.

## Глава 5.

### Особенности лечения колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста

Ожидается, что заболеваемость раком резко возрастет в 21 веке. Увеличение, вероятно, будет вызвано в основном раком, диагностированным у пожилых людей. Это особенно верно для колоректального рака (КРР), где примерно 50% случаев диагностируется у пациентов старше 70 лет, со средним возрастом на момент постановки диагноза около 71 года. Относительная выживаемость пожилых пациентов с КРР хуже, чем у более молодых людей, возможно, из-за более продвинутой стадии заболевания, но нередко неоптимального ведения. Опасения по поводу существующих сопутствующих заболеваний, физической или умственной слабости и возрастного ухудшения функции органов часто приводятся в качестве причин, по которым пожилые пациенты с КРР не получают «оптимального» лечения.

Действительно, пациенты старшего возраста с КРР до сих пор недостаточно представлены в клинических испытаниях, и поэтому экстраполяция таких результатов на эту группу пациентов может быть проведена только с осторожностью. Данные для пациентов старше 75 лет представляются особенно скудными. Следует обратить внимание на трудности и потенциальные ловушки при ведении пациентов старшего возраста с КРР в условиях адъювантной и поздней стадии заболевания.

#### 5.1. Адъювантная химиотерапия колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста

Значительная часть пациентов с КРР I или II стадии может быть излечена только хирургическим вмешательством, хотя небольшое количество пациентов со II стадией болезни может получить дополнительную пользу от адъювантной терапии.

С другой стороны, было показано, что проведение адъювантной химиотерапии пациентам с узловым раком толстой кишки значительно улучшает безрецидивную и общую выживаемость. Тем не

менее, использование такого лечения у пациентов старше 70 лет остается спорным из-за опасений по поводу токсичности и смерти от причин, не связанных с раком.

В объединенном анализе из семи исследований NSABP (Nitsche U. et al., 2017), в котором 3351 пациент получал химиотерапию на основе 5-фторурацила (5-ФУ), не было обнаружено значимого взаимодействия между возрастом и эффективностью лечения, а также токсичность не была увеличена у пациентов старше 70 лет, за исключением лейкопении в одном исследовании. Однако было показано, что анализ вероятности смерти без рака в том же исследовании тесно связан с возрастом, причем у пациентов старше 70 лет вероятность смерти от других причин без рецидива заболевания составляет 13%.

В рандомизированном исследовании X-ACT [болюсное введение 5-ФУ + лейковорин (ЛВ) в сравнении с капецитабином у пациентов с болезнью III стадии и с верхним возрастным пределом 75 лет] не было выявлено различий в плане безопасности для пациентов старше и младше 65 лет. Недавнее обновление того же исследования определило возраст как незначительный фактор общей выживаемости в многомерном анализе.

Пациенты старше 70 лет чаще страдают мукозитом при болюсном введении 5-ФУ.

В исследовании MOSAIC (André T. et al., 2004) адьювантный оксалиплатин/5-ФУ/ЛВ (FOLFOX) по сравнению с 5-ФУ/ЛВ возраст не влиял на относительную пользу FOLFOX для безрецидивной выживаемости. Пациенты старшего возраста с KPP получали такую же пользу от лечения, как и их более молодые коллеги, хотя право на участие было ограничено 75 годами, и все пациенты были признаны пригодными для участия в клинических испытаниях.

Совсем недавно объединенный анализ базы данных ACCENT (Renfro L. A. et al., 2013) был представлен в абстрактной форме, используя данные 10499 пациентов < 70 лет и 2170 пациентов > 70 лет, участвующих в шести исследованиях фазы III адьюванта, сравнивающих внутривенное введение 5-ФУ/ЛВ с комбинациями иринотекана, оксалиплатина или пероральные аналоги 5-ФУ при II и III стадиях рака толстой кишки. Все показатели исхода (в том числе безреци-



дивная и общая выживаемость) были статистически значимо лучше для более молодых пациентов в экспериментальных группах, но не для пациентов старшего возраста, при этом взаимодействие между возрастом и лечением было статистически значимым для всех контрольных точек.

Авторы пришли к выводу, что пожилые пациенты не получают такой же пользы от комбинированного лечения или перорального применения фторпиримидинов, как их более молодые коллеги. Тем не менее, вышеприведенные результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в этом анализе не было предоставлено никакой информации о выживаемости, токсичности и интенсивности дозы для конкретного заболевания. Любое потенциальное увеличение выживаемости среди пациентов старшего возраста может быть трудно установить из-за увеличения смертности от других причин.

Ситуация у пациентов с болезнью II стадии еще менее понятна в отношении пациентов старшего возраста и потенциального влияния адьювантной терапии.

Недавняя публикация Quasar Collaborative Group предполагает, что чистая выгода от адьювантной химиотерапии в этой группе, вероятно, будет чрезвычайно мала даже при самой высокой оценке эффективности лечения.

Поэтому трудно рекомендовать адьювантную терапию для всех пациентов старшего возраста. Доказательства того, что пожилые пациенты с КРР переносят химиотерапию в целом, свидетельствуют о том, что один только возраст не должен исключать любого больного раком толстой кишки III стадии из рассмотрения адьювантной терапии.

С другой стороны, для пациентов старше 75 лет, для которых пока имеется очень мало данных, один возраст может быть фактором риска плохой переносимости химиотерапии. В любом случае терапевтические решения относительно того, лечить или нет, и выбора адьювантной терапии, должны приниматься совместно пациентом и врачом с учетом индивидуальных предпочтений и существующих сопутствующих заболеваний.

Согласно Клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР) 2020 года (<https://oncology-association.ru/clinical->

guidelines) адьювантная ХТ рекомендуется пациентам с рТ4N0 или рТ1-4N+, а также может рекомендоваться пациентам с рТ3N0M0 раком ободочной кишки с факторами негативного прогноза (низкая степень дифференцировки, наличие лимфоваскулярной/периневральной инвазии, R+, операция в условиях кишечной непроходимости/перитонита, операция с неадекватным объёмом лимфодиссекции – изучено менее 12 лимфоузлов, tumor-budding, РЭА > 2,35 после операции).

При микросателлитной нестабильности высокого уровня (MSI-H) в случае рТ3N0M0 рекомендуется наблюдение.

Оптимальный срок начала адьювантной терапии – в течение 28 дней с момента оперативного лечения. При увеличении данного срока до уровня > 2 мес. проведение адьювантной ХТ малоэффективно.

При рТ3N0M0 рака ободочной кишки с единственным фактором негативного прогноза при неизвестном уровне MSI или микросателлитной стабильности (MSS) рекомендуется проведение адьювантной ХТ фторпиримидинами в монорежиме в течение 6 мес. или по схемеXELOX в течение 3 мес. При отсутствии MSI-H в сочетании с двумя и более неблагоприятными факторами прогноза рекомендуется адьювантная ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

При рТ4N0M0 рака ободочной кишки вне зависимости от уровня MSI рекомендуется проведение адьювантной ХТ по схеме XELOX в течение 3 мес. или по схеме FOLFOX в течение 6 мес.

При рТ1-3N1M0 по результатам объединенного анализа 6 рандомизированных исследований (Gunjur A. 2018) проведение 3 мес. терапии по схеме XELOX (но не FOLFOX) обладает не меньшей эффективностью в отношении 3 летней выживаемости без признаков болезни, чем 6 месячная длительность терапии.

При Т4 или N2 рекомендуется проведение 6 мес. адьювантной ХТ по схеме XELOX/FOLFOX.

В адьювантной терапии колоректального рака не рекомендуется применять иринотекан и таргетные препараты, в частности бевацизумаб и цетуксимаб, панитумумаб, афлиберцепт, рамуцирумаб, регорафениб.

## 5.2. Системное лечение метастатического колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста

За последние несколько лет в лечении прогрессирующих форм КРР наблюдается значимый прогресс. Введение новых общепринятых цитотоксических агентов, таких как оксалиплатин и иринотекан, и совсем недавно антиангиогенный агент бевацизумаб и два рецепторных антитела эпидермального фактора роста, а именно цетуксимаб и панитумумаб, составляют быстро меняющийся ландшафт лечения. Однако вследствие недостаточной представленности пациентов старшего возраста в клинических испытаниях наши знания о результативности соответствующих терапевтических стратегии в этой возрастной группе часто очень ограничены.

Ретроспективные данные (Seymour M. T. et al., 2011) показали, что пожилые и молодые пациенты с метастатическим КРР получают аналогичную пользу от химиотерапии на основе 5-ФУ. Те же самые данные свидетельствуют о лучшей эффективности инфузионного 5-ФУ по сравнению с болюсными режимами.

Более поздние данные о добавлении иринотекана к 5-ФУ для пациентов старше и младше 70 лет (Paramichael D. et al., 2015) показали, что токсичность и эффективность в обеих возрастных группах были примерно одинаковыми. Объединенный анализ использования FOLFOX в контексте рандомизированных исследований у пожилых (> 70 лет) по сравнению с более молодыми (< 70 лет) метастатическими пациентами с КРР показал, что комбинированный режим для поддержания соотношения эффективности и безопасности у большинства пациентов старше 70 лет лучше. В целом похоже, что при тщательном контроле токсичности и быстром вмешательстве, вероятно, нет никаких причин, по которым пожилые пациенты с КРР не должны получать лечение на основе иринотекана или оксалиплатина, если нет других противопоказаний для химиотерапии.

Относительно ограниченные данные исследований трех таргетных агентов, в настоящее время одобренных для применения при лечении метастатического КРР, а именно бевацизумаб, цетуксимаб и панитумумаб, предполагают, что они, вероятно, безопасны в популя-

ции пожилых пациентов (Gouverneur A. et al., 2017). Тем не менее, артериальные тромбоэмболические осложнения с использованием бевацизумаба чаще встречаются у лиц старше 65 лет или у тех, кто ранее имел такие случаи (> 18%). В этих категориях может считаться целесообразным исключить антиангиогенный агент и перейти на другую стратегию лечения.

Использование периоперационной химиотерапии при потенциально резектабельных заболеваниях печени в настоящее время приобретает все большее значение, хотя ни в одно из недавних исследований не были включены пациенты старшего возраста, и есть потенциальные проблемы толерантности с более активными комбинациями тройного режима или комбинациями химиотерапия + биопрепараты.

### **5.3. Заключение**

В целом не следует отказываться в цитотоксической химиотерапии пожилым пациентам с КРР с ранними или поздними стадиями заболевания. Следует, однако отметить, что большая часть имеющихся в настоящее время данных основана на ретроспективном анализе с учетом возраста и, вероятно, страдает от смещения при отборе.

Результаты клинических испытаний, проведенных на более молодых пациентах, не могут быть экстраполированы на общую популяцию пациентов старшего возраста. В идеале должны быть разработаны и проведены проспективные, специфичные для старшего возраста клинические испытания, чтобы предоставить основанные на фактических данных рекомендации по ведению этой конкретной группы пациентов.

## Глава 6.

### Особенности лечения рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста

Рак предстательной железы является преимущественно заболеванием пожилых людей (то есть мужчин в возрасте 70 лет и старше); до сих пор никаких конкретных рекомендаций для этой группы населения не существует.

Рак предстательной железы является наиболее часто диагностируемым мужским раком в Европе и представляет третью причину смерти от рака у мужчин.

Средний возраст при постановке диагноза составляет 68 лет; более 60% новых случаев диагностируются у мужчин > 65 лет и 25,7% у мужчин > 75 лет. Интересно, что средний возраст в группе пациентов с метастазированием составляет 80 лет (70% пациентов в возрасте > 75 лет).

Ожидается, что общий рост и «старение» населения мира увеличат бремя рака предстательной железы, особенно у пожилых людей. Ожидается, что в более развитых регионах мира доля мужчин в возрасте > 70 лет возрастет с 0,8% в 2000 году до 17,2% к 2050 году.

Руководящие принципы Европейской ассоциации урологов (EAU) недавно включили главу о раке предстательной железы у пожилых людей.

Следует отметить, что врачи часто неверно истолковывают ссылку на концепцию ожидаемой продолжительности жизни, которая зависит от многих компонентов благополучия пациента. Вместо этого лучше обратиться к состоянию здоровья.

Тем не менее, были опубликованы рекомендации по оценке состояния здоровья пожилых людей, и некоторые из них могут быть применены к пациентам, больным раком предстательной железы. Таким образом, решение о лечении должно основываться на фактическом состоянии здоровья пациента, а не на хронологическом возрасте, а также на предпочтениях пациента.

Диагноз рака предстательной железы часто ставится на основании индивидуального скринингового обследования. В противном

случае это происходит, когда возникают урологические симптомы или, когда метастатическое поражение костей становится болезненным.

Диагноз ставится с помощью биопсии предстательной железы. Распространение заболевания оценивается на основе прогностических факторов и основывается на компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и таза, магнитно-резонансной томографии (МРТ) предстательной железы и сканировании костей.

Прогностическими факторами локализованного рака предстательной железы являются: клиническая стадия TNM, исходное значение сывороточного простат-специфического антигена (ПСА) и степень дифференцировки опухоли (оценка по Глиссону). Эта оценка позволяет классифицировать пациентов по прогностическим группам, как описано D'Amico (2003).

### **6.1. Общие принципы лечения рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Радикальные методы лечения для локализованных, хорошо- и среднедифференцированных групп включают радикальную простатэктомию, конформную лучевую терапию и, в некоторых случаях, брахитерапию. У пациентов с хорошим прогнозом заболевания активное наблюдение является одним из вариантов выбора.

Пациенты с плохими прогностическими характеристиками, вероятно, получают дистанционную лучевую терапию с андрогенной депривационной терапией (АДТ) или даже паллиативное лечение с трансуретральной резекцией (ТУР) и АДТ.

Метастатическое заболевание сначала лечится с помощью АДТ, но все опухоли прогрессируют в кастрационнорезистентный рак предстательной железы (КРРПЖ).

Несколько исследований (Basch E. et al., 2014) показали преимущество добавления доцетаксела до АДТ у пациентов с метастатической болезнью, особенно с большим объемом заболевания. Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) рекомендует АДТ плюс доцетаксел в качестве первой линии лечения метастатиче-

ского, гормоночувствительного РПЖ у мужчин, способных перенести химиотерапевтическое лечение.

В настоящее время существует несколько вариантов лечения для метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ). Абиратерона ацетат, энзалутамид и доцетаксел могут быть предложены в качестве лечения в первой линии.

Выбор лечения зависит от наличия симптомов, висцеральных метастазов, быстроты прогрессирования, сопутствующих заболеваний и предпочтений пациентов.

Радий 223 может быть использован у пациентов с мКРРПЖ с симптоматическими метастазами в костях без висцеральных очагов: он может уменьшить боль и использование анальгетиков.

Стандартные одобренные методы лечения, используемые при прогрессировании во время или после химиотерапии доцетакселом, включают кабазитаксел, энзалутамид и ацетат абиратерона. Также важно паллиативное симптоматическое лечение.

Нет проспективных исследований, направленных на создание стандартного лечения у пациентов старшего возраста, страдающих раком предстательной железы.

Тем не менее, многомерный анализ прогностических факторов в клинических испытаниях, в которых была установлена активность различных препаратов при мКРРПЖ, показал, что возраст не является неблагоприятным прогностическим фактором для ответа на лечение.

Ретроспективные исследования проводились в условиях как локализованных, так и метастатических заболеваний. Целевая группа SIOG по раку предстательной железы опубликовала рекомендации по ведению пациентов старшего возраста, страдающих раком предстательной железы (Droz J. P. et al., 2010), и обновленная версия J. P. Droz et al. (2014) (рис. 4).

Они используются в качестве основы для следующих рекомендаций по ведению пациентов.

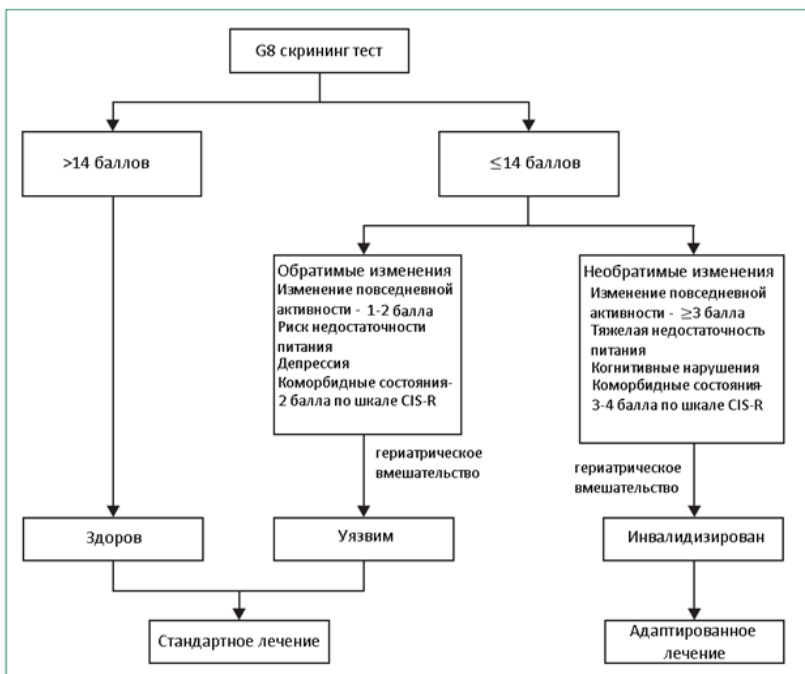


Рис. 4. Принципы (дерево) принятия решений по ведению пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих раком предстательной железы (Международная группа гериатрической онкологии, Целевая группа по раку предстательной железы) (Droz J. P. et al., 2010).

## 6.2. Лечение локализованного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что только меньшая часть пожилых людей с локализованным раком предстательной железы получают радикальное лечение. Руководящие принципы SIOG и EAU 2014 года (<http://www.uroweb.org/>) рекомендуют: «У пожилых мужчин с раком предстательной железы следует вести лечение в соответствии с их индивидуальным состоянием здоровья, которое бу-



дет зависеть главным образом от потребностей любых сопутствующих заболеваний, а не от хронологического возраста». Члены комиссии не выбрали конкретную хронологическую точку отсечения для рекомендаций по лечению.

S. M. Alibhai et al. (2003) оценили эффективность лечения у мужчин в возрасте > 65 лет с локализованным раком предстательной железы, используя модель принятия решения, которая объединяет данные о возрасте, сопутствующей патологии пациента, шкале Глисона, предпочтениях пациента и данных об эффективности лечения (из трех дополнительных источников данных, включая современные результаты лучевой терапии).

Их результаты показывают, что простатэктомия и лучевая терапия значительно улучшают ожидаемую продолжительность жизни и качество жизни с поправкой на ожидаемую продолжительность жизни у пожилых мужчин с небольшой сопутствующей патологией и умеренно или слабо дифференцированным локализованным раком предстательной железы.

Поскольку здоровые мужчины в возрасте от 70 до 80 лет с локализованным раком предстательной железы часто лечатся консервативно, они приходят к выводу, что «радикальное лечение должно быть серьезно рассмотрено у мужчин в возрасте до 80 лет, имеющих заболевание высокой степени злокачественности».

Смертность в течение первых 30 суток составляет 0,4% у пациентов в возрасте 65-69 лет и 1,9% у больных в возрасте 80-84 лет. Помимо возраста частота развития осложнений зависит от наличия сопутствующих заболеваний и объема предстательной железы, поэтому рекомендуется ограничить показания к простатэктомии для пациентов младше 75 лет.

В нескольких исследованиях (Burdett S. et al., 2019) сообщалось, что пациенты старшего возраста, проходящие лучевую терапию, могут достичь результатов с точки зрения контроля рака и поздней сопутствующей патологии, сходной с таковой, достигнутой у более молодых пациентов. Популяционное исследование пациентов с метастатическим раком предстательной железы в возрасте от 65 до 85 лет, получавших лучевую терапию, показало улучшение долгосрочной выживаемости для пациентов с местнораспространенной

стадий, получающих адъювантную АДТ, но не показало преимущества в выживаемости у мужчин с низким риском. Однако преимущество выживания, достигаемое путем сочетания лучевой терапии и АДТ у пациентов с раком предстательной железы высокого риска, может применяться только к пациентам с наличием минимально сопутствующих заболеваний или без них.

Брахитерапия показана пациентам с раком предстательной железы низкого риска. Этот метод не подходит для лечения пожилых пациентов с раком предстательной железы, поскольку его клиническая польза не установлена.

Пожилые пациенты с раком предстательной железы с болезнью низкого риска имеют больше шансов получить право на «активное наблюдение» (то есть отсроченное лечебное вмешательство при прогрессировании).

Заключение целевой группы SIOG (Droz J. P. et al., 2014) было следующим:

- Двухэтапное принятие решения выполняется:
  - систематическое использование инструмента проверки состояния здоровья G8,
  - если  $G8 \leq 14$ , оценка сопутствующих заболеваний [совокупный рейтинг болезни, шкала гериатрии (CISR-G)], статус зависимости [инструментальная активность по шкале Daily Living (IADL) и шкала повседневной активности (ADL)], статус питания (оценка потери веса) и скрининг нейропсихологических проблем, а также оценка обратимости нарушений здоровья.
- Пациентов можно классифицировать по трем категориям состояния здоровья (здоровый, уязвимый и астеничный):
  - здоровые пациенты – это те, у кого оценка G8 превышает 14: ожидается, что они переносят любую форму стандартного лечения рака,
  - уязвимые пациенты – это пациенты с оценкой G8 14 или ниже, и их следует рассмотреть для дальнейшего гериатрического вмешательства (обратимость ухудшения их здоровья) и стандартного лечения рака,
  - астеничные пациенты с необратимыми нарушениями здо-

ровья должны получать как гериатрическое вмешательство, так и адаптированное лечение рака.

Здоровые и «уязвимые» пожилые люди в группе «высокого риска» по классификации риска A. V. D'Amico et al. (2003) с вероятностью выживания > 10 лет, вероятно, получают пользу от радикального лечения.

Старшие взрослые в группах «низкого риска» и «среднего риска» по классификации риска D'Amico, вероятно, выиграют от активного наблюдения. У этих пациентов есть только несколько показаний минимально инвазивной терапии.

### **6.3. Лечение метастатического рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Рассмотрим возможные варианты лечения метастатического рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.

#### **6.3.1. Лечение метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

АДТ является стандартным лечением для пациентов с метастатическим раком предстательной железы. Это откладывает прогрессирование, предотвращает потенциально катастрофические осложнения и эффективно смягчает симптомы. Хирургическая кастрация и кастрация с помощью агонистов и антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) являются стандартом медицинской помощи.

Добавление доцетаксела к АДТ рекомендуется пациентам, которые способны перенести данный вид лечения в качестве первой линии терапии метастатического гормоночувствительного РПЖ. В исследовании CHAARTED (Kyriakopoulos C. E. et al., 2018) польза наблюдалась независимо от возраста.

АДТ связана со значительным количеством побочных эффектов, включая остеопению с повышенным риском переломов и метаболические изменения с повышенным риском сердечно-сосудистых событий.

Костная масса уменьшается с возрастом, и у мужчин > 75 лет особенно высок риск развития переломов. В рекомендациях Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN – [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)) и в руководствах ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers>) говорится, что мужчины, получающие или начинающие АДТ, должны быть оценены на предмет риска развития остеопороза.

Все мужчины, получающие АДТ, должны получать добавки кальция и витамина D, и должна быть определена базовая минеральная плотность кости. Регулярное использование костной таргетной терапии у пациентов, перенесших АДТ, не рекомендуется, если нет документально подтвержденных данных о наличии или риске развития остеопороза или КРРПЖ с метастазами в костях.

### **6.3.2. Лечение метастатического кастрационнорезистентного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста**

Нет проспективных исследований, направленных на создание стандартного лечения у пожилых пациентов с мКРРПЖ. Однако многофакторный анализ прогностических факторов в клинических исследованиях, в которых была установлена активность различных лекарственных средств при мКРРПЖ, показал, что возраст не является неблагоприятным прогностическим фактором ответа на лечение.

Стандартное гормональное лечение второй линии выглядит следующим образом:

– Отмена антиандрогенной терапии, если полная андрогенная блокада была в качестве лечения в первой линии. Добавление антиандрогенов при использовании АДТ в качестве монотерапии в условиях первой линии не оказывает доказанного влияния на выживаемость.

– Абиратерона ацетат регистрируется по этому показанию (у

пациентов без висцеральных метастазов и у пациентов без симптомов или с незначительными симптомами). Это показание также добавлено и для энзалутамида. Он был изучен у пациентов с висцеральными метастазами или без них, а также у пациентов без симптомов или с незначительными симптомами.

– Доцетаксел – это химиотерапевтическое лечение, которое продемонстрировало пользу выживания у пациентов с мКРРПЖ. Переносимость трехнедельного режима доцетаксела специально не изучалась у слабых пожилых людей. Место недельного и 2-недельного доцетаксела при мКРРПЖ следует рассмотреть у астеничных пациентов.

– Новое химиотерапевтическое средство (кабазитаксел) и гормональные препараты (ацетат абиратерона и энзалутамид) теперь доступны для терапии мКРРПЖ второй линии, но у пожилых пациентов необходим тщательный мониторинг. Порядок, в котором следует применять эти методы лечения, является темой для дальнейших исследований.

– Паллиативное симптоматическое лечение полезно и включает лучевую терапию, радиофармацевтические препараты, костную терапию, хирургическое вмешательство и медицинское лечение боли и симптомов.

#### **6.4. Заключение**

Пациентов старшего возраста, больных раком предстательной железы, следует лечить в соответствии с их индивидуальным состоянием здоровья, которое в основном связано с тяжестью сопутствующих заболеваний, а не с хронологическим возрастом.

Рекомендации по доказательной медицине должны применяться у пожилых людей с раком предстательной железы. Поэтому стандартные и общепринятые руководящие принципы EAU включают специальную главу о лечении рака предстательной железы у пожилых людей. Таким образом, принятие решения должно применяться в соответствии с фактическим состоянием здоровья каждого отдельного пациента.

## Глава 7.

### Особенности лечения рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста

Рак мочевого пузыря (РМП) является одиннадцатым наиболее распространенным раком в мире. Годовой коэффициент заболеваемости составляет 27/100000 мужчин и 2,2/100000 женщин и смертность – 3,3/100000 и 0,4/100000 соответственно.

Заболеваемость варьируется в пределах Европы (самая высокая в Испании, самая низкая в Финляндии). Она увеличивается у женщин с ростом привычки курения. РМП приводит к смерти примерно в одной трети случаев мужчин и половины женщин, что объясняет социальный интерес заболевания. Пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет, причем две трети пациентов с РМП старше 65 лет. Поскольку средний возраст населения увеличивается, ожидается, что заболеваемость РМП соответственно возрастет.

Курение табака является причиной 65% всех случаев РМП у мужчин и 30% женщин. Относительный риск развития РМП у курящих в 2-4 раза выше, чем у некурящих. Ароматические амины, включая нафтиламины и, в частности, бензидины, и их производные, вероятно, присутствуют при курении табака, а также в профессиональной среде (то есть в промышленном производстве химических веществ, красок для волос, резины, металла). Шистосомоз является основной причиной РМП в некоторых странах, таких как Египет.

РМП представлен переходноклеточной карциномой (ПКК) примерно в 90% случаев, в основном папиллярной. Часто встречаются метаплазии (аденокарцинома, плоскоклеточные клетки). Некоторые варианты, такие как микропапиллярный, были признаны более агрессивными. Около 90% ПКК наблюдаются в мочевом пузыре, 8% в почечной лоханке или чашечке, а остальные 2% – в мочеточнике. Наконец, это заболевание также может быть локализовано в задней части мочеиспускательного канала. Простая аденокарцинома, плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак составляют оставшиеся 10% РМП.

При проявлении заболевание ограничивается слизистой оболочкой или подслизистым слоем через собственную пластинку слизи-

стой оболочки примерно в 75% случаев, называемых мышечноинвазивным раком мочевого пузыря (МНИРМП).

Инфильтрация в мышечную стенку присутствует в остальных случаях – мышечноинвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП).

МНИРМП показывает внутреннюю тенденцию к рецидиву и / или прогрессированию до МИРМП, в зависимости от факторов риска (см. ниже).

МНИРМП, скорее всего, представляет три различных заболевания:

- папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом (ПУОНЗП), которая имеет наименьшую частоту рецидивов,

- папиллярное злокачественное образование среднего риска, которое обычно рецидивирует без прогрессирования,

- болезнь высокого риска, которая может рецидивировать и / или прогрессировать до МИРМП с сопутствующим риском лимфатических и висцеральных метастазов,

- карцинома *in situ* (Cis/Tis) состоит из плоского интраэпителиального поражения высокой степени. Он может быть изолирован или ассоциирован с МНИРМП или МИРМП. Его наличие оказывает существенное негативное влияние на прогноз.

### **7.1. Визуализация, цистоскопия и цитопатология мочевыводящих путей при раке мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста**

УЗИ используется при наличии макро- или микроскопической гематурии. Если УЗИ без патологии, это не исключает РМП.

РМП подозревается как дополнительное неподвижное изображение на стенке мочевого пузыря и часто связано с васкуляризацией по Допплеру.

Эндоскопия – это процесс визуализации, который лучше всего позволяет охарактеризовать очаги: количество, расположение, размер, внешний вид и основание. Cis может быть заподозрен по бархатистым красноватым пятнам, но это не всегда распознается. Если эндоскопия дает отрицательный результат, то она может быть опти-

мизирована с помощью флуоресценции (особенно для обнаружения Cis).

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и малого таза является обязательным при МНИРМП высокого риска и МИРМП для стадирования и исключения поражений верхних мочевых путей.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) также может быть полезна.

Оба исследования недооценивают или переоценивают глубину инфильтрации в 50% случаев. В МИРМП необходима КТ органов грудной клетки. Сканирование костей проводится только в том случае, если симптомы указывают на наличие метастазов в костях.

Опухолевые клетки выводятся с мочой, поэтому цитологическое исследование мочи особенно полезно в диагностике поражений, не выявляемых при выполнении цистоскопии. Это может быть единственным инструментом для обнаружения Cis.

## **7.2. Хирургическое лечение мышечноинвазивного рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста**

Трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП) всегда представляет собой первый этап лечения РМП. Он проводится под наркозом и представляет из себя удаление всех папиллярных очагов, а также глубоких мышц ниже папиллярных очагов и всех очагов, подозрительных на Cis. Отсутствие мышц в образце является показанием для повторного ТУР МП.

Использование флуоресценции может быть полезным, особенно если есть подозрение на Cis благодаря положительной цитологии. Рецидив и прогрессирование связаны как с самой болезнью, так и с качеством ТУР МП.

Немедленная послеоперационная инстилляционная химиотерапия обязательна при отсутствии перфорации мочевого пузыря.

Это позволит проводить постановку и оценку pT, позволяя адаптировать лечение к риску (табл. 2).



Группы риска в отношении рака мочевого пузыря  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Группа риска	Характеристики	Лечение
Низкий	Первичный одиночный очаг < 3 см, ПУОНЗП, без Cis	НПОИ. Ничего более
Промежуточный	Все случаи, которые не относятся ни к низкому, ни к высокому риску	Инстилляции мочевого пузыря: химиотерапия (например, митомицин С еженедельно в течение 8 недель с последующим поддерживающим лечением) до 12 месяцев или БЦЖ (еженедельно в течение 6 недель, с последующими 3 еженедельными инстилляциями в 3, 6 и 12 месяцев)
Высокий	T1 или низкодифференцированная опухоль (G3) или Cis или множественные и рецидивирующие и большие (> 3 см) Ta G1-2	Ранний повторный ТУР МП обязателен. Инстилляции БЦЖ в течение 3 лет (еженедельно в течение 6 недель, затем 3 еженедельных инстилляции в месяцы 3, 6 и каждые 6 месяцев до 3 лет). При высочайшем риске (T1G3 +Cis, микропапиллярные поражения, множественные большие очаги pT1G3): должна быть обсуждена немедленная цистэктомия.

Сокращения:

ПУОНЗП – папиллярная уротелиальная опухоль с низким злокачественным потенциалом;

Cis – рак in situ;

НПОИ – немедленная послеоперационная инстилляция;

БЦЖ – Bacillus Calmette-Guérin;

ТУР МП – трансуретральная резекция мочевого пузыря.

Инстилляции могут привести к серьезным токсическим последствиям и требуют строгих последующих процедур и четко определенного, а иногда и срочного стандартизированного лечения для оптимизации их переносимости и эффективности. Осложнения должны быть предотвращены с соблюдением строгих правил: отсутствие инстилляций под давлением, стерильный посев мочи перед каждой инстилляцией, отсутствие макроскопической гематурии при БЦЖ, отсутствие перфорации мочевого пузыря при химиотерапии.

После лечения последующее наблюдение основано на повтор-

ных цитологических исследованиях и эндоскопии, обычно каждые 6 месяцев, и обследовании верхних отделов мочевых путей (КТ). Пациентам должны быть рекомендованы и оказаны меры поддержки по отказу от курения.

Рецидив и прогрессирование опухоли являются клинически значимыми событиями, связанными с диагнозом МНИРМП. Рецидивы опухоли и новые случаи наблюдаются примерно у двух третей пациентов во время наблюдения, в зависимости от нескольких прогностических факторов, таких как стадия, степень, количество и размер начальных очагов.

Наличие рецидива при первой цистоскопии через три месяца является сильным предиктором прогноза. Прогрессия от МНИРМП до МИРМП варьируется в зависимости от стадии, степени, количества и размера начального поражения с от приблизительно 4% для высокодифференцированных опухолей Та до 50% для низкодифференцированных опухолей Т1.

Известно, что РМП, ассоциированный с Cis, имеет значительно выше риск прогрессирования.

Пациенты с pTa, pT1 и высокодифференцированными опухолями должны получать цитологическое исследование мочи и цистоскопию 3-4 раза в год в течение первых двух лет и с шестимесячными интервалами в течение следующих трех лет.

Пациенты с низкодифференцированной опухолью или Cis должны наблюдаться с трехмесячным интервалом в течение первых трех лет и с шестимесячным интервалом после этого.

Ничего особенного не следует рассматривать для пожилых людей, за исключением углубленного обсуждения преимуществ и недостатков инстилляций, особенно касательно БЦЖ. Это особенно важно, когда возникают побочные эффекты.

### **7.3. Хирургическое лечение и системная терапия мышечноинвазивного рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста**

Данные из реальной практики показывают, что МИРМП подвергается недостаточному лечению во всем мире, особенно у пожилых

людей. Пяти- и десятилетняя выживаемость после радикальной цистэктомии (РЦЭ) для МИРМП составляет около 80% и 60% в случаях, ограниченных мочевым пузырем, около 50% и 35% при распространении за мочевой пузырь ( $\geq$  pT3), и 35% и 30% при распространении в лимфатические узлы. Системные рецидивы часты, около 20% в случаях, ограниченных мочевым пузырем, 35% при распространении за мочевой пузырь и 50% при распространении в лимфатические узлы.

Оптимальным способом лечения T2-4N0M0 МИРМП является неoadьювантная полихимиотерапия, содержащая цисплатин, с последующим РЦЭ и расширенной лимфодиссекцией. Эта диссекция включает в себя обтураторные с двух сторон, внутренние и внешние подвздошные лимфоузлы до общей подвздошной артерии на уровне пересекающегося мочеточника. Это минимум, и были предложены более расширенные шаблоны, но они все еще обсуждаются.

У мужчин эта процедура включает «удаление блока» мочевого пузыря, предстательной железы и семенных пузырьков.

У женщин, как правило, часть передней стенки влагалища удаляется вместе с маткой и яичниками.

Необходимо сделать все возможное, чтобы не перфорировать мочевой пузырь во время процедуры и не получить положительный край резекции, включая, по крайней мере, замороженные срезы на уровне уретры.

После цистэктомии необходимо отвести мочу. Это может быть выполнено либо через подвздошную кишку с образованием нового мочевого пузыря, либо с помощью создания мочевого резервуара, обеспечивающих возможность самостоятельного контролируемого мочеиспускания. Эти последние процедуры являются более хирургически сложными и связаны с большим количеством послеоперационных осложнений по сравнению с отведением мочи через подвздошную кишку.

Наконец, реальное улучшение качества жизни все еще обсуждается, хотя они приводят к лучшей самооценке по сравнению с отведением мочи через подвздошную кишку.

Такой подход к лечению связан со значительной смертностью и заболеваемостью, особенно в хирургической части. Таким образом,

лечение пожилых людей представляет собой серьезную проблему, и это лучше всего делать командой специалистов.

Неoadьювантная химиотерапия является обязательным условием при достаточной подготовке пациентов к полихимиотерапии, включая цисплатин, до операции. Это связано с 5% абсолютной (19% относительной) пользой в выживаемости. Карбоплатину не место в этой ситуации.

Токсичность GC (гемцитабин-цисплатин), MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин) или DD MVAC (высокодозный режим MVAC) должна привести к детальному обсуждению, но обычно исключает их применение у пациентов старше 75 лет, даже если это физиологически возможно.

РЦЭ у пожилых людей связана с большей частотой смертельных исходов (около 7%) в течение 90 дней после операции. Однако основной движущей силой смертности является не возраст, а главным образом исходное состояние питания и наличие сопутствующих заболеваний.

В позднем послеоперационном периоде возможно развитие таких осложнений, как инфекция, сердечно-сосудистые заболевания, легочные инфекции, дезориентация или осложнения, связанные непосредственно с хирургическим лечением (проблемы с выведением мочи через подвздошную кишку и послеоперационной раной).

Увеличение возраста связано с повышенным риском развития осложнений, но опять-таки ключевыми факторами являются исходные сопутствующие заболевания и нарушение сердечно-легочного резерва.

У пожилых людей послеоперационные осложнения характеризуются длительным периодом выздоровления. Чтобы оптимизировать результат, ключевым является создание команды, включающей хирурга, анестезиолога, а также парамедицинских специалистов.

Илеоцистопластика возможна после 75 лет и может обсуждаться у пациентов мужского пола. Однако с возрастом наблюдается явное увеличение частоты недержания, а также повышенная потребность в самокатетеризации.

Таким образом, илеоцистопластика является стандартом для пожилых людей.

Первичная коморбидная оценка обязательна. Шкала Чарльсона не предназначена для повседневного использования в клинике. Эту оценку лучше всего проводить путем комплексной гериатрической оценки, которая выявляет слабых и уязвимых пациентов, позволяет оптимизировать состояние здоровья пациента, в конечном итоге приводя к принятию оптимальных решений о лечении. Это отнимает много времени и ограничено наличием гериатра. Доступен эффективный инструмент скрининга (G8), который позволяет эффективно распознавать пациентов, нуждающихся во всесторонней гериатрической оценке.

Были разработаны альтернативные процедуры взамен стандартной РЦЭ. Очень агрессивная глубокая и расширенная ТУР МП возможна для хорошо отобранных пациентов. Аналогичные результаты были предложены при частичной цистэктомии при условии, что поражение расположено в подвижной части мочевого пузыря. Однако наиболее изученной альтернативой является комбинация лучевой терапии таза и мочевого пузыря в сочетании с химиотерапией.

В большинстве исследований (Leow J. J. et al., 2019) использовалась химиотерапия на основе цисплатина или комбинация митомицина С и 5-фторурацила (что позволяет почечной функции снижаться до 25 мл/мин).

Лучевая терапия обычно дается в дозе 65 Гр на мочевой пузырь и 45 Гр на область таза. Основными результатами являются хорошо функционирующий мочевой пузырь, улучшенный местный контроль, но более низкая выживаемость по сравнению с использованием лучевой терапии без химиотерапии.

Отсутствует формальное сравнение с радикальной хирургией, но эта методика представляет собой приемлемую альтернативу для неподходящих пациентов или тех, кто не желает подвергаться цистэктомии.

Во всех этих консервативных подходах наилучшие результаты выживания были получены у пациентов с одним очагом T2, менее 3 см, без C1s и гидронефроза.

Комбинация лучевой терапии с химиотерапией также эффективна при более поздних стадиях. Пациенты должны знать, что оставшийся мочевой пузырь несет риск рецидива приблизительно в 50%

случаев МНИРМП, что требует стандартного подхода и около 20% МИРМП, где радикальная цистэктомия является стандартом лечения, если это возможно.

У самых слабых пациентов дистанционная лучевая терапия эффективна при паллиативном лечении, а гипофракционирование является привлекательным методом.

#### **7.4. Системная терапия метастатического рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста**

Метастатический РМП связан с общим плохим прогнозом. К нему можно приблизиться, используя классификацию Баджорина (Sonpavde G. et al., 2016), основанную на общем состоянии (PS), местоположении метастазов и уровне гемоглобина. Медиана выживаемости составляет около 36 месяцев (PS Карнофски > 80, без висцеральных метастазов, нормальный уровень гемоглобина) по сравнению с 12 месяцами при PS < 80, наличии висцеральных метастазов и анемии.

Стандартным режимом лечения является полихимиотерапия на основе цисплатина (MVAC, DD MVAC или GC). Частота ответов составляет около 50%, полная доля ответов – около 20%, а общая медиана выживаемости – около 14 месяцев. Основное необходимое условие – адекватная функция почек, оцениваемая по формуле MDRD [ $СКФ = 186 \times (Кр \text{ сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$ , где Кр – уровень креатинина. Для женщин результат умножают на 0,742], или реальный измеренный почечный клиренс.

Данные о пожилых людях ограничены, поскольку они недостаточно представлены в клинических исследованиях. Кроме того, они часто имеют сниженный резерв костного мозга. По крайней мере, 50% непригодны для цисплатина либо из-за плохой функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин) и / или PS ECOG < 2.

В случаях, когда выполняется один из этих двух критериев, варианты ограничены комбинированными схемами лечения на основе карбоплатина (такие как карбоплатин-гемцитабин). При соблюдении обоих критериев, основанных на очень плохом исходе, подробное

обсуждение является обязательным, поскольку наилучшая поддерживающая / паллиативная помощь часто может представлять собой лучший вариант лечения.

Рецидив после лечения первой линии связан со средней выживаемостью от 5 до 12 месяцев, в зависимости от нескольких факторов риска.

Теоретически, если рецидив наступает более чем через 6-12 месяцев после первого режима, другой режим на основе платины является стандартом лечения, если это возможно. Это будет исключением у пожилых людей.

При условии, что у пациента PS 0-1, может быть обсужден режим на основе винфлунина. В противном случае стандартом будет лучший поддерживающий / паллиативный уход.

## **7.5. Заключение**

Исследования в области лечения пожилых пациентов, больных раком мочевого пузыря, включают разработку инструментов для характеристики функционального статуса за пределами хронологического возраста.

Использование этих инструментов в стратификации риска этой разнородной популяции дает информацию для принятия клинических решений и снижает количество ятрогенных осложнений.

Выявление новых системных методов лечения против рака мочевого пузыря, разработка хирургических и лучевых методов могут значительно увеличить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

## Глава 8.

### Особенности лечения онкогинекологических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста

Ожидаемая продолжительность жизни людей имеет тенденцию к росту. В настоящее время 75-летние пациенты обладают ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Чем старше пациент, тем более высоким риском развития злокачественного новообразования он обладает.

Женщины возраста 65 лет и выше представляют собой наиболее быстрорастущий сегмент мирового населения. Увеличение «пожилого» населения определяет феномен «феминизации старения», при котором среди пожилых людей женщины превосходят по количеству мужчин в каждой возрастной категории. Это означает увеличение численности гериатрического населения, страдающего от гинекологических и онкогинекологических заболеваний.

Возможно, разделение пожилых пациентов на относительно молодых (65-75 лет), собственно пожилых (76-85 лет) и самых пожилых (более 85 лет) может быть полезным, поскольку это должно коррелировать с нарастающей встречаемостью сопутствующих заболеваний, выраженностью клинической картины и снижением функциональных резервов.

Оценка только лишь хронологического возраста не столь важна; гораздо актуален биологический возраст пациента. У пожилых людей с наличием сопутствующих заболеваний крайне необходимо причинить как можно меньше травмирующего воздействия в процессе лечения.

Это означает, что следует избегать длительных неблагоприятных в плане последствий лечебных мероприятий, и тем самым не ухудшать общий статус пациента. Вместе с тем, хронологический возраст не должен исключать соответствующего стандартного лечения для пожилых пациентов при наличии достаточных функциональных резервов.

Хрупкость не является синонимом возраста. Большинство пожилых пациентов не является «хрупким». Доступны различные шкалы



для оценки тяжести сопутствующих заболеваний, такие как индекс коморбидности Чарльсон (Charlson Comorbidity Scale, CCS) (Charlson M. et al., 1994) или кумулятивный индекс коморбидности у пожилых (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric, CIRS-G) (Parmelle P. A. et al., 1995).

Сопутствующие заболевания, такие как анемия, депрессия, почечная дисфункция и параметры сердечно-сосудистой шкалы здоровья имеют прогностический характер. Лечение онкогинекологического заболевания может усугубить гериатрические синдромы и поставить под угрозу жизнь пациента в случае ограниченных функциональных резервов.

Гибкость имеет важное значение для принятия решения, касающегося лечения рака. Поэтому индивидуализированные планы лечения должны рассматриваться с учётом биологии и агрессивности опухоли, переносимости терапии, ожидаемой продолжительности жизни.

Противораковая терапия включает в себя хирургию, радиотерапию, химиотерапию и терапию биологическими агентами.

Что касается хирургии, основные усилия в последнее время были направлены на использование малоинвазивной и роботизированной хирургии, минимизирующей количество осложнений, в совокупности с оптимизацией предоперационной подготовки, достижениями в анестезиологическом пособии и реанимации, поддержании гомеостаза и жидкостного баланса, адаптированного постоперационного наблюдения.

Применение новых технологий, таких как стереотаксическая радиохирurgia, фракционная стереотаксическая лучевая терапия, варианты высокодозной и низкодозной брахитерапии с меньшим количеством побочных эффектов имеют решающее значение, особенно в лечении пожилых пациентов.

Касаясь вопроса лекарственной терапии, необходимо отметить, что химиотерапия на основе препаратов платины, даже с учетом нефро- и нейротоксичности, является относительно приемлемой у гериатрических пациентов. Поддерживающая терапия должна рассматриваться как весьма важный компонент в лечении пожилых и компрометированных пациентов.

## **8.1. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака шейки матки у больных пожилого и старческого возраста**

Постановка стадии рака шейки матки клинически основана на системе стадирования Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO).

Плоскоклеточный рак составляет 80% всех случаев и уменьшается из-за скрининга. Аденокарциномы составляют 15% случаев, но заболеваемость почти удвоилась за последние 20 лет, несмотря на скрининг.

Диагноз ставится после выполнения конусовидной биопсии опухоли. Средний возраст женщин с раком шейки матки составляет 35-45 лет. Используется система стадирования FIGO 2019 года (Horn L. C. et al., 2019).

Среди других редких видов рака шейки матки – нейроэндокринные мелкоклеточные карциномы шейки матки. Лечение этих карцином должно соответствовать методам лечения мелкоклеточного рака легкого.

Больные раком шейки матки старше 65 лет составляют 25% от общего количества заболевших и обуславливают 40% смертей от рака шейки матки.

В Российской Федерации на протяжении последних двух десятилетий заболеваемость раком шейки матки колебалась от 11 до 17 случаев на 100000 женского населения в год. С 2000-х годов отмечается подъем уровня заболеваемости раком шейки матки, при этом наиболее быстрый темп прироста заболеваемости приходится на младшие возрастные группы при относительном снижении заболеваемости в старших возрастных группах (Каприн А. Д. и соавт., 2020).

Стадия 0 рака шейки матки – это рак на месте (Cis). Пятилетняя выживаемость составляет 100%. Лечение может быть представлено конизацией (предпочтительно) или гистерэктомией. Можно выбрать последнее, если у пациента есть другие гинекологические проблемы.

Стадия I рака шейки матки – это рак, строго ограниченный шей-

кой матки, и его можно разделить на IA и IB. Пятилетняя выживаемость составляет около 80%. Хирургическое лечение для этих пациентов является предпочтительным вариантом. Однако если пациент не подходит для операции, можно выбрать лучевую или химиолучевую терапию.

Стадия IA1 – эта стадия включает опухоли со стромальной инвазией глубиной  $\leq 3$  мм. Аденокарциномы и аденосквамозные карциномы следует лечить так же, как и плоскоклеточные карциномы.

Если нет инвазии лимфоваскулярного пространства (LVSI), предпочтительным лечением является конизация или гистерэктомия 1 типа, если есть сопутствующая (доброкачественная) патология. Нет показаний для лимфаденэктомии (частота метастазов в лимфатических узлах  $< 0,5\%$ ) или овариэктомии.

При наличии LVSI предпочтительным лечением у пожилых женщин является гистерэктомия 1 или 2 типа с тазовой лимфаденэктомией. Лимфаденэктомия показана, так как частота метастазирования в лимфатические узлы составляет до 4,7%. Альтернативой гистерэктомии может быть коническая или модифицированная радикальная трахелэктомия для более молодых пациентов, которые хотят сохранить фертильность.

Стадия IA2 – эта стадия включает опухоли со стромальной инвазией  $> 3$  мм и  $\leq 5$  мм.

Если нет LVSI, частота метастазов в лимфатических узлах составляет 3,4%. Лечение может быть представлено конизацией или гистерэктомией 1 типа или, как альтернатива, радикальной трахелэктомией или гистерэктомией 2 типа. Все процедуры должны сочетаться с тазовой лимфаденэктомией (лапароскопически или лапаротомно). Нет никаких показаний к овариэктомии.

При наличии LVSI частота метастазов в лимфатических узлах составляет до 11,1%. Варианты лечения: радикальная трахелэктомия с тазовой лимфаденэктомией или гистерэктомия 2 типа с тазовой лимфаденэктомией. Нет никаких показаний к овариэктомии.

Стадия IB1 – инвазивная карцинома с глубиной инвазии  $\geq 5$  мм

(больше чем стадия IA) и  $< 2$  см в наибольшем измерении.

Нужно выбрать радикальную гистерэктомию. Операция всегда должна сочетаться с двусторонней лимфаденэктомией таза. Как альтернатива, может быть выполнена радикальная влагалищная или брюшная трахелэктомия. Радикальная трахелэктомия в идеале должна быть оставлена для пациентов с хорошо дифференцированной опухолью размером менее 2 см и без признаков LVSI.

В зависимости от окончательной патологии (наличие LVSI, глубина инвазии шейки матки и размер опухоли) пациенту может потребоваться или не потребоваться послеоперационная лучевая терапия или химиолучевая терапия. Другим подходом является самостоятельная радикальная химиолучевая терапия.

Стадия IB2 – инвазивная карцинома  $\geq 2$  и  $< 4$  см в наибольшем измерении. Лечение может быть представлено радикальной гистерэктомией 2 или 3 типа с двусторонней тазовой и парааортальной лимфаденэктомией или химиолучевой терапией. Первичная химиолучевая терапия [цисплатин 40 мг/м<sup>2</sup>/нед. внутривенно во время лучевой терапии (в течение 6 недель)] одинаково эффективно, как первичная радикальная операция с точки зрения безрецидивной и общей выживаемости.

Выбор лечения основывается на особенностях опухоли, связанных с лечением осложнений, состоянии и пожеланиях пациента. Нужно стараться избегать сочетания химиолучевого и радикального хирургического вмешательства, чтобы уменьшить связанные с терапией осложнения.

Пациенты с метастазами в лимфатических узлах или положительными краями резекции должны получать химиолучевую терапию. В идеале операция должна проводиться на пациентах без поражения лимфатических узлов. Биопсия сторожевого узла может быть идеальной, чтобы адаптировать лечение. Техника выполнима, но ее чувствительность и специфика на данный момент неясны. Исследования продолжаются, чтобы оценить значение биопсии сторожевого узла у пациентов с раком шейки матки. Пока результаты не известны, биопсия сторожевого узла не может рассматриваться как стандартный подход для пациентов с раком шейки матки.

Стадия II – опухоль шейки матки выходит за пределы матки, но не вовлекает стенку малого таза или нижнюю треть влагалища. Пятилетняя выживаемость составляет 60%.

При стадиях рака шейки матки IB-IIA FIGO хирургическое лечение в объеме радикальной гистерэктомии с тазовой лимфаденэктомией и радикальное химиолучевое лечение обладают схожей эффективностью и 5-летней выживаемостью от 83 до 91% (Landoni F. et al., 1997). Современные модификации дистанционной и брахитерапии обеспечивают высокий уровень локального контроля заболевания при минимальных побочных эффектах.

Хирургическим стандартом лечения больных раком шейки матки IB-IIA является радикальная гистерэктомия по методу Вертгейма-Мейгса. J. P. Geisler et al. (2001) сообщили об отсутствии различий в периоперационной смертности и частоте развития периоперационных осложнений после радикальной гистерэктомии у пациентов старше 65 лет по сравнению с молодыми, несмотря на большее количество сопутствующих заболеваний и выраженности симптомов в первой группе. Современные достижения в малоинвазивной хирургии позволяют большему количеству пациентов пожилого и старческого возраста получить именно этот вид лечения. Возраст не должен являться препятствием для стандартного лечения у пожилых пациентов, особенно при сохраненных функциональных резервах и достаточной ожидаемой продолжительностью жизни.

Стадия III – опухоль распространяется на стенку малого таза и/или вовлекает нижнюю треть влагалища и/или является причиной гидронефроза или нефункционирующей почки и/или поражение тазовых и/или парааортальных лимфатических узлов. Общая выживаемость составляет 30%.

При местнораспространенном раке шейки матки стандартом лечения является проведение радикального курса лучевой терапии с радиомодификацией препаратами платины. Лапароскопическая тазовая и/или парааортальная лимфаденэктомия может быть предложена пациенту при местнораспространенном раке шейки матки перед началом первичной комбинированной радиотерапии с целью хирургического стадирования и определения точных полей облучения. Из-

вестно, что чем меньше поле облучения, тем меньше ожидаемая частота развития осложнений.

Если принимается решение о выполнении хирургического стадирования рака шейки матки, то выполняться она должна с использованием малоинвазивных методик во избежание задержки начала лучевого лечения. Необходимо помнить, что проведение хирургического стадирования позволяет избежать завышения стадии заболевания и чрезмерного лечения более чем у 30% больных.

Для ослабленных пациентов, которым не подходит агрессивное хирургическое лечение, возможно проведение радикального курса химиолучевой терапии со схожей эффективностью. Перспективный анализ качества жизни у 157 пациентов, страдающих раком шейки матки, прошедших лучевую терапию, показал, что больные остались довольны качеством своей жизни в целом (Pasek M. et al., 2012). Было установлено, что этот эффект не зависит от возраста пациента, стадии заболевания и возникновения побочных эффектов лечения. Способность самообслуживания и самостоятельного выполнения повседневных действий считается наиболее важной на всех этапах лечения для пациентов пожилого и старческого возраста.

Основной лечебной тактикой для пожилых больных метастатическим раком шейки матки или местным рецидивом рака шейки матки после радикального курса лучевой терапии на малый таз является паллиативная химиотерапия. Платиновые режимы длительное время являлись стандартом лекарственной терапии. Сравнительно недавно стало известно, что комбинация паклитаксел + карбоплатин обладает схожей эффективностью по сравнению с комбинацией паклитаксел + цисплатин (Kitagawa R. et al., 2015).

Предполагается, что дуплет ТС (режим химиотерапии, включающий паклитаксел + карбоплатин) может рассматриваться как новый стандарт лечения у данной категории больных. Тем не менее, цисплатин не потерял своей терапевтической актуальности и продолжает оставаться препаратом выбора у пациентов, не получивших ранее препараты платины. Преимуществами же карбоплатина для больных пожилого и старческого возраста являются менее выраженная почечная токсичность, более «мягкие» проявления нейропатии, тошноты и рвоты.

Кроме того, отсутствие необходимости гипергидратации, позволяющей избежать чрезмерной нагрузки на сердечно-сосудистую, дыхательную и мочевыделительную системы, делает схему ТС еще более привлекательной для попытки паллиативного лечения у пожилых.

Стадия IV – опухоль, распространившаяся за пределы таза или прорастающая слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (буллезный отек не позволяет отнести опухоль к стадии IV). Общая выживаемость составляет 5%.

Стадия IV подразделяется на:

- IVA: Прорастание в стенку мочевого пузыря или прямой кишки.

Стандартное лечение – химиолучевая терапия. Если есть свищ или это только локализованное заболевание без признаков распространения за пределы таза, можно выбрать экзентерацию таза. Однако это приводит к тяжелым послеоперационным последствиям, и тщательное стадирование имеет первостепенное значение.

- IVB: распространяется на отдаленные органы.

Лечение паллиативное и состоит из химиотерапии. Химиотерапия (например, цисплатин, карбоплатин, паклитаксел или топотекан) может дать ответ у 30% пациентов. В новом исследовании было также показано, что бевацизумаб эффективен в сочетании с химиотерапией (паклитаксел и цисплатин).

## **8.2. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака тела матки у больных пожилого и старческого возраста**

Рак матки является наиболее распространенным злокачественным заболеванием женских половых органов в промышленно развитых странах. Его заболеваемость у женщин < 65 лет составляет 13,1/100000, а у женщин > 65 лет 98,5/100000. Заболеваемость во всем мире составляет 17,8/100000. Используется система стадирования FIGO 2009 года.

Стадия I – на первом этапе опухоль ограничивается телом матки. Пятилетняя выживаемость составляет около 90%.

Стадия II – опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки. Пятилетняя выживаемость составляет от 70% до 80%. Лечение аналогично лечению на стадии IB. Обычно рекомендуется адъювантная лучевая терапия.

Стадия III – на этой стадии происходит местное и / или региональное распространение опухоли. О положительной цитологии следует сообщать отдельно, не меняя стадию. Пятилетняя выживаемость составляет от 30% до 60%. Лечение аналогично IV стадии заболевания.

Стадия IV – на стадии IV опухоль проникает в слизистую оболочку мочевого пузыря и / или кишечника, и / или присутствуют отдаленные метастазы. Пятилетняя выживаемость составляет около 10%.

При стадиях III и IV лучше всего выполнять оптимальную циторедуктивную операцию с последующей системной химиотерапией и/или лучевой терапией. Режимы химиотерапии предпочтительно должны включать доксорубицин и цисплатин или карбоплатин и паклитаксел. Когда есть значительное распространение метастатического заболевания и опухоль рецептор эстроген и/или прогестерон – положительная, должна быть рассмотрена гормональная терапия (прогестины, тамоксифен или ингибиторы ароматазы). Она может быть самостоятельной или назначаться после химиотерапии.

Экзентерацию таза следует рассматривать, когда опухоль ограничена мочевым пузырем или прямой кишкой.

Около 3% злокачественных опухолей матки являются саркомами. Саркома матки может быть классифицирована как лейомиосаркома, стромальная эндометриальная саркома, недифференцированная саркома высокой степени (HGUD) или чистая гетерологичная саркома. Используется система стадирования FIGO 2009 года.

Лечение лейомиосарком, стромальных эндометриальных сарком



и аденосарком состоит из гистерэктомии без лимфаденэктомии (подробности см. ниже). Двусторонняя сальпингоофорэктомия рекомендуется для женщин в постменопаузе или с стромальными саркомами.

Клиническое течение сарком матки трудно предсказать, и системы стадирования, по-видимому, не способны предсказать результаты. До настоящего времени не существует проверенных адъювантных стратегий для улучшения выживаемости у пациентов с ранней стадией саркомы матки. Поэтому, как правило, адъювантное лечение не рекомендуется.

На поздних стадиях лейомиосарком следует использовать химиотерапию и / или гормональную терапию. Эндометриальные стромальные саркомы и аденосаркомы предпочтительно лечат гормональной терапией.

Совсем недавно был применен алгоритм картирования сторожевых лимфатических узлов при клинически ранних стадиях заболевания вместо систематической лимфаденэктомии. Адъювантная лучевая терапия показана при поражении лимфатических узлов. Другие факторы для адъювантного лечения включают глубину инвазии миометрия, наличие LVSI, возраст и степень злокачественности. Адъювантная химиотерапия, вероятно, так же эффективна, как лучевая терапия при раке эндометрия на ранней стадии. У пациентов с патологией высокого риска, такой как папиллярная серозная или светлоклеточная карцинома, предпочтительным лечением является карбоплатин в сочетании с паклитакселом.

Более 90% случаев рака эндометрия регистрируются у женщин старше 50 лет, со средним возрастом при постановке диагноза 63 года. Риск развития опухоли тела матки увеличивается со старением: вероятность развития рака эндометрия в возрасте 40-59 лет составляет 0,77%, 0,87% в возрасте 60-69 лет и 1,24% в возрасте 70 лет и более.

Значимое увеличение продолжительности жизни приводит к росту заболеваемости раком эндометрия и определяет актуальность проблемы лечения этой злокачественной опухоли. В России прирост заболеваемости раком тела матки превзошел все прогнозы. В настоящее время она составляет 19,5 на 100 тысяч женского населения (Чиссов В. И., 1989; Новикова Е. Г. и соавт., 1995).

Так как большинство пациентов после 60 лет с этим типом опухоли имеют сопутствующую соматическую патологию (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, легочная дисфункция), становится ясным, что общая выживаемость будет иметь связь с возрастом. С противоположной стороны, в данной ситуации возраст не может рассматриваться как дополнительный фактор риска при оценке безрецидивной выживаемости.

Еще в начале 60-х годов прошлого века было установлено, что рак эндометрия, возникающий у пожилых пациентов, отличается более агрессивным течением. При этом опухоли чаще имеют низкую дифференцировку, а проявления заболевания нередко могут фиксироваться за пределами пораженного органа. Это несомненно необходимо иметь в виду при работе с такими пациентами.

Основным методом лечения рака тела матки в любом возрасте является хирургический. Вероятно, различия общей выживаемости больных раком тела матки в возрастных подгруппах можно объяснить разняющимися подходами к хирургическому лечению: выбору хирургического доступа, объему хирургического вмешательства, выполнению тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. Поскольку доказано, что пожилой возраст является независимым фактором риска развития периперационных осложнений, хирургическое лечение рака у пожилых пациентов зачастую менее агрессивно, чем у молодых пациентов, или не проводится вовсе.

Имеются данные, что пациенты старше 65 лет, страдающие раком эндометрия, реже подвергаются хирургическому лечению, хотя доказано, что наилучшие показатели выживаемости достигаются путем хирургического удаления матки среди всех возрастных групп. В группе пациентов старше 80 лет объем хирургического вмешательства значительно реже включает в себя гистерэктомию и тазовую лимфодиссекцию.

Длительное время стандартное хирургическое лечение рака эндометрия подразумевало выполнение лапаротомии. Тем не менее, в некоторых медицинских центрах предпочтение отдавалось влагалищному доступу, особенно у пожилых людей. За последнее десятилетие несколько исследований продемонстрировали осуществимость

и преимущества лапароскопии и роботизированной хирургии (Doo D. W. et al., 2015; Walker J. L. et al., 2012; Bogani G. et al., 2014; Lowe M. P. et al., 2010).

Одним их подходов, позволяющих уменьшить хирургическую травму, является взвешенный выбор альтернативных лапаротомии хирургических доступов: влагалищного, лапароскопического или роботизированного. Лапаротомия сопровождается более высокой частотой пери- и постоперационных осложнений по сравнению с влагалищной, лапароскопической или роботизированной хирургией.

H. Mahdi et al. (2015) показали, что частота развития хирургических осложнений статистически не имеет различий в разных возрастных группах; при учете коморбидности смертность в течение 30 дней после операции также не имеет значимых различий у пациентов старше и младше 80 лет.

Исследования, сравнивающие лапароскопические вмешательства у пациентов раком эндометрия различных возрастных групп, не выявили существенных различий по времени выполнения вмешательств, а также величины кровопотери среди молодых и пожилых. Лапароскопическая или роботизированная хирургия у пожилых пациентов не связана с более высокой частотой конверсий в лапаротомию. Другое убеждение заключается в том, что возраст и сопутствующие заболевания приводят в более длительной госпитализации, но это не всегда вполне верно.

Исследование (Берлев И. В. и соавт., 2017), проведенное в национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова), показало, что лапароскопическая хирургия является методом выбора в лечении больных раком эндометрия у женщин старше 70 лет. Использование малоинвазивного лапароскопического доступа снижает количество послеоперационных осложнений и улучшает качество жизни больных.

Лимфаденэктомия в настоящий момент рассматривается как важнейший элемент хирургического стадирования рака эндометрия. Исследования, сравнивающие количество лимфатических узлов, удаленных при лапароскопической или роботизированной хирургии в сравнении с лапаротомией, не нашли существенных различий, в том

числе – в зависимости количества удаленных лимфатических узлов от возраста пациента. Согласно этим исследованиям, малоинвазивная хирургия представляется вполне удовлетворительной методикой и для выполнения лимфаденэктомии, и лечения рака эндометрия у пожилых женщин.

Рассуждения о целесообразности выполнении лимфодиссекции у пожилых больных раком тела матки основываются на нескольких догмах.

С одной стороны, выполнение лимфаденэктомии значительно увеличивает длительность хирургического вмешательства и риск развития специфических осложнений, связанных с удалением лимфоузлов. У пожилых людей каждое увеличение времени выполнения операции на 30 минут увеличивает риск развития осложнений на 17%.

С другой стороны, терапевтическая роль лимфаденэктомии в лечении начальных стадиях рака эндометрия остается неясной. Однако, принимая во внимание факт, что у пожилых рак эндометрия имеет более агрессивное течение, выполнение лимфаденэктомии представляется, тем не менее, оправданным. Вероятно, в будущем возможным решением проблемы явится применение алгоритма картирования сторожевых лимфатических узлов при клинически ранних стадиях заболевания вместо системной лимфаденэктомии.

Таким образом, при планировании хирургического лечения у пожилых людей необходимо взвешивать все преимущества того или иного вида лечения, качество жизни в послеоперационном периоде, ожидаемую продолжительность жизни с одной стороны и возможность развития периоперационных осложнений и смерти – с другой.

В целом, хирургическое лечение рака тела матки применимо к женщинам пожилого и старческого возраста. Малоинвазивная хирургия представляется хирургией выбора у данной категории больных, обеспечивающей полноценный объем выполнения хирургического лечения при минимальных рисках развития осложнений, лучшие непосредственные результаты лечения, сравнимые показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Возможно, менее благоприятный прогноз среди пожилых пациентов, страдающих раком эндометрия, обусловлен менее агрессив-

ной, неполной или незавершённой адъювантной терапией. Выбор лечебной тактики для больных раком тела матки пожилого и старческого возраста должен базироваться на выраженности сопутствующей патологии. Паспортный возраст как таковой не является противопоказанием к выполнению стандартного объема хирургического вмешательства и назначению полноценного адъювантного лечения.

### **8.3. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака влагалища у больных пожилого и старческого возраста**

Первичные раки влагалища составляют только 2% злокачественных заболеваний женских половых органов. Это в основном болезнь женщин старше 60 лет. Считается, что женщины, получавшие аногенитальное предраковое поражение или рак в прошлом, подвержены высокому риску рака влагалища. Используется система стадирования FIGO 2009 года.

Стадия 0 – представляет рак на месте. Пятилетняя выживаемость составляет 100%. Предпочтительное лечение – хирургическое удаление опухоли.

Стадия I – на первом этапе заболевание ограничивается стенкой влагалища. Пятилетняя выживаемость составляет 70%. Предпочтительным лечением является удаление опухоли (так называемая частичная или полная вагинэктомия) и лимфаденэктомия.

- Если опухоль находится в верхней трети влагалища, следует выполнить лимфаденэктомию таза.

- Если опухоль расположена в нижней трети, должна быть выполнена паховая лимфаденэктомия.

- Если очаги расположены посередине, следует выполнять как паховую, так и тазовую лимфаденэктомию.

Биопсия сигнального лимфатического узла поможет определить, какие узлы следует удалить, но в настоящее время нет данных, подтверждающих использование этой процедуры, и из-за редкости заболевания маловероятно, что будут какие-либо данные, подтверждаю-

щие использование биопсии сигнального лимфатического узла при раке влагалища.

Химиолучевая терапия может использоваться в качестве альтернативы хирургии.

Стадия II – на стадии II рак поражает субвагинальную ткань, но не распространяется на стенку таза. Пятилетняя выживаемость составляет 50%. Лечение аналогично лечению при I стадии.

Стадия III – при III стадии карцинома распространяется на стенку таза. Пятилетняя выживаемость составляет 20%. Если возможно, операция может быть рассмотрена; однако предпочтительным лечением на этой стадии является химиолучевая терапия.

Стадия IV – на стадии IV опухоль выходит за пределы истинного таза или инвазирует слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки; Буллезный отек как таковой не позволяет выставить IV стадию заболевания.

Прогноз заболевания IV стадии плохой, с пятилетней выживаемостью < 10%. Тем не менее, в случае ректовагинального или пузырновлагалищного свища с наличием отдаленных метастазов, следует также рассмотреть вопрос об операции по удалению или деривации для улучшения качества жизни. Адьювантная химиолучевая терапия рекомендуется в случае поражения лимфатических узлов или положительного края резекции.

#### **8.4. Хирургическое, лучевое и системное лечение рака вульвы у больных пожилого и старческого возраста**

Первичные злокачественные опухоли вульвы составляют около 4% злокачественных опухолей женских половых путей. В основном это заболевание характерно для женщин старше 60 лет. Для стадирования используется классификация FIGO 2009 года.

Стадия 0 – стадия 0 представляет собой рак на месте. Пятилет-

няя выживаемость составляет 100%. Предпочтительным лечением является хирургическое иссечение.

Стадия I – на первом этапе опухоль ограничивается вульвой.

Использование биопсии сигнального лимфатического узла рекомендуется для оценки лимфатических узлов.

- Если лимфатический узел вовлечен, следует выполнить паховобедренную лимфаденэктомию.

- Для централизованных поражений показана двусторонняя паховобедренная лимфаденэктомия.

- При латерализованном поражении выполняется ипсилатеральная паховобедренная лимфаденэктомия.

Адьювантная химиолучевая терапия показана для пациентов с вовлеченными лимфатическими узлами или краями, которые не могут быть повторно резецированы. Цисплатин предпочтительно используют в качестве радиационного сенсбилизатора.

Стадия II – стадия II состоит из опухоли любого размера, распространяющейся на нижнюю треть уретры и/или влагалища, или анальное кольцо без поражения лимфатических узлов. Лечение аналогично лечению на стадии IB.

Стадия III – стадия III включает опухоль любого размера с распространением или без на соседние структуры промежности (одну треть нижней части мочеиспускательного канала, одну треть нижней части влагалища, заднего прохода) с вовлечением паховых и бедренных лимфатических узлов.

Лечение должно быть индивидуальным. У отдельных пациентов показана радикальная вульвэктомия с двусторонней паховобедренной лимфаденэктомией, которой иногда предшествует неоадьювантная химиотерапия и послеоперационная лучевая терапия. Все остальные пациенты должны пройти курс химиотерапии.

Стадия IV – на IV стадии опухоль проникает в другие региональные (две трети верхней уретры, две трети верхнего влагалища) или отдаленные структуры. Его можно разделить на следующие:

- IVA: опухоль проникает в любую из следующих структур: слизистая оболочка верхней уретры и / или влагалища, слизистая оболочка мочевого пузыря, слизистая оболочка прямой кишки или прикрепленная к тазовой кости, или фиксированные или изъязвленные паховые и бедренные лимфатические узлы. Лечение: см. Стадию III. В случаях фистулизации или централизованного локального заболевания можно рассмотреть экзентерацию.

- IVB: любые отдаленные метастазы, включая тазовые лимфатические узлы. Лечение состоит из паллиативной химиотерапии (например, цисплатина, карбоплатина, паклитаксела или топотекана) и может привести к объективному ответу у 20% пациентов.

### **8.5. Хирургическое и системное лечение рака яичников, рака маточной трубы и первичного рака брюшины у больных пожилого и старческого возраста**

Для стадирования используется система стадирования FIGO 2014. У большинства женщин (70%) опухоли диагностируются на поздней стадии (III / IV). Пятилетняя выживаемость для этих стадий составляет <50%.

Стадия I – опухоль ограничена яичниками.

Стадия II – опухоль поражает один или два яичника с распространением на малый таз.

Стадия III – опухоль поражает один или оба яичника с гистологически подтвержденными внутрибрюшинными метастазами за пределами таза и/или метастазами в регионарных лимфатических узлах (внутренних, наружных и общих подвздошных, запирательных, крестцовых или поясничных лимфоузлах).

Стадия IV – опухоль поражает один или оба яичника с отдаленными метастазами. Если имеется плевральный выпот, должна быть положительная цитология, чтобы выделить случай как стадия IV. Паренхиматозный метастаз в печени соответствует IV стадии забо-



левания.

При пограничных опухолях яичников лечение должно состоять только из хирургической резекции опухоли и метастазов. Лимфаденэктомия или адьювантная химио- или лучевая терапия малоэффективны.

Пациенты с инвазивным раком должны иметь тщательное хирургическое стадирование. Стадирование включает резекцию в едином блоке опухоли яичника и других яичников, гистерэктомию, тазовую и парааортальную лимфаденэктомию, оментэктомию, аспирацию свободной жидкости или перитонеальных смывов, а также системную ревизию нижней и верхней части живота с удалением всех спаек или подозрительных очагов. При муцинозных опухолях также следует выполнить аппендэктомию.

Целью операции является удаление всех видимых очагов (оптимальное удаление или циторедуктивная хирургия, чтобы не было видимых остаточных заболеваний). Если это невозможно, значимость операции минимальна. Когда предоперационная оценка показывает, что пациенту не может быть выполнена оптимальная циторедукция из-за обширного распространения или, когда пациент находится в плохом хирургическом состоянии, следует выбрать неоадьювантную химиотерапию. В случае ответа, позволяющего оптимальное хирургическое вмешательство, должна быть сделана промежуточная оптимальная циторедукция. Иногда для улучшения качества жизни проводится паллиативная операция.

Адьювантную химиотерапию следует назначать всем пациентам со стадией IA (степень злокачественности (G) II и III), IB (G II и III), IC, II, III и IV. Комбинация карбоплатина с паклитакселом является лучшим вариантом. Препараты можно вводить внутривенно или, у некоторых пациентов, внутривентриально (паклитаксел и цисплатин).

У большинства пациентов будет рецидив. Время рецидива важно для определения лечения. Если заболевание рецидивирует через шесть месяцев или более после завершения терапии первой линии, опухоль считается платиночувствительной, и химиотерапия на основе платины может быть снова использована. Если болезнь рецидивирует в течение шести месяцев, следует использовать другие лекар-

ства. Эти другие лекарственные средства включают моно- или комбинированную терапию липосомальным доксорубицином, гемцитабином и топотеканом. В качестве альтернативы можно выбрать тамоксифен (гормональная терапия) или бевацизумаб (терапия моноклональными антителами). Вторичные циторедуктивные операции должны выполняться только в отдельных случаях с резектабельным заболеванием до начала химиотерапии.

Размер остаточной опухоли после циторедуктивной операции является одним из наиболее важных прогностических факторов в лечении рака яичников. Макроскопическая полная резекция злокачественной опухоли яичников при распространенной стадии заболевания может привести к 60-месячному продлению общей выживаемости пациентов по сравнению больными, у которых после хирургического вмешательства имелась остаточная опухоль любого размера. Даже при IV стадии заболевания макроскопическая полная резекция означает увеличение выживаемости на 30 месяцев. Онкогинекологи должны придерживаться этой стратегии в лечении рака яичников и у пожилых.

Тем не менее, пациенты старше 65 лет реже достигают макроскопической полной резекции при распространенных формах рака яичников по сравнению с более молодыми пациентами, и это проявляется значительно более короткой выживаемостью. Многофакторный анализ показал, что возраст является независимым прогностическим фактором. Ретроспективный анализ данных свидетельствует, что пациенты старше 65 лет при III и IV стадиях заболевания не получали специального лечения в 3% случаев, 15% перенесли только операцию, 25% получили только химиотерапию, и лишь у 42% пациентов была выполнена первичная циторедуктивная операция, и курсы химиотерапии были проведены в оптимальные сроки (Lichtman S. M. et al., 2013).

Впрочем, время выживания, связанное с проводимым оптимальным лечением, увеличилось за последнее десятилетие. Однако вероятность получения пожилыми пациентками стандартного лечения в соответствии с существующими рекомендациями снижается на 50% по сравнению с более молодыми. Это означает, что гериатрические больные находятся в неблагоприятном положении.

В настоящее время планируется проведение клинических исследований, оценивающих качество жизни при долгосрочном наблюдении за пожилыми больными, подвергшимися радикальной хирургии при распространенном раке яичников. В рамках этих исследований после возможной неоадьювантной химиотерапии следует интервальная циторедуктивная операция. Ожидается, что кроме таких параметров, как общая выживаемость, хирургический исход, качество жизни будут также установлены связи между наличием конкретных соматических заболеваний, их лечением и индексом коморбидности с поправкой на возраст Charlson (ACCI). В результате должно быть предложено использование многомерной гериатрической оценки состояния пациента для планирования лечения пожилых больных. Принципы стратификации возрастной коморбидности перед началом агрессивной терапии этой категории больных требуют фундаментального изучения в рамках перспективных клинических исследований.

Бевацизумаб одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). EMA одобрил препарат для лечения в первой линии пациентов с эпителиальным раком яичников, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком III и IV стадий в сочетании с карбоплатином и гемцитабином при первом рецидиве платиночувствительного эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного рака брюшины без предшествующей терапии бевацизумабом и в комбинации с паклитакселом и цисплатином или паклитакселом и топотеканом у пациентов, которые не могут получать терапию платиной.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР) 2020 года больным раком яичников при проведении паллиативной комбинированной платиносодержащей ХТ рекомендовано включение в схему лечения бевацизумаба (15 мг/кг в 1-й день цикла).

При III-IV стадиях рака яичников к ХТ может быть добавлен бевацизумаб:

- 1) при наличии резидуальных опухолевых узлов > 10 мм;
- 2) при невозможности выполнения циторедуктивной операции

(в данный момент и в перспективе);

3) при IV стадии. Не следует использовать бевацизумаб при проведении предоперационной ХТ. Введение бевацизумаба (7,5 или 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед.) может быть начато с первого или второго курса ХТ и продолжено после ее завершения до общего количества 18-22 введения (или до прогрессирования, если оно наступит раньше).

При раке яичников одобрение FDA относится только к платино-резистентному заболеванию. Одобрения были основаны на данных увеличения выживаемости без прогрессирования на 2-4 месяца. Это необходимо взвесить в сравнении с известной повышенной токсичностью бевацизумаба у пожилых пациентов, включая артериальные тромбозмболические осложнения, гипертензию и перфорацию. Он также одобрен для лечения пациентов с персистирующим, рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки.

Мутация BRCA представляет собой мутацию в генах BRCA1 или BRCA2. Они являются генами-супрессорами опухолей, в которых мутации могут привести к увеличению риска развития рака яичников, в первую очередь, к серозному раку high grade. Тестирование на эти мутации стало неотъемлемой частью лечения таких пациентов. Обнаружение этих генов полезно при скрининге других нарушений, особенно рака молочной железы у самого пациента, братьев и сестер, детей и других родственников. Это поможет принимать решения относительно хирургических вмешательств, уменьшающих риск, и химиопрофилактики.

Олапариб – препарат таргетной терапии, одобренной FDA и ЕМА. Пероральное лекарственное средство является ингибитором PARP [поли(АДФ-рибоза)полимераза], который участвует в репарации ДНК. FDA одобрило его для прогрессирующего BRCA-мутированного рака яичника после трех или более линий химиотерапии. Одобрение ЕМА у BRCA-мутированных пациентов включает поддерживающую терапию серозного рака яичников высокой степени злокачественности и пациентов с рецидивирующим заболеванием после терапии на основе платины, где ответ был  $\geq 6$  месяцев.

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР) 2020 года для пациенток III-IV стадией заболевания, с

высокой степенью злокачественности и с мутациями в генах BRCA, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую ХТ первой линии рекомендовано проведение поддерживающей терапии олапарибом в дозировке 300 мг (две таблетки по 150 мг) 2 раза в сутки, в течение двух лет или до прогрессирования заболевания. В случае полного ответа (отсутствие радиологических признаков заболевания) терапия должна быть прекращена через 2 года после начала лечения.

## **8.6. Заключение**

В ближайшие десятилетия онкогинекологические заболевания будут все более часто встречаться у пожилых пациенток. Для многих из них хирургическое лечение рака станет основным вариантом медицинской помощи. Гериатрические пациентки должны получать такое же лечение, как и женщины молодого возраста, если их общее состояние и функциональные резервы позволяют выполнить оптимальную операцию. Комплексную терапию онкогинекологических заболеваний следует рассматривать как стандарт у компенсированных пациенток пожилого возраста; при этом междисциплинарное сотрудничество имеет первостепенное значение для выбора наиболее подходящей комбинации методов лечения для каждой конкретной пациентки этой сложной группы больных.

## Глава 9.

### Особенности лечения хронических миелопролиферативных заболеваний у больных пожилого и старческого возраста

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – это относительно редкие хронические гематологические злокачественные новообразования, которые включают классические миелопролиферативные нарушения, такие как эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), истинная полицитемия (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и хронический миелолейкоз (ХМЛ).

Независимо от возраста пациента, с 2008 года МПЗ классифицируются в соответствии с пересмотренной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (диагностические критерии см. в табл. 3).

Таблица 3

#### Диагностические критерии миелопролиферативных расстройств (по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Критерий	Хронический миелолейкоз	Эссенциальная тромбоцитемия	Истинная полицитемия	Первичный миелофиброз
Большие критерии	1. Биопсия костного мозга, показывающая гиперплазию миелопоэза и мегакариопоэза. 2. Обнаружение Филадельфийской хромосомы с помощью цитогенетического исследования и FISH. 3. Обнаруже-	1. Стойкий подъем тромбоцитов $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ в период работы. 2. Биопсия костного мозга, показывающая пролиферацию преимущественно мегакариоцитарной линии с увеличением числа увели-	1. Гемоглобин $> 18,5$ г/дл у мужчин, $16,5$ г/дл у женщин или другие признаки увеличения объема эритроцитов. 2. Наличие мутации JAK2617V>F или другой функционально подобной мутации, такой как мутация 12 экзона JAK2.	Наличие мегакариоцитарной пролиферации и атипии, обычно сопровождающейся либо ретикулиновым и / или коллагеновым фиброзом, либо, при отсутствии значительного ретикулинового фиброза, изменения мегакариоцитов должны сопровождаться увеличением клеточно-

	<p>ние BCR-ABL методом ПЦР.</p>	<p>ченных зрелых мегакариоцитов; отсутствие значительного увеличения или сдвига влево гранулопоэза нейтрофильных гранулоцитов или эритропоэза. 3. Обнаружение JAK2617V или других клональных маркёров, или при отсутствии других доказательств для реактивного тромбоцитоза.</p>		<p>сти костного мозга, характеризующейся гранулоцитарной пролиферацией и часто снижением эритропоэза (префибротическое заболевание клеточной фазы). Не соответствует критериям ВОЗ для ИП, ПМФ, ХМЛ или других миелоидных новообразований. Демонстрация JAK2617V&gt;F или другого клонального маркёра (например, MPL515W&gt;L/K), или в отсутствие клонального маркёра отсутствие признаков фиброза костного мозга вследствие воспалительных или других неопластических заболеваний.</p>
<p>Малые критерии</p>			<p>1. Биопсия костного мозга, показывающая гиперцеллюлярность для возраста с трехлинейным ростом (панмиелоз) с выраженной эритроидной, гранулоцитарной и мегакариоцитарной пролиферацией. 2. Уровень эритропоэтина в</p>	<p>1. Лейкоэритробластоз. 2. Повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. 3. Анемия. 4. Пальпируемая спленомегалия.</p>

			сыворотке крови ниже референт- ного диапазона для нормы. 3. Эндогенное образование эритроидных колоний in vitro.	
--	--	--	---	--

Необходимые диагностические процедуры изложены следующим образом: физикальное обследование, исследование образца крови, биопсия костного мозга, включая молекулярную биологию (анализ классической цитогенетики, флуоресцентная гибридизация in situ [FISH] для выявления Филадельфийской хромосомы и цитогенетический анализ для диагностики JAK-2. Увеличенная селезенка часто обнаруживается при физикальном обследовании, но иногда может потребоваться ультразвуковое исследование или компьютерная томография (КТ) для более детального определения размера селезенки.

Для диагностики ИП требуется наличие как основного, так и одного второстепенного критерия или наличие первого главного критерия вместе с двумя второстепенными критериями.

Для диагностики ЭТ требуются все 4 основных критерия.

Для диагностики ПМФ диагноз требует соответствия всем 3 основным критериям и 2 второстепенным критериям.

### **9.1. Лечение хронического миелоидного лейкоза у больных пожилого и старческого возраста**

Имеются лишь ограниченные данные об ингибиторах тирозинкиназы второго или даже третьего поколения у пожилых пациентов. Последние данные крупных многоцентровых исследований, проведенных немецкой исследовательской группой по хроническому миелоидному лейкозу (ХМЛ), а также итальянской рабочей группой по ХМЛ GIMEMA, позволили более подробно рассмотреть этот вопрос.

В обоих исследованиях сравнивались пациенты, включенные в исследования фазы III, в возрасте до 65 лет по сравнению с теми пациентами, которым  $\geq 65$  лет. Средняя суточная доза не отличалась между группами. В немецком исследовании CML IV (Berger U. et al.,



2013) пожилые пациенты достигли полного цитогенетического ответа (CCR) и молекулярного ответа значительно позже, чем у более молодых пациентов (12,3 против 10,7 месяцев и 24,1 против 15,9 месяцев соответственно). В сравнении данные Итальянской исследовательской группы (которая рассматривала прием иматиниба 800 мг ежедневно, что не является стандартной дозировкой) не показали статистически значимого различия в противоопухолевом ответе у молодых и пожилых пациентов (Castagnetti F. et al., 2015).

В немецком исследовании более высокая доля пожилых пациентов прекратила лечение иматинибом (12,4% против 8,4%). Различия также наблюдались в профиле неблагоприятных событий III / IV степени. Гематологическая острая токсичность чаще встречалась у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми (лейкопения < 2000 лейкоцитов/мкл 4,2% против 2,8% и тромбоцитопения < 50000 тромбоцитов/мкл 4,2% против 2,8% соответственно). Большинство негематологических нежелательных явлений не отличались между двумя возрастными группами (расстройства желудочно-кишечного тракта 29% против 28%, миалгия 17% против 16%). Отек и неврологические симптомы были даже выше у молодых пациентов (17% против 23% и 6% против 15% соответственно), в то время как дерматологические побочные эффекты чаще встречались у пожилых пациентов (17% против 13%).

## **9.2. Лечение истинной полицитемии у больных пожилого и старческого возраста**

При истинной полицитемии (ИП) увеличенное количество эритроцитов или тромбоцитов может вызвать проблемы с кровотечением, вызвать образование свертков в кровеносных сосудах. Это может вызвать серьезные осложнения, такие как инсульт или инфаркт. У пациентов старше 65 лет риск развития инсульта и инфаркта явно выше, и ИП, более вероятно, может трансформироваться в острый лейкоз или первичный миелофиброз. При лечении пациенты с истинной полицитемией обычно умирают от кровотечений или свертывания крови. Напротив, медиана выживаемость составляет около 10 лет у пожилых пациентов при соответствующем лечении. Многие

пациенты могут достичь нормальной продолжительности жизни, если у них не развивается фиброз костного мозга или он не трансформируется в лейкемию.

В настоящее время нет доступных исследований, специально посвященных вопросу о том, как пожилые пациенты с ИП должны лечиться. Тем не менее, варианты лечения для этого заболевания, как правило, хорошо переносятся и (после тщательной оценки соответствующей заболеваемости отдельного пациента) могут применяться к пожилым пациентам, например, периодическое удаление эритроцитов с помощью флеботомии представляет собой безопасный и эффективный способ лечения пациентов с ИП низкого риска.

Гематокрит должен быть ниже 45% как у мужчин, так и у женщин. Из-за активации тромбоцитов пациенты также должны получать аспирин в низкой дозе (т.е. 100 мг), что также может быть легко назначено пожилым пациентам, у которых нет противопоказаний к применению аспирина (основными побочными эффектами являются желудочно-кишечная непереносимость и кровотечение).

Пациенты с более высоким риском свертывания (то есть те, у кого есть такие факторы риска, как лейкоцитоз, возраст > 65 лет и / или предшествующее тромботическое событие) должны получить дополнительную циторедуктивную терапию, препаратами гидроксимочевины. Этот препарат имеет относительно немного побочных эффектов, и его полезные эффекты с точки зрения профилактики сосудистых осложнений перевешивают его потенциальный вред (например, индукция лейкемии), который может быть не столь актуальным у пожилого населения по сравнению с более молодыми пациентами.

В случае недостаточной реакции или непереносимости гидроксимочевины другие варианты включают интерферон-альфа или анагредид (особенно когда тромбоцитоз присутствует). Интерферон-альфа может быть особенно трудно переносимым, так как к его побочным эффектам относятся симптомы, напоминающие грипп (например, лихорадка, озноб, ринорея и плохой аппетит), усталость, потеря веса, депрессия, бессонница, потеря памяти и тошнота.

Наконец, радиоактивный фосфор все еще представляет собой возможный вариант для пожилых пациентов, которые не могут при-

нимать пероральные препараты или которым не требуется многолетнее лечение. У 80-90% пациентов это лечение может подавить симптомы заболевания в течение нескольких месяцев или даже до нескольких лет.

### **9.3. Лечение эссенциальной тромбоцитемии у больных пожилого и старческого возраста**

При эссенциальной тромбоцитемии или эссенциальном тромбоцитозе (ЭТ) увеличение количества тромбоцитов в крови может вызывать тромботические и геморрагические осложнения. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, которые обеспечивают оптимальную точку зрения относительно лечения. Однако количество тромбоцитов, возраст, история тромбоэмболических осложнений и сосудистых факторов риска позволяют сделать категоризацию риска, которая обуславливает время начала лечения.

Основными действующими препаратами для лечения ЭТ являются гидроксимочевина и анагрелид.

В связи с тем, что возраст > 60 лет является основным фактором риска возникновения тромбозов или кровотечений, все пожилые пациенты должны получать циторедуктивное лечение, учитывая, что нет противопоказаний для этих методов лечения.

Решение о лечении должно быть выполнено на основании тщательной оценки сопутствующих заболеваний для предотвращения связанных с лечением побочных эффектов (т.е. прогрессирующая почечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность являются относительными противопоказаниями для лечения анагрелидом).

### **9.4. Лечение первичного миелофиброза у больных пожилого и старческого возраста**

В настоящее время, несмотря на аллогенную трансплантацию стволовых клеток, которая в принципе применима только пациентам моложе 65 лет с подходящим донором, другого лечения для пациен-

тов с первичным миелофиброзом (ПМФ) не существует. Исследования, посвященные вопросу оптимального лечения у пожилых пациентов, отсутствуют.

В гиперпролиферативной фазе у пациентов с высоким количеством тромбоцитов и тромбоэмболическими осложнениями должно проводиться цитотоксическое лечение гидроксимочевинной.

В фазе недостаточности костного мозга заместительные трансфузии эритроцитов следует проводить при гемоглобине  $< 8$  г/дл, и переливание тромбоцитов следует применять при уровне тромбоцитов  $< 10 \times 10^9$ /л или появлении признаков кровотечения.

У пациентов с низким эндогенным уровнем эритропоэтина ( $< 500$  ед./мл) эритропоэз также может быть простимулирован эритропоэтином:  $3 \times 10000$  ед./нед.

В качестве альтернативы для стабилизации гемопоэза можно использовать андрогены (например, даназол 400-800 мг/день).

В случае симптомной спленомегалии возможно рассмотреть вариант со спленэктомией или проведением лучевой терапии на область селезенки.

## 9.5. Заключение

Учитывая ограниченность доступной литературы, до сих пор все одобренные тирозинкиназные ингибиторы имеют сопоставимый профиль безопасности и эффективности у пожилых пациентов с миелопролиферативными заболеваниями по сравнению с более молодыми пациентами.

Клиническая эффективность также намного превосходит другие методы лечения, которые подчеркивают центральную роль ингибиторов тирозинкиназы, как стандартного лечения миелопролиферативных заболеваний.

## Глава 10.

### Особенности лечения диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста

В течение прошлого века продолжительность жизни стремительно возрасла, и предполагается, что к 2030 году она достигнет среднего показателя в 85 лет для женщин и 80 лет для мужчин. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой пятые по частоте встречаемости злокачественные новообразования у мужчин и шестые у женщин.

Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся НХЛ в развитых странах, и частота ее встречаемости повышается с возрастом: более 50% пациентов с ДВКЛ составляют лица старше 60 лет и почти треть пациентов – лица старше 75 лет. При отсутствии адаптированной стратегии лечения ДВКЛ приведёт к смерти этих пациентов.

При отсутствии сопутствующих заболеваний выживаемость пациентов с ДВКЛ старше 70 лет такая же, как и у более молодых пациентов. Таким образом, неблагоприятный исход у пожилых пациентов в некоторой степени может быть обусловлен наличием сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на возможность получения полнодозового химиотерапевтического режима. Другая причина может быть связана с распределением подтипов ДВКЛ, наблюдаемых у пожилых пациентов: у пациентов при подтипе, развивающемся из герминального центра, наблюдается лучший прогноз, возраст на 8 лет моложе, чем у пациентов с подтипом активированных В-клеток (АВС).

Несмотря на то, что не существует установленной возрастной границы, используемой для определения пожилых пациентов, большинство исследований относят пациентов старше 65 или 70 лет к пожилым. Хронологический возраст не является удачным определением пожилого человека.

Более подходящим определением является наличие другого заболевания, которое является противопоказанием для проведения высокодозной химиотерапии у пациентов старше 65 лет, которые могут не перенести стандартную схему R-CHOP, и это может использо-

ваться как альтернативное определение пожилого пациента с ДВКЛ.

### **10.1. Первичная клинико-биологическая оценка состояния больных лимфомой и статуса заболевания**

Определение состояния больных диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой пожилого возраста проводится на основании оценки как самого заболевания, так и общего функционального статуса пациента.

#### **10.1.1. Оценка статуса заболевания**

Для молодых пациентов с ранними стадиями лимфомы обследование включает осмотр, клинические анализы, биопсию костного мозга, позитронно-эмиссионную томографию (когда это возможно) и компьютерную томографию. Электрокардиография и эхокардиография должны быть выполнены для исключения противопоказаний к антрациклинам, т. е. должна быть выполнена оценка фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 50%.

Прогноз выживаемости лучше отражает международный прогностический индекс (PI), чем система стадирования Ann Arbor (AA).

В настоящее время для стратификации пациентов с целью выбора терапевтической тактики разработан и используется скорректированный по возрасту PI (aaPI), упрощенный индекс (табл. 4), основанный на показателях лактатдегидрогеназы (ЛДГ), стадии AA и статусе ECOG.

Таблица 4

Скорректированный по возрасту PI  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Скорректированный по возрасту PI	Значение	5-летняя безрецидивная выживаемость	5-летняя общая выживаемость
Низкий	0	86	83
Низкий/промежуточный	1	66	69
Высокий/промежуточный	2	53	46
Высокий	3	58	32

Неблагоприятными факторами риска в скорректированном по возрасту PI являются: III или IV стадия заболевания, повышенный уровень ЛДГ, статус пациента по ECOG  $\geq 2$ .

### 10.1.2. Оценка состояния пациента

Сопутствующие заболевания следует оценивать с помощью таких шкал, как индекс Чарльсона или кумулятивный индекс коморбидности у пожилых (CIRS-G). Пациенты, имеющие сопутствующие заболевания, более подвержены токсическому действию противоопухолевого лечения. Изменения функции почек или печени и применение других препаратов изменяют фармакокинетику, фармакодинамику и переносимость цитостатической терапии. С возрастом способность кроветворения к восстановлению уменьшается, а миелотоксичность возрастает.

Еще одним следствием старения является возможное изменение функциональных возможностей организма, что является весьма неоднозначным явлением. Комплексная гериатрическая оценка (КГО) – это многокомпонентный анализ, используемый для оценки медицинского, психологического и функционального состояния пожилых пациентов. Было показано, что она прогнозирует выживаемость и переносимость химиотерапии независимо от функционального статуса.

Шкалы функциональной активности повседневной жизни (IADL) и активности повседневной жизни (ADL) оценивают возможность выполнения основополагающих действий, необходимых для того, чтобы позволить индивиду жить независимо от посторонней помощи. (так называемые «функциональные действия повседневной жизни»). Среди изменений, связанных со старением, питание является одним из самых важных.

Наличие ДВКЛ достаточно для изменения функциональных возможностей пожилых пациентов, и эффективная химиотерапия (в данном случае R-СНОР) является лучшим способом улучшить состояние данных пациентов. Часто бывает трудно провести различие между изменениями функциональной способности, возникающими вследствие лимфомы и вторичными проявлениями уже имеющихся у

пациента заболеваний.

## **10.2. Первая линия терапии диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста**

Решение о необходимости системного лечения у пожилых пациентов должно основываться на показателях aaPI и КГО. Многие из этих пациентов имеют хороший ФС, что позволяет применять стандартные схемы химиотерапии. Несколько исследований сходятся во мнении, что при оптимальной стратегии лечения пожилые пациенты могут достигнуть таких же результатов, как и пациенты более молодого возраста.

В настоящее время существует договорённость в отношении того, что большинство пациентов при отсутствии конкретных противопоказаний и независимо от их возраста должны лечиться с помощью схем, включающих антрациклины. Активная сопроводительная и поддерживающая терапия, такая как питание, профилактика нейтропении и, при необходимости, снижение интенсивности дозы, всегда должна сочетаться с химиотерапией.

В популяции пожилых пациентов с локализованной формой заболевания и отсутствием неблагоприятных прогностических факторов (aaPI = 0) вопрос об эффективности лучевой терапии был рассмотрен в рандомизированном исследовании Gela (Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte – Общество по изучению лимфом у взрослых). Результаты не показали никакого преимущества от добавления лучевой терапии к схеме CHOP для этих пациентов (Bonnet C. et al., 2007).

В эпоху иммунохимиотерапии и на основании результатов проспективного исследования III фазы рекомендуется проводить 6 циклов R-CHOP с интервалом в 3 недели. Профилактика поражения центральной нервной системы (ЦНС) не рекомендуется, и люмбальная пункция может не выполняться после получения соответствующего норму результата при первичной оценке.

В 1998 году GELA провела первое исследование III фазы, которое рандомизировало пожилых пациентов (т. е. от 60 до 80 лет, ме-



диана 70 лет) с болезнью II-IV стадии, на группу, получившую 8 циклов СНОР, и группу, получившую ритуксимаб + 8 циклов СНОР. Исследование успешно показало, что режим R-СНОР увеличил частоту полного ответа (ПО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ), причем результат сохраняется и спустя 10 лет (Coiffier B. et al., 2010).

II фаза исследования леналидомида плюс R-СНОР, проведенное Итальянским обществом по изучению лимфом (ИОЛ) у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет с диагностированной и нелеченой II-IV стадией ДВКЛ по АА, показало общий ответ (ОО) в 92% и полный ответ (ПО) в 86% случаев без гематологической токсичности 4-й степени или смерти вследствие токсичности (Nowakowski G. S. et al., 2016).

Стратегии сопроводительной терапии также были оценены в этой группе пациентов. Проведение поддерживающей терапии на фоне ритуксимаба не показало никакого преимущества. Однако это может улучшить исход в подгруппе пожилых пациентов мужского пола, как показано в исследовании NHL13 (Jaeger U. et al., 2015). Стратегия поддерживающей терапии с леналидомидом в настоящее время (Thieblemont C. et al., 2020) оценивается в испытании LYSA REMARC (NCT01122472).

При отсутствии первичного поражения ЦНС профилактику следует оставить для пациентов с высоким риском рецидива ЦНС (тех, у кого aaPI > 1) или особой локализацией (позвонки, яички или грудь, полость рта, верхнечелюстные синусы и решетчатый лабиринт).

### **10.3. Лечение диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста по схеме, адаптированной к комплексной гериатрической оценке**

В нескольких исследованиях были изучены результаты адаптации стратегии лечения в соответствии с результатами первичной оценки, включая КГО. Проспективное исследование от Interggruppo Italiano Lymphoma (IIL – Итальянская ассоциация по изучению лимфом), включавшее 100 пациентов (возраст  $\geq 70$  лет), было направлено на оценку возможности коррекции дозы химиотерапии по шкалам

ADL и IADL, оцениваемым КГО (Spina M. et al., 2012).

Лечение привело к тому, что по прошествии пяти лет уровень ПО составил 81%, а ОВ – 60%. В целом, это исследование показало, что коррекция дозы химиотерапии на основе КГО ассоциирована с управляемой токсичностью и отличными исходами у пожилых пациентов с ДБКЛ. Результаты других исследований подчеркнули тот факт, что ослабленные пациенты, получавшие менее интенсивные схемы лечения, имели более неблагоприятный исход. Преимущества адаптированных схем лечения в соответствии с показателем КГО оценить затруднительно, поскольку разные исследования включали в себя различное и зачастую малое количество ослабленных больных. Поэтому условия коррекции дозы еще не могут быть стандартизированы.

Больные старческого возраста (> 80 лет) испытывают наиболее значимую неудовлетворенную потребность в медицинской помощи. Ретроспективный анализ 278 пациентов в возрасте старше 80 лет с НХЛ от общества GELA показал сходную клиническую и биологическую картину с наблюдаемой у более молодых пациентов, но огромные различия с точки зрения ведения заболевания, причем только 32% пациентов получали лечение антрациклинами. Сопутствующие заболевания были обнаружены у 87% пациентов, но только 14% имели высокий индекс Чарльсона. Решение не лечить пациента основывалось на субъективной оценке физиологического возраста в 19% случаев. Медиана ОВ составила 2,2 года, и НХЛ оставалась основной причиной смерти. При многофакторном анализе наличие сопутствующих заболеваний не являлось значимым прогностическим фактором (Ricciuti G. et al., 2018).

GELA провела первое проспективное исследование II фазы у пациентов старше 80 лет с ДБКЛ с использованием редуцированного режима, содержащего антрациклиновый препарат и ритуксимаб: R-miniCHOP (дозы доксорубина, винкристина и циклофосфида редуцированы на 50%). В исследование были включены 150 пациентов со средним возрастом 83 года. Двухлетние ВВП и ОВ составили 47% и 59% соответственно, причем 20% смертей были связаны с токсичностью и 60% – с лимфомой. Полный плановый режим дозирования был проведён у 72% пациентов (Peugade F. et al., 2011). Уро-

вень сывороточного альбумина был наиболее значимым прогностическим фактором для выживаемости.

Та же исследовательская группа недавно опубликовала ретроспективный анализ лимфом у пациентов старше 90 лет (Trebouet A. et al., 2013). Средний возраст составил 92 года, и более чем у 80% была ДВКЛ. ОВ пациентов, получивших системную терапию (57%) была продолжительнее, в сравнении с нелечеными пациентами с агрессивными лимфомами, но не с индолентными. Низкий уровень сывороточного альбумина был значимым фактором прогноза.

Основываясь на этих различающихся исследованиях, R-miniСНОР без профилактики поражения ЦНС является стандартом лечения для очень пожилых пациентов. Может быть рассмотрено проведение префазы с преднизолоном или винкристином.

Различные исследования оценивали эффективность режимов с редуцированной дозировками (описано в табл. 5). Эти схемы лечения показывают приемлемые результаты для очень пожилых людей или для ослабленных пожилых людей с сопутствующими заболеваниями, хотя оценка результатов исследований не проста, поскольку они включали разную долю ослабленных пациентов и очень пожилых пациентов.

Основным противопоказанием к применению антрациклинов является нарушение функции сердца (ФВЛЖ < 50%). Недавнее американское исследование от базы данных медицинской помощи SEER предполагает, что пожилые пациенты с ДВКЛ, имеющие противопоказания к применению антрациклинов, могут быть успешно излечены (Tien Y. Y. et al., 2014).

Непегилированный липосомальный доксорубин может стать препаратом выбора в этой группе пациентов, поскольку он вызывает меньшую кардиотоксичность, чем доксорубин. Недавнее итальянское исследование II фазы оценивало режим R-COMP, в котором доксорубин заменён непегилированным липосомальноинкапсулированным доксорубином (NPLD) у нелеченых пожилых пациентов с ДВКЛ неблагоприятного прогноза, а также умеренной или высокой «угрозой жизни» по индексам сердечно-сосудистой коморбидности NIA/NCI (Corazzell G. et al., 2011).

Таблица 5

Проспективные исследования режимов химиотерапии  
сниженной интенсивности в эпоху ритуксимаба  
(по Aapro M., Schrijvers D., 2016)

Исследование	n	Возраст	Режим	Редукция дозы	ПО	БСВ	ОВ
Peyrade (2011)	149	83 (80-95)	R-miniCHOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• доксорубин 50%</li> <li>• циклофосфан 53%</li> </ul>	63%	2 года 47%	2 года 59%
Spina (2012)	100	75 (70-89)	R-CHOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• без рисков 100%</li> <li>• промежуточный риск 75%</li> <li>• высокий риск 50%</li> </ul>	81% 64% 50%	5 лет 60%	5 лет 80%
Olivieri (2012)	91	74 (65-92)	R-CHOP RCDOP miniCHOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• без рисков RCHOP 100%</li> <li>• сопутствующая патология: RCDOP (липосомальный доксорубин) 40%</li> <li>• промежуточный риск: циклофосфан 50%, доксорубин 50%, винкристин 40%</li> </ul>	81% 64% 50%	2 года 72% 2 года 65% 2 года 52%	2 года 70% 2 года 48% 2 года 48%
Gimeno (2011)	35	76 (61-88)	RCMyOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• непегелированный липосомальный доксорубин 40%</li> <li>• винкристин 24%</li> </ul>	69%	2 года 58%	2 года 70%
Meguro (2012)	61	70+	R-CHOP	70%	75%	3 года 45%	3 года 45%
Musolino (2011)	23	77 (70-90)	DA-POCH-R	доксорубин и циклофосфан 20%	57%	3 года 54%	3 года 56%
Shin (2012)	85	60+	RD-RCHOP	циклофосфан 20%, доксорубин 60%, винкристин 40%	67%	72%	83%
Merli (2012)	224	72 (64-86)	R-miniCEOP vs R-CHOP	эпирубин, винбластин 0%	68% 73%	5 лет 46% 5 лет 48%	5 лет 66% 5 лет 68%

В исследовании В. Coiffier et al. (2010) результаты были аналогичны или несколько уступали таковым, полученным с применением R-СНОР: частота ПО составила 68% по сравнению с 76%. Кардиотоксичность не была предотвращена: частота сердечно-сосудистых осложнений составила 17%, что делает этот препарат менее приемлемым.

Другие аналоги доксорубицина, такие как пипарубицин, также были оценены, хотя в этих исследованиях не наблюдалось различий в исходе. Эти результаты должны приниматься с осторожностью, поскольку показатели ПО, наблюдаемые в режиме R-СНОР, были ниже, чем в других исследованиях.

Различные виды химиотерапии исследовались как замена доксорубицину. Доксорубицин был заменен на этопозид в режиме СНОР в испытании группы Британской Колумбии (Mondello P. et al., 2018). Это привело к тому, что 5-летняя ОВ составила 49%, что, безусловно, ниже, чем наблюдаемая при R-СНОР, но удовлетворительная для этой группы пациентов. При этом бендамустин показал неутешительные результаты в сочетании с ритуксимабом.

Наконец, использование дексразоксана (хелатора железа) с антрациклинами для предотвращения риска застойной сердечной недостаточности не рекомендуется для всеобщего использования из-за опасений по поводу его эффективности и безопасности.

#### **10.4. Лечение при рецидиве диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого или старческого возраста**

Общепризнано, что прогноз у пожилых пациентов при рецидиве диффузной крупноклеточной лимфомы крайне неблагоприятный, с небольшими терапевтическими возможностями и медианой ОВ в несколько месяцев. Имеется преимущество высокодозной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) для более молодых пациентов, которые отвечают на терапию спасения. Однако большинство пожилых пациентов не смогут перенести такое интенсивное лечение, хотя это следует учитывать.

Исходы у повторно леченых пациентов были описаны в первоначальном исследовании R-СНОР, проведенном GELA (Sud R. et al.,

2008). Из 399 пациентов, включенных в исследование, у 202 (50,6%) наблюдался рецидив или прогрессирование заболевания, в том числе у 125 (63%) в группе СНОР и у 77 (38%) в группе R-СНОР. Схемы химиотерапии спасения в основном включали дексаметазон, цисплатин и цитарабин (DHAP); этопозид, цитарабин, цисплатин и метилпреднизолон (ESHAP); или ифосфамид, карбоплатин и этопозид (ICE).

Двухлетняя выживаемость повторно леченных пациентов была одинаковой в двух группах: 26% и 31% для групп СНОР и R-СНОР соответственно. Рецидивирующие пациенты, получавшие режим спасения, включающий ритуксимаб, имели лучшую 2-летнюю выживаемость, чем те, кто получал режим спасения без ритуксимаба (58% против 24%). Тем не менее, пациенты, которые были рефрактерны к начальной терапии, с изначальной БРВ менее 1 года, не показали разницы в выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия ритуксимаба в их режиме терапии спасения.

Иммуномодулятор леналидомид также может быть использован в лечении пожилых пациентов с рецидивом, поскольку появляются данные о его эффективности для лечения рецидивирующих/рефрактерных ДВКЛ.

P. L. Zinzani et al. (2011) недавно провели II фазу исследования, чтобы оценить эффективность леналидомида с ритуксимабом с последующей поддерживающей терапией леналидомидом у пациентов пожилого возраста с рецидивирующей или рефрактерной ДВКЛ. Среди 23 пациентов, включенных в исследование, 7 достигли ПО и один пациент с частичным ответом (ЧО) после индукции перешел на ПО с поддерживающей терапией леналидомидом. Средняя продолжительность ответа составила 32 месяца, а расчётная ОВ в 18 месяцев составила 55%.

Также могут быть предложены менее токсичные схемы с непрерывной низкодозной химиотерапией и/или непрерывным введением ритуксимаба.

Наконец, паллиативная помощь может быть вариантом для пациентов с плохим прогнозом, с целью улучшения качества жизни настолько долго, насколько это возможно.

Что касается первичного лечения, то возраст сам по себе не

должен быть противопоказанием к аутоТГСК. Европейское общество трансплантации кроветворных клеток и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) провело ретроспективное исследование 463 пациентов в возрасте старше 60 лет.

Частота смертности, не связанной с рецидивом, была выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами, включенными в исследование ( $n = 2149$ ): 4,4% против 2,8% на 100-й день после аутоТГСК и 10,8% против 6,5% на 3-й год соответственно.

Риск рецидива был также выше у пожилых пациентов по сравнению с более молодыми пациентами: 38% при медиане наблюдения 12 месяцев для выживших пожилых пациентов и 32% при 15 месяцах для более молодой группы.

Следовательно, БРВ и ОВ были продолжительнее в группе более молодых пациентов (БРВ в 3 года 51% против 62% и ОВ в 3 года 60% против 70%, для пожилых и более молодых пациентов соответственно). В многофакторном анализе показателями, ассоциированными с частотой смертности, не связанной с рецидивом, были: возраст старше 60 лет, две или более линии терапии до аутоТГСК, плохой прогноз и рефрактерное течение заболевания на момент аутоТГСК.

Эти результаты показывают, что аутоТГСК возможна у пожилых пациентов, но с более высокой летальностью, связанной с лечением, чем у молодых пациентов.

## 10.5. Заключение

Все проспективные исследования, проведенные при НХЛ, показывают, что возраст сам по себе не должен быть причиной для ухода от традиционной терапии. Стандартная иммунохимиотерапия, используемая при этом злокачественном новообразовании, R-СНОР, также должна быть рекомендованной стратегией для пожилых пациентов с ДВКЛ.

Главный вопрос заключается в следующем: кто из пожилых пациентов может или не может получать этот режим?

Поскольку ожидаемая продолжительность жизни этих пациен-

тов превышает 5 лет, целью врача должно быть восстановление того же качества жизни пациента, которое у него ожидалось до ДВКЛ. Паллиативное лечение в первой линии должно быть оставлено для тех пациентов с серьезной сопутствующей патологией, которые не смогут перенести ни одну схему химиотерапии или иммунотерапии.

Среди сопутствующих заболеваний или изменений физиологических функций основными факторами, влияющими на то, какие пациенты могут получать R-СНОР, являются нутриционный статус, несложно оцениваемый с помощью сывороточного альбумина, а также плохая или сниженная мобильность. В эпоху ритуксимаба снижение дозы химиотерапии, главным образом в отношении антрациклинов, все еще может обеспечить очень хорошие результаты.



## **Глава 11.**

### **Особенности лечения лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста**

Лимфома Ходжкина в настоящее время излечима у большинства пациентов, и огромные достижения в области комбинированной химиотерапии, лучевой терапии и визуализации сдвинули мир с мертвой точки.

Однако все эти достижения в основном касаются более молодых пациентов, в то время как лечение пожилых больных (> 60 лет) с лимфомой Ходжкина по-прежнему остается сложной задачей.

Вероятно, это связано с сочетанием сопутствующих заболеваний, требующих снижения токсичности лечения, которое, в свою очередь, может быть ассоциировано с меньшей эффективностью.

Кроме того, пожилые пациенты с лимфомой Ходжкина страдают от биологически более агрессивного заболевания, которое хуже реагирует на лечение.

В-симптомы, плохое общее состояние пациента, смешанноклеточный гистологический вариант, вирус Эпштейн-Бара, тяжелое коморбидное состояние пациентов – наиболее характерны для этой популяции больных.

#### **11.1. Эпидемиология лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста**

Пожилым пациентом в контексте лимфомы Ходжкина обычно определяется как пациент в возрасте старше 60 лет. Переносимость агрессивных режимов химиотерапии в этом возрасте резко снижается, а сопутствующие заболевания начинают существенно увеличиваться. В связи со старением населения в промышленно развитых странах доля вновь диагностированных больных лимфомой Ходжкина, которые классифицируются как пожилые люди, вероятно, увеличится в ближайшие десятилетия.

Кроме того, частота лимфомы Ходжкина в пожилом возрасте была занижена по данным клинических исследований, поскольку пожилые пациенты гораздо реже включаются в клинические испытания.

ния. По данным регистра доля пожилых пациентов среди больных лимфомой Ходжкина в клинической практике может быть оценена в пределах от 20 до 31%. Это согласуется с бимодальным возрастным распределением при лимфоме Ходжкина с двумя пиками заболеваемости: один – в молодом возрасте около 30 лет, а второй – около 70 лет. Важно отметить, что характеристики лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов несколько отличаются от таковых у более молодых пациентов.

### **11.2. Особенности биологии лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста**

Среди пожилых пациентов чаще встречается смешанноклеточный вариант (35% против 19% у молодых пациентов) и реже встречается вариант нодулярного склероза (41 против 66%). Кроме того, пожилые пациенты чаще имеют ассоциированную с вирусом Эпштейна-Барра лимфому Ходжкина, что связано с более плохим прогнозом.

Клинически для пациентов старше 60 лет больше характерна продвинутая стадия, наличие В-симптомов, повышенная скорость оседания эритроцитов и плохой ECOG-статус.

Генетически нет значимой разницы между болезнью молодых и пожилых людей.

### **11.3. Лечение лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста**

В основе лечения таких пациентов используются как правило режимы химиотерапии с редукцией дозы препаратов, однако несмотря на это лечение переносится с еще большей токсичностью и даже смертностью по сравнению с молодыми пациентами.

К сожалению, в настоящее время мало исследований, посвященных изучению подходящего режима химиотерапии для пациентов пожилого возраста, вследствие чего вопрос о максимально эффективном и минимально токсичном режиме остается открытым.

Наиболее часто для лечения пожилых пациентов применяют

схему ABVD (доксорубин, дакарбазин, блеомицин, винбластин). ABVD, как правило, обладает приемлемой переносимостью у пожилых пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, которые исключают применение антрациклинов.

Исключением из этого правила является плохая переносимость блеомицина и высокая частота тяжелой и летальной интоксикации блеомицином у пожилых людей. Это часто проявляется тяжелой легочной токсичностью, вызванная блеомицином, причем развитие токсичности чаще возникает при использовании блеомицина более чем в двух циклах.

NCCN рекомендует следующие режимы химиотерапии для пожилых пациентов:

I-II стадия без факторов неблагоприятного прогноза:

1. A(B)VD (2 цикла) +/- AVD 2 цикла + 20-30 Гр лучевой терапии.
2. СНОР (4 цикла) + 30 Гр лучевой терапии.
3. ВЕРЕМВ (винбластин, циклофосфан, преднизолон, прокарбазин, этопозид, митоксантрон и блеомицин) +/- 30 Гр лучевой терапии.

I-II стадия с факторами неблагоприятного прогноза, III-IV стадия:

1. A(B)VD (2 цикла) + AVD 4 цикла, если после 2-х циклов получен ПЭТ-негативный результат.
2. Brentuximab после AVD.
3. Brentuximab + дакарбазин.
4. 6 циклов СНОР +/- 30 Гр лучевой терапии.
5. PVAG (6 циклов) (преднизолон, винбластин, доксорубин, гемцитабин) +/- 30 Гр лучевой терапии.
6. ВЕРЕМВ (6 циклов) +/- 30 Гр лучевой терапии.

Рецидив или резистентные формы лимфомы:

1. Рекомендованы клинические исследования для выбора препарата для монотерапии в паллиативном режиме.
2. В настоящее время опцией паллиативной помощи могут

быть:

- Бендамустин.
  - Брентуксимаб.
  - Лучевая терапия.
  - Ниволумаб.
  - Пембролизумаб.
- Схемы для второй линии терапии применяются только для классической лимфомы Ходжкина [брентуксимаб в монорежиме, брентуксимаб + бендамустин, брентуксимаб + ниволумаб, DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитозар), ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цитозар, цисплатин), GVD (гемцитабин, винорелбин, липосомальный доксорубицин), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид), IGEV (ифосфамид, гемцитабин, винорелбин)].

Выбор второй линии терапии лимфомы Ходжкина зависит от общего состояния пациента. К сожалению, пациенты пожилого возраста редко могут перенести токсичные схемы второй линии химиотерапии, что обуславливает необходимость проведения лечения по паллиативным схемам.

Лечение рецидивов или рефрактерных заболеваний у пожилых людей с лимфомой Ходжкина – это крайне сложная задача. В этой области нет проведенных проспективных исследований, поэтому все рекомендации даны на основании ретроспективного анализа. В ретроспективном исследовании GHSR было изучено лечение при рецидиве заболевания у 105 пациентов с медианой возраста 66 лет (Evens A. M. et al., 2019).

Пациенты были разделены на группы высокого и низкого риска в зависимости от факторов риска: ранний рецидив, стадия Анн-Арбора III/IV при рецидиве и анемия (гемоглобин < 10,5 г/дл у женщин и < 12,0 г/дл у мужчин), которые были связаны с худшим исходом.

У пациентов без факторов риска или с 1 фактором риска 3-летняя общая выживаемость составила 59%, тогда как пациенты с двумя или всеми тремя факторами риска имели 3-летнюю общую выживаемость только у 9%.

Интересно, что пациенты с низким риском имели благоприятные

исходы при повторном лечении с помощью стандартных режимов полихимиотерапии и лучевой терапии, в то время как пациенты с высоким риском имели неблагоприятный исход независимо от того, какое лечение им проводили. Важно отметить, что эти результаты были получены до появления брентуксимаба ведотина, который показал высокую эффективность и низкую токсичность при лимфоме Ходжкина и, вероятно, является хорошим вариантом лечения рецидивов у пожилых людей.

Недавно было доказано, что антитела против PD-1 имеют высокую эффективность и хорошую переносимость при лимфоме Ходжкина. Была опубликована фаза II клинических испытаний применения ниволумаба и пембролизумаба для рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина (Al-Hadidi S. A. et al., 2021).

Ниволумаб показал большую эффективность в сравнении с пембролизумабом. В этом исследовании принимали участие всего лишь несколько пожилых пациентов, поэтому нельзя с уверенностью сказать об абсолютном преимуществе этих препаратов у пожилых, однако опцию использования ниволумаба можно считать потенциально эффективной и для группы пациентов старше 60 лет.

Некоторые пожилые пациенты с лимфомой Ходжкина имеют тяжелое коморбидное состояние и слабое общее состояние, что делает использование полихимиотерапии невозможным. Клиническая оценка каждого случая должна производиться лечащим врачом и быть ориентирована на индивидуальный подход к пациенту. Врач в первую очередь основывается на своем личном опыте и желании пациента в момент принятия решения о необходимости химиотерапии.

Фактические данные, основанные на клинических испытаниях, предназначенных для тяжелых пациентов, очень ограничены. Сопутствующее заболевание легких диктует необходимость исключения блеомицина из химиотерапевтической схемы, сердечная патология ограничивает использование антрациклинов, что резко ограничивает выбор эффективной схемы химиотерапии.

Альтернативой полноценной химиотерапии могут стать низкодозированные метронормные режимы с использованием преднизолона, этопозида, прокарбазина и циклофосфида.

## **11.4. Заключение**

Лечение ослабленных пациентов или пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями требует индивидуализированного подхода. Возможно применение режимов химиотерапии со сниженной интенсивностью.

Внедрение новых групп препаратов, таких как ингибиторы контрольных точек иммунитета, активно изучается в группе ослабленных пациентов пожилого и старческого возраста. Необходимо учитывать результаты гериатрической оценки до начала лечения.

## Приложение 1

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

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

## Приложение 2

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

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



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

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

15	Производные нитрозомочевины	Фотемустин	У пациентов пожилого возраста могут отмечаться более выраженные токсические эффекты в отношении системы кроветворения и ЖКТ. Токсичность фотемустина сравнивалась у пациентов в возрасте до и старше 60 лет. Тромбоцитопения (3-я степень), лейкопения (3-я степень) и токсические эффекты в отношении ЖКТ (3-я степень) значительно чаще встречались у пациентов в возрасте старше 60 лет. Во избежание кровоизлияния перед введением фотемустина необходимо удостовериться, что игла для в/в введения правильно введена в вену. В случае кровоизлияния необходимо остановить инфузию, ввести в/в 5% раствор декстрозы (4 мл/мин), зафиксировать конечность и наложить пакет со льдом на место инъекции во избежание диффузии инфузионного раствора.
16	Таксаны	Доцетаксел	Нет особенности дозирования для пожилых пациентов. Следует учитывать сопутствующую патологию и терапию. У пациентов 60 лет и старше при применении доцетаксела совместно с капецитабином рекомендуется снижение дозы капецитабина на 25%.
17	Триазины	Прокарбазин	Дозу необходимо уменьшать при пожилым возрасте.
18	Триазины	Темозоламид	У больных пожилого возраста (старше 70 лет) риск развития нейтропении и тромбоцитопении выше, чем у более молодых. Поэтому пожилым больным темодал® следует назначать с осторожностью.

19	Хлорэтиламины	Ифосфамид	Дозировка осуществляется так же, как у взрослых пациентов, учитывая снижение функции почек, сердца и других органов, сопутствующие заболевания и возможную другую получаемую терапию.
20	Хлорэтиламины	Мелфалан	Перед применением препарата в высоких дозах следует убедиться в адекватности общего состояния и функций внутренних органов.
21	Хлорэтиламины	Циклофосфамид	Дозируется согласно дозировке для взрослых пациентов. Редукция доз осуществляется в соответствии с почечным клиренсом.
22	Эпотилоны	Иксабепилон	Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется.

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

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

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

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

## Контрольные вопросы

1. Рак головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста. Особенности хирургического лечения.
2. Рак головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста. Особенности лучевой терапии.
3. Рак головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста. Особенности химиолучевого лечения.
4. Рак головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста. Особенности проведения химиотерапии.
5. Рак головы и шеи у больных пожилого и старческого возраста. Особенности проведения таргетной терапии.
6. Рак молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.
7. Рак молочной железы у больных пожилого и старческого возраста. Лучевая терапия.
8. Адъювантная гормональная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.
9. Адъювантная химиотерапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.
10. Адъювантная таргетная терапия рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.
11. Химиотерапия метастатического рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.
12. Таргетная терапия метастатического рака молочной железы у больных пожилого и старческого возраста.
13. Рак почки у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.
14. Рак почки у больных пожилого и старческого возраста. Таргетная терапия.
15. Рак почки у больных пожилого и старческого возраста. Иммунотерапия.
16. Рак легких у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.
17. Адъювантная химиотерапия при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.
18. Химиолучевая терапия при раке легких у больных пожи-

лого и старческого возраста.

19. Таргетная терапия при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.

20. Таргетная терапия при раке легких у больных пожилого и старческого возраста.

21. Рак легких у больных пожилого и старческого возраста. Системное лечение при распространенном заболевании.

22. Особенности лечения мелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста.

23. Паллиативное лечение больных раком легких пожилого и старческого возраста.

24. Колоректальный рак у больных пожилого и старческого возраста. Адьювантная химиотерапия.

25. Системное лечение метастатического колоректального рака у больных пожилого и старческого возраста.

26. Рак предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.

27. Рак предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста. Лучевое лечение.

28. Лечение метастатического рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.

29. Лечение метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.

30. Лечение метастатического кастрационнорезистентного рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста.

31. Рак мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.

32. Особенности хирургического лечения рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.

33. Лечение метастатического рака мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста.

34. Рак шейки матки у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.

35. Рак шейки матки у больных пожилого и старческого возраста. Лучевая терапия.

36. Рак шейки матки у больных пожилого и старческого воз-

раста. Химиолучевая терапия.

37. Рак шейки матки у больных пожилого и старческого возраста. Системная терапия.

38. Рак тела матки у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.

39. Рак тела матки у больных пожилого и старческого возраста. Лучевое лечение.

40. Рак тела матки у больных пожилого и старческого возраста. Системная терапия.

41. Рак вульвы у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.

42. Рак влагалища у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.

43. Рак яичников у больных пожилого и старческого возраста. Хирургическое лечение.

44. Рак яичников у больных пожилого и старческого возраста. Химиотерапия.

45. Рак яичников у больных пожилого и старческого возраста. Таргетная терапия.

46. Лечение хронических миелопролиферативных заболеваний у больных пожилого и старческого возраста.

47. Особенности лечения хронического миелоидного лейкоза у больных пожилого и старческого возраста.

48. Особенности лечения истинной полицитемии у больных пожилого и старческого возраста.

49. Особенности лечения эссенциального тромбоцитоза у больных пожилого и старческого возраста.

50. Особенности лечения первичного миелофиброза в пожилом возрасте.

51. Скорректированный по возрасту международный прогностический индекс IPI (aaIPI).

52. Первая линия терапии диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого и старческого возраста.

53. Первичная клинико-биологическая оценка состояния больных и статуса заболевания.

54. Противопоказания для применения антрациклинов.



55. Лечение при рецидиве диффузной крупноклеточной лимфомы у больных пожилого или старческого возраста.
56. Лечение диффузной крупноклеточной лимфомы по схеме, адаптированной к комплексной гериатрической оценке
57. Эпидемиология лимфомы Ходжкина.
58. Принципы лечения лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.
59. Особенности биологии лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.
60. Выбор второй линии терапии лимфомы Ходжкина у больных пожилого или старческого возраста.

## Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Оптимальный срок начала адьювантной терапии колоректального рака

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

2. Проведение адьювантной ХТ при колоректальном раке малоэффективно, если с момента хирургического лечения прошло более

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

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

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

4. Адьювантная ХТ рекомендуется пациентам, больным КРР, при pT4N0 или pT1-4N+, а также может рекомендоваться пациентам с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	pT3N0M0 при наличии факторов неблагоприятного прогноза	+
б	pT2N0 или pT1-4N+	
в	pT3N0 или pT1-4N+	

5. Оптимальным способом лечения T2-4N0M0 мышечноинвазивного рака мочевого пузыря является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	радикальная цистэктомия и расширенная лимфодиссекция	
б	радикальная цистэктомия	
в	неoadъювантная полихимиотерапия, содержащая цисплатин, с последующим РЦЭ	
г	неoadъювантная полихимиотерапия, содержащая цисплатин, с последующим РЦЭ и расширенной лимфодиссекцией	+

6. Для пациенток III-IV стадией рака яичников с высокой степенью злокачественности и с мутациями в генах BRCA, ответивших на платиносодержащую ХТ первой линии, рекомендовано проведение поддерживающей терапии следующим препаратом:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	олапарибом	+
б	бевацизумабом	
в	препаратами платины	

7. К миелопролиферативным нарушениям, относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эссенциальная тромбоцитемия	+
б	истинная полицитемия	+
в	первичный миелофиброз	+
г	хронический миелолейкоз	+

8. Одним из больших диагностических критериев истинной полицитемии является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обнаружение BCR-ABL методом ПЦР	
б	наличие мутации JAK2617V>F или другой функционально подобной мутации, такой как мутация 12 экзона JAK2	+
в	уровень эритропоэтина в сыворотке крови ниже референтного диапазона для нормы	
г	гемоглобин > 18,5 г/дл у мужчин, 16,5 г/дл у женщин или другие признаки увеличения объема эритроцитов	+

9. Одним из больших диагностических критериев хронического миелолейкоза является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обнаружение BCR-ABL методом ПЦР	+
б	стойкий подъем тромбоцитов до уровня $\geq 450 \times 10^9/\text{л}$ в период работы	
в	обнаружение Филадельфийской хромосомы с помощью цитогенетического исследования и FISH	+

10. Для лечения хронического миелоидного лейкоза применяется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	CD14+CD1a-CD83-	
б	руксолитиниб	
в	леналидомид	
г	иматиниб	+

11. Основными препаратами для лечения эссенциальной тромбоцитемии являются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гидроксимочевина	+
б	руксолитиниб	
в	анагредид	+

12. Для стратификации пациентов, больных ДБКЛ, используется скорректированный по возрасту IPI (aaIPI), упрощенный индекс, основанный на показателях

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	лактатдегидрогеназы	+
б	стадии AA	+
в	статусе ECOG	+

13. Первая линия терапии диффузной крупноклеточной лимфомы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	R-CHOP	+
б	ABVD	
в	DA-POCH-R	

14. При противопоказаниях к применению антрациклинов может назначаться

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

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

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

16. Доля пожилых пациентов среди больных лимфомой Ходжкина в клинической практике может быть оценена в пределах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	от 20 до 31%	+
б	до 50%	
в	от 5 до 15 %	
г	до 60%	

17. Два пика заболеваемости при лимфоме Ходжкина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в молодом возрасте около 35 лет, второй – около 80 лет	
б	в молодом возрасте около 30 лет, второй – около 70 лет	+
в	в молодом возрасте около 20 лет, второй – около 60 лет	

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

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	СНОР	
б	ВЕАСОРР	
в	АВВД	+

19. Опцией паллиативной помощи при лимфоме Ходжкина могут быть

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	бендамустин	+
б	брентуксимаб	+
в	ниволумаб	+
г	лучевая терапия	+

20. Схемы для второй линии терапии применяются только для классической лимфомы Ходжкина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	брентуксимаб в монорежиме	+
б	брентуксимаб + бендамустин	+
в	брентуксимаб + ниволумаб	+
г	DNAP (дексаметазон, цисплатин, цитозар)	+
д	ESHAP	+

21. К анти-PD-1-препаратам относится

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

22. Интенсивность дозы химиотерапии имеет решающее значение при лечении

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

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

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

24. Центральные органы иммунной системы человека

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

25. Наиболее характерны для больных лимфомой Ходжкина пожилого возраста

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в-симптомы	+
б	коморбидность	+
в	вирус Эпштейн-Барра	+
г	плохое общее состояние	+
д	смешанноклеточный гистологический вариант	+

26. Редукция дозы цисплатина до 25 мг/м<sup>2</sup> необходима при снижении скорости клубочковой фильтрации менее

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	90-60 мл/мин	
б	60-30 мл/мин	
в	30-15 мл/мин	+

27. Применение капецитабина противопоказано при снижении скорости клубочковой фильтрации до уровня менее

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	90-60 мл/мин	
б	30-15 мл/мин	
в	60-30 мл/мин	+

28. У пациентов пожилого возраста необходима редукция дозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемцитабина	
б	прокарбазина	+
в	циклофосфида	
г	иксабепилона	

29. Необходима редукция доз препарата у пациентов от 75 лет и старше при применении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	винфлунина	+
б	доцетаксела	
в	карбоплатина	
г	афлиберцепта	

30. При любых онкологических заболеваниях у пациентов пожилого возраста необходима редукция доз препарата

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ифосфамида	
б	винкристина	
в	эпирубицина	
г	цитарабина	+



## Список литературы

1. Алексеева Ю. В., Семиглазова Т. Ю., Каспаров Б. С., Ткаченко Е. В., Прощаев К. И., Бриш Н. А., Филатова Л. В., Семиглазов В. В., Воронина Е. А., Касымов Р. Х., Беляев А. М. Роль комплексной оценки гериатрического статуса в лечении онкологических больных пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1 – С. 65-73.
2. Бахидзе Е. В., Мерабишвили В. М., Берлев И. В. Рак шейки матки / Онкогеронтология: руководство для врачей // под ред. В. Н. Анисимова, А. М. Беляева. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – С. 270-287.
3. Берлев И. В., Урманчиева А. Ф., Некрасова Е. А. и др. Лапароскопическая хирургия в лечении рака эндометрия (результаты семилетнего клинического опыта НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 73-81.
4. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – Ленинград: Медицина. – 1989. – 464 с.
5. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями / под ред. В. И. Чиссова. – Москва: Медицина, 1989. – 560 с.
6. Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Тюлядин С. А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. – Санкт-Петербург, Грифон. – 1997. – 254 с.
7. Новикова Е. Г., Ременник Л. В., Чулкова О. В. и др. Заболеваемость злокачественными образованиями женских половых органов в Российской Федерации и ряде ее территорий и состояние специализированной онкологической помощи // Сборник статистических материалов. – Москва, 1995. – С. 102-118.
8. Онкогеронтология: руководство для врачей / под ред. В. Н. Анисимова, А. М. Беляева. – Санкт-Петербург: Вопросы онкологии, 2017. – 512 с.
9. Полторацкий А. Н., Курдяев С. М., Щитикова О. Б., Смагина М. В. Гериатрический статус у пациентов с раком легкого // Со-

временные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22185>

10. Рак у пожилых / под ред. В. Н. Анисимова, В. М. Моисеенко, К. П. Хансона. – Санкт-Петербург: Н-Л, 2004. – 336 с.

11. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. – Москва: СИМК, 2014. – 352 с.

12. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. – Санкт-Петербург, Боргес. – 2006. – 349 с.

13. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Рунихина Н. К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения» // Российский журнал гериатрической медицины. – Москва, 2020. – С. 11-46.

14. Ткаченко Е. В., Полторацкий А. Н., Кичатая О. А. Значение рака желудка в развитии синдрома мальнутриции у людей пожилого возраста // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20582>

15. Ткаченко Е. В. Совершенствование гериатрической помощи при раке желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 2018. – 23 с.

16. Ульрих Е. А., Трифанов Ю. Н., Гавриш Ю. Е. и др. Рак эндометрия у пациенток пожилого возраста / И. В. Берлев, А. Ф. Урманчеева // Рак эндометрия / под ред. И. В. Берлева, Л. М. Берштейна, А. Ф. Урманчевой. – Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017. – С. 238-261.

17. Aapro M., Schrijvers D. ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient. ESMO Handbook Series. – 2016. – 168 p.

18. Ahmed A., Zamba G., DeGeest K., Lynch C. F. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002 // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 111(1). – P. 35-40.

19. Alekseeva Yu. V., Semiglazova T. Yu., Tkachenko E. V., Kasparov B. S., Proschaev K. I., Brish N. A., Filatova L. V., Semiglazov V. V., Belyaev A. M. The role of continuity of systematic treatment and rehabilitation in patients with metastatic colorectal cancer in elderly and senile age // J. Clin. Oncol. – 2020. – Vol. 38. – (supple; abstr16041).

20. Aliamus V., Adam C., Druet-Cabanac M. et al. Geriatric assessment contribution to treatment decision-making in thoracic oncology // *Rev. Mal. Respir.* – 2011. – Vol. 28. – P. 1124-1130.

21. Alibhai S. M., Naglie G., Nam R. et al. Do older men benefit from curative therapy of localized prostate cancer? // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3318-3327.

22. Alibhai S. M., O'Neill S., Fisher-Schlombs K. et al. A clinical trial of supervised exercise for adult inpatients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing induction chemotherapy // *Leuk. Res.* – 2012. – Vol. 36. – P. 1255-1261.

23. Al-Hadidi S. A., Chuang H. H., Miranda R. N. et al. Programmed Cell Death-One Inhibition Therapy in Classical Hodgkin Lymphoma // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2021. – Vol. 21. – P. 105-111.

24. Al-Mubarak M., Sacher A. G., Ocana A. et al. Fulvestrant for advanced breast cancer: a meta-analysis // *Cancer Treat. Rev.* – 2013. – Vol. 39. – P. 753-758.

25. Altorki N. K., Wang X., Wigle D. et al. Perioperative mortality and morbidity after sublobar versus lobar resection for early-stage non-small-cell lung cancer: post-hoc analysis of an international, randomised, phase 3 trial (CALGB/Alliance 140503) // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2018. – Vol. 6. – P. 915-924.

26. Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103. – P. 1299-1309.

27. André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Multitcenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2343-2351.

28. Anisimov V. N. Aging and cancer biology // *Geriatric Oncology* // ed. by M. Extermann. – Springer Nature Switzerland AG, 2020. – P. 91-109.

29. Argiris A., Li Y., Murphy B. A. et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cis-

platin-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 262-268.

30. Audisio R. A., Pope D., Ramesh H. S. et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 156-163.

31. Balducci L., Aapro M. Complicated and complex: Helping the older cancer patient to exit the labyrinth // *J. Geriatr. Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 116-118.

32. Balducci L., Goetz-Parten D., Steinman M. A. Polypharmacy in the management of the older cancer patient // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 36-40.

33. Ball H. G., Blessing J. A., Lentz S. S. et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* – 1996. – Vol. 62, № 2. – P. 278-281.

34. Baselga J. C., Piccart M., Howard B. A. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer PT // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 520-529.

35. Basch E., Loblaw A., Oliver T. K. et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and cancer Care Ontario Clinical Practice Guidelines // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3436-3448.

36. Beer T. M., Armstrong A. J., Rathkopf D. E. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 424-433.

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

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

39. Bellmunt J., Mulders P., Szczylik C. et al. Defining a new patient-focused treatment approach to renal cell carcinoma (RCC) // *Ann.*

Oncol. – 2008. – № 8. – P. 189-207.

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

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

42. Berger U., Engelich G., Reiter A., et al. German CML Study Group. Imatinib and beyond-the new CML study IV. A randomized controlled comparison of imatinib vs imatinib/interferon-alpha vs imatinib/low-dose AraC vs imatinib after interferon-alpha failure in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia // *Ann. Hematol.* – 2004. – Vol. 83. – P. 258-264.

43. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1627-1639.

44. Boughey J. C., Haffty B. G., Habermann E. B. et al. Has the Time Come to Stop Surgical Staging of the Axilla for All Women Age 70 Years or Older with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 24. – P. 614-617.

45. Burdett S., Boevé L. M., Ingleby F. C. et al. STOPCAP M1 Radiotherapy Collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 76. – P. 115-124.

46. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986 // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 191-199.

47. Biganzoli L., Wildiers H., Oakman C. et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 148-160.

48. Bogani G., Cromi A., Uccella S. et al Laparoscopic staging in

women older than 75 years with early-stage endometrial cancer: comparison with open surgical operation // *Menopause*. – 2014. – Vol. 21. – P. 945-951.

49. Bonnet C., Fillet G., Mounier N. et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 787-792.

50. Borchmann S., Engert A., Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients // *Current Opinion in Oncology*. – 2018. – Vol. 30, № 5. – P. 308-316.

51. Bourhis J., Overgaard J., Audry H. et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 843-854.

52. Breccia M., Luciano L., Latagliata R. et al. Age influences initial dose and compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients but concomitant comorbidities appear to influence overall and event-free survival // *Leuk. Res.* – 2014. – Vol. 38. – P. 1173-1176.

53. Caprario L. C., Strauss G. The benefit of chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2014. – Vol. 14. – P. 645-647.

54. Castagnetti F., Gugliotta G., Bacarani M. et al. Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 185-192.

55. Castelnuovo-Marchand P., Chargari C., Maroun P. et al. Clinical outcomes of definitive chemoradiation followed by intracavitary pulsed-dose rate image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139, № 2. – P. 288-294.

56. Choueiri T. K., Escudier B., Powles T., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373(19). – P. 1814-1823.

57. Coate L. E., Massey C., Hope A. et al. Treatment of the elderly when cure is the goal: the influence of age on treatment selection and efficacy for stage III non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 537-544.

58. Coiffier B. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to

standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte // *Blood*. – 2010. – Vol. 12. – P. 2040-2045.

59. Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 2040-2045.

60. Corazzelli G., Frigeri F., Arcamone M. et al. Biweekly rituximab, cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin and prednisone (R-COMP-14) in elderly patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma and moderate to high «life threat» impact cardiopathy // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 154. – P. 579-589.

61. Corpus uteri // American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. – P. 195-200.

62. Culp S. H. Cytoreductive nephrectomy and its role in the present-day period of targeted therapy // *Ther. Adv. Urol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 275-285.

63. D'Amico A. V., Moul J., Carroll P. R. et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 2163-2172.

64. Davidoff A. J., Gardner J. F., Seal B., Edelman M. J. Population-based estimates of survival benefit associated with combined modality therapy in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 934-941.

65. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – P. 805-816.

66. De Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 1995-2005.

67. De Glas N. A., van de Water W., Engelhardt E. G. et al. Valid-

ity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 722-729.

68. Delarue R., Tilly H., Mounier N. et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 525-533.

69. Droz J. P., Aapro M., Balducci L. et al. Management of prostate cancer in senior adults: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 404-414.

70. Droz J. P., Balducci L., Bolla M. et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults // *Crit. Rev. Hemat. Oncol.* – 2010. – Vol. 73. – P. 68-91.

71. Droz J. P., Balducci L., Bolla M. et al. Management of prostate cancer in older men: recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 106. – P. 462-469.

72. Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer.* – 2009. – Vol. 115, № 6. – P. 1234-1244.

73. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 1341-1352.

74. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 771-784.

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

76. Eifel P. J. Concurrent chemotherapy and radiation therapy as the standard of care for cervical cancer // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2006.



– Vol. 3. – P. 248-255.

77. Eisen T., Sternberg C. N., Robert C. et al. Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies // *J. Nat. Cancer Inst.* – 2012. – Vol. 104. – P. 93-113.

78. Engert A., Ballova V., Haverkamp H. et al. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 22. – P. 5052-5060.

79. Evens A. M., Carter J., Loh K. P., David K. A. Management of older Hodgkin lymphoma patients // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2019. – Vol. 1. – P. 233-242.

80. Extermann M., Boler I., Reich R. R. et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 3377-3386.

81. Fairey A., Chetner M., Metcalfe J. et al. Associations among age, comorbidity and clinical outcomes after radical cystectomy: results from the Alberta Urology Institute radical cystectomy database // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 128-134.

82. Finn R. S., Crown J. P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 25-35.

83. Fourcadier E., Tretarre B., Gras-Aygon C. et al. Undertreatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 937.

84. Geisler J. P., Geisler H. E. Radical hysterectomy in the elderly female: A comparison to patients age 50 or younger // *Gynecol. Oncol.* – 2001. – Vol. 80. – P. 258-261.

85. Geyer H. L., Mesa R. A. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how? // *Blood.* – 2014. – Vol. 124. – P. 3529-3537.

86. Gonsalves W., Ganti A. P. Targeted anti-cancer therapy in the elderly // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2011. – Vol. 78. – P. 227-242.

87. Goossens-Laan C. A., Leliveld A. M., Verhoeven R. H., et al.

Effects of age and comorbidity on treatment and survival of patients with muscle-invasive bladder cancer // *Int. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 135. – P. 905-912.

88. Goss P. E., Ingle J. N., Martino S. et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 17. – P. 1262-1271.

89. Gouverneur A., Claraz P., Rousset M. et al. Comparative Safety of Targeted Therapies for Metastatic Colorectal Cancer between Elderly and Younger Patients: a Study Using the International Pharmacovigilance Database // *Targ. Oncol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 805-814.

90. Gridelli C., Langer C., Maione P. et al. Lung cancer in the elderly // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1898-1907.

91. Von Der Grün J. M., Martin D., Stöver T. et al. Chemoradiotherapy as Definitive Treatment for Elderly Patients with Head and Neck Cancer // *BioMed. Research International.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-19.

92. Habermann T. M., Weller E. A., Morrison V. A. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 3121-3127.

93. Haehl E., Rühle A., David H. et al. Radiotherapy for geriatric head-and-neck cancer patients: what is the value of standard treatment in the elderly? // *Radiat. Oncol.* – 2020. – Vol. 4. – P. 15-31.

94. Hayat M. J., Howlader N., Reichman M. E. et al. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program // *Oncologist.* – 2007. – Vol. 12. – P. 20-37.

95. Horn L. C., Brambs C. E., Opitz S. et al. FIGO-Klassifikation für das Zervixkarzinom 2019 – was ist neu? [The 2019 FIGO classification for cervical carcinoma-what's new?] // *Pathologe.* – 2019. – Vol. 6. – P. 629-635.

96. Hughes K. S., Schnaper L. A., Bellon J. R. et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343 // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2382-2387.

97. Hurria A., Togawa K., Mohile S. G. et al. Predicting chemo-

therapy toxicity in older patients with cancer: a prospective multicenter study // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P 3457-3465.

98. Hurria A., Wildes T., Blair S. L. et al. Senior Adult Oncology version 2.2014: clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2014. – Vol. 12. – P. 82-126.

99. Iacovelli R., Verzoni E., De Braud F. et al First line treatment of metastatic renal cell carcinoma: two standards with different toxicity profile // *Cancer Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 15(1). – P. 19-21.

100. Iorfida M., Mazza M., Munzone E. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives // *Breast Cancer.* – 2020. – Vol. 12. – P.45-56.

101. Jaeger U., Trneny M., Melzer H., et al. AGMT-NHL13 Investigators. Rituximab maintenance for patients with aggressive B-cell lymphoma in first remission: results of the randomized NHL13 trial // *Haematologica.* – 2015. – Vol. 7. – P. 955-963.

102. Jantunen E., Canals C., Rambaldi A. et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or =60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93. – P. 1837-1842.

103. Janssen-Heijnen M. L., Maas H. A., Koning C. C. et al. Tolerance and benefits of treatment for elderly patients with limited small-cell lung cancer // *J. Geriatr. Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 71-77.

104. Jilani O. K., Singh P., Wernicke A. G. et al. Radiation therapy is well tolerated and produces excellent control rates in elderly patients with locally advanced head and neck cancers // *Journal of Geriatric Oncology.* – 2012. – Vol. 3. – P. 337-343.

105. Kader A. K., Tamboli P., Luongo T. et al. Cytoreductive nephrectomy in the elderly patient: the M. D. Anderson Cancer Center experience // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 855-860.

106. Kelly C. M., Power D. G., Lichtman S. M. Targeted therapy in older patients with solid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 2635-2646.

107. Kitagawa R., Katsumata N., Shibata T. et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505 // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 2129-2135.

108. Kohler C., Mustea A., Mamitz S. et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – P. 503-516.

109. Köhne C. H., Folprecht G., Goldberg R. et al. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer // *Oncologist.* – 2008. – Vol. 13. – P. 390-402.

110. Krop I. E., Kim S. B., Gonzalez-Martin A. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncology.* – 2014. – Vol. 15. – P. 689-699.

111. Kunkler I. H., Williams L. J., Jack W. J. L. et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial // *Lancet Oncology.* – 2015. – Vol. 16. – P. 266-273.

112. Kyriakopoulos C. E., Chen Y. H., Carducci M. A. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1080-1087.

113. Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 535-540.

114. Langer C. J. Resectable non-small cell lung cancer in the elderly: is there a role for adjuvant treatment? // *Drugs Aging.* – 2008. – Vol. 25. – P. 209-218.

115. Leow J. J., Bedke J., Chamie K. et al. SIU-ICUD consultation on bladder cancer: treatment of muscle-invasive bladder cancer // *World J. Urol.* – 2019. – Vol. 37. – P. 61-83.

116. Lichtman S. M., Wildiers H., Chatelut E. et al. International Society of Geriatric Oncology chemotherapy taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients—an analysis of the medical literature // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1832-1843.

117. Lichtman S. M., Wildiers H., Launay-Vacher V. et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency // *Eur. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 43. – P. 14-34.

118. Lowe M. P., Kumar S., Johnson P. R. et al. Robotic surgical management of endometrial cancer in octogenarians and nonagenarians: analysis of perioperative out-comes and review of the literature // *J. Robot. Surg.* – 2010. – Vol. 4. – P. 109-115.

119. Machatay M., Moughan J., Trotti A. et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 3582-3589.

120. Mahdi H., Lockhar D., Maurer K. Impact of age on 30-day mortality and morbidity in patients undergoing surgery for endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 137. – P. 106-111.

121. Mak R. H., Hunt D., Shipley W. U. et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233 // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 3801-3809.

122. Merlano M. C., Monteverde M., Colantonio I. et al. Impact of age on acute toxicity induced by bio- or chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancer // *Oral. Oncol.* – 2012. – Vol. 48. – P. 1051-1057.

123. Merimsky O., Cheng C. K., Au J. S. et al. Efficacy and safety of first-line erlotinib in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer // *Oncol. Rep.* – 2012. – Vol. 28. – P. 721-727.

124. Miles D., Baselga J., Amadori D. et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA) // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2013. – Vol. 142. – P. 89-99.

125. Mohile S. G., Hardt M., Tew W. et al. Cancer and Aging Research Group. Toxicity of bevacizumab in combination with chemotherapy in older patients // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – P. 408-414.

126. Momm F., Becker G., Bartelt S., Guttenberger R. The elderly, fragile tumor patient: radiotherapy as an effective and most feasible treatment modality // *J. Pain. Symptom Manage.* – 2004. – Vol. 27. – P. 3-4.

127. Mondello P. et al. Bendamustine plus Rituximab Versus R-CHOP as First-Line Treatment for Patients with Follicular Lymphoma

Grade 3A: Evidence from a Multicenter, Retrospective Study // The oncologist. – 2018. – Vol. 23. – P. 454-460.

128. Montemaggi P., Guerrieri P. Brachytherapy in the elderly // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2001. – Vol. 37. – P. 159-167.

129. Montemurro F., Ellis P., Anton A. et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1 // European Journal of Cancer. – 2018. – Vol. 109. – P. 92-102.

130. Morrison V. A., Hamlin P., Soubeyran P. et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary // Ann. Oncol. – 2015. – Vol. 26. – P. 1058-1068.

131. Morrison V. A., Hamlin P., Soubeyran P. et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper // J. Geriatr. Oncol. – 2015. – Vol. 6. – P. 141-152.

132. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F. et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373. – P. 1803-1813.

133. Motzer R. J., Hutson T. E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renalcell carcinoma // The New England journal of medicine. – 2013. – Vol. 369. – P. 722-731.

134. Moyer V. A., Chandramouleeswaran S., Zhao N. et al. Elderly patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and the benefit of multimodality therapy // Oncologist. – 2015. – Vol. 20. – P. 159-165.

135. Muss H. B., Berry D. A., Cirincione C. T. et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2055-2065.

136. Muss H. B., Biganzoli L., Sargent D. J. et al. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1870-1875.

137. Lin J. J., Egorova N., Franco R. et al. Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends Among Women Older Than 65 Years of Age in the United States, 1995-2008 // Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 127. – P.

81-89.

138. Nabhan C., Smith S. M., Helenowski I. et al. Analysis of very elderly ( $\geq 80$  years) non-hodgkin lymphoma: impact of functional status and co-morbidities on outcome // *Br. J. Haematol.* – 2012. – Vol. 156. – P. 196-204.

139. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: senior adult oncology v.1.2015. Available at: <http://www.nccn.org/>.

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

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

142. Nitsche U., Stöss C., Friess H. et al. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Elderly Colorectal Cancer Patients: Lack of Evidence // *Gastrointestinal tumors.* – 2017. – Vol. 4. – P. 11-19.

143. Nowakowski G. S., Chiappella A., Witzig T. E. et al. ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma // *Future Oncol.* – 2016. – Vol. 12. – P. 1553-1563.

144. Ommundsen N., Wyller T. B., Nesbakken A. et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer // *The Oncologist.* – 2014. – Vol. 19. – P. 1268-1275.

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

146. Owonikoko T. K., Ramalingam S. Small cell lung cancer in elderly patients: a review // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2008. – Vol. 6. – P. 333-344.

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

148. Papamichael D., Audisio R., Horiot J. C. et al. Treatment of

the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 5-16.

149. Parmelle P. A., Thurax P. D., Katz I. R., Lawton M. P. Validation of the cumulative illness rating in the geriatric residential population // *J. Am. Ger. Soc.* – 1995, Vol. 43. – P. 130-137.

150. Pasek M., Suchocka L., Urbanski K. Quality of life in cervical cancer patients treated with radiation therapy // *J. Clin. Nursing.* – 2012. – Vol. 22. – P. 690-697.

151. Perri F., Ionna F., Pavone E. et al. Treatment approaches in elderly patients with head and neck cancer // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2013. – Vol. 13. – P. 1383-1390.

152. Peters T. T., van Dijk B. A., Roodenburg J. L. et al. Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 963-970.

153. Peyrade F., Jardin F., Thieblemont C. et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 460-468.

154. Piccart M., Hortobagyi G. N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 2357-2362.

155. Pignon J. P., le Maitre A., Bourhis J., Group M-NC. Meta-Analyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69. – P. 112-114.

156. Ploussard G., Daneshmand S., Efstathiou J. A. et al. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 120-137.

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

158. Pritchard K. I., Burris H. A., Ito Y. et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2 //



Clinical Breast Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 421-432.

159. Proetel U., Pletsch N., Lauseker M. et al. Older patients with chronic myeloid leukemia ( $\geq 65$  years) profit more from higher imatinib doses than younger patients: a subanalysis of the randomized CML-Study IV // *Ann. Hematol.* – 2014. – Vol. 93. – P. 1167-1176.

160. Renfro L. A., Shi Q., Sargent D. J. Mining the ACCENT database: a review and update // *Chinese clinical oncology.* – 2013. – Vol. 2. – P. 15-18.

161. Ricciuti G., Finolezzi E., Luciani S. et al. Combination of rituximab and nonpegylated liposomal doxorubicin (R-NPLD) as front-line therapy for aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in patients 80 years of age or older: a single-center retrospective study // *Hematol. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 44-48.

162. Rodrigues G., Choy H., Bradley J., et al. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline // *Pract. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 5(3). – P. 141-148.

163. Rossi A., Maione P., Colantuoni G. et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly // *Oncologist.* – 2005. – Vol. 10. – P. 399-411.

164. Ruiz-Morales J. M., Heng D. Y. Cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma: clinical trial evidence and experience // *Ther. Adv. Urol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 338-347.

165. Ryan C. J., Smith M. R., de Bono J. S. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 138-148.

166. Sanoff H., Bleiberg H., Goldberg R. et al. Managing older patients with colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1891-1897.

167. Sarris E. G., Harrington K. J., Saif M. W., Syrigos K. N. Multimodal treatment strategies for elderly patients with head and neck cancer // *Cancer Treat. Rev.* – 2014. – Vol. 3. – P. 465-475.

168. Saußebe S., Krauß M. P., Hehlmann R. et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV // *Blood.* – 2015. – Vol. 126. –

P. 42-49.

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

170. Scher H. I., Fizazi K., Saad F. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1187-1197.

171. Schild S. E., Stella P. J., Geyer S. M. et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3201-3206.

172. Shulman L. N., Berry D. A., Cirincione C. T., et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (Alliance) // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – P. 2311-2317.

173. Singh-Carlson S., Wong F., Nguyen S. The role of the oncology nurse as the patient advocate // *Can. Oncol. Nurs. J.* – 2012. – Vol. 22. – P. 148-149.

174. Sonpavde G., Pond G. R., Fougeray R. et al. Time from prior chemotherapy enhances prognostic risk grouping in the second-line setting of advanced urothelial carcinoma: a retrospective analysis of pooled, prospective phase 2 trials // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 717-723.

175. Sonpavde G. et al. Improved 5-Factor Prognostic Classification of Patients Receiving Salvage Systemic Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma // *The Journal of urology.* – 2016. – Vol. 2. – P. 277-282.

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

177. Strnad V., Ott O. J., Hildebrandt G. et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 229-238.

178. Szturz P., Vermorken J. B. Treatment in the Elderly // Vermorken J., Budach V., Leemans C., Machiels J. P., Nicolai P., O'Sullivan B. (eds) / *Critical Issues in Head and Neck Oncology*. – Springer, Cham. – 2018. – Vol. 2018. – P. 1-15.

179. Sud R., Friedberg J. W. Salvage therapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: impact of prior rituximab // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 12. – P. 1776-1780.

180. Tebbutt N. C., Murphy F., Zannino D. et al. Risk of arterial thromboembolic events in patients with advanced colorectal cancer receiving bevacizumab // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1834-1838.

181. Thieblemont C., Coiffier B. Checkpoint Inhibition Therapy in Transplant-Ineligible Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1916-1923.

182. Thieblemont C., Grosseoevre A., Houot R. et al. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 774-779.

183. Thieblemont C., da Silva M. G., Casasnovas O. et al. Final Analysis of the International Double-Blind Randomized Phase III Study of Lenalidomide Maintenance in Elderly Patients with DLBCL in Response after R-CHOP, the Remarc Study from Lysa // *Blood*. – 2020. – Vol. 136. – P. 1-2.

184. Tien Y. Y., Link B. K., Brooks J. M. et al. Treatment of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: regimens without anthracyclines are common and not futile // *Leuk. Lymphoma*. – 2015. – Vol. 56. – P. 65-71.

185. Tomblin M., Birch S., MacKenzie A. et al. A synthesis of recent analyses of human resources for health requirements and labour market dynamics in high-income OECD countries // *Hum. Resour. Health*. – 2016. – Vol. 59. – P. 1-16.

186. Trebouet A., Marchand T., Lemal R. et al. Lymphoma occurring in patients over 90 years of age: characteristics, outcomes, and prognostic factors. A retrospective analysis of 234 cases from the LYSA // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 2612-2618.

187. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). *World Population Ageing 2013*. ST/ESA/SER.A/348. <http://www.un.org/en/development/desa/population/>

on/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf (20.10.2014)

188. Vannucchi A. M., Kiladjian J. J., Griesshammer M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera // N. Engl. J. Med. – 2015. – V. 372. – P. 426-435.

189. Walker J. L., Piedmonte M. R., Spirtos N. M. et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 695-700.

190. Yancik R. Population aging and cancer: a cross-national concern // Cancer J. – 2005. – Vol. 6. – P. 437-441.

191. Zinzani P. L., Pellegrini C., Gandolfi L. et al. Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2 trial // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. – 2011. – Vol. 11. – P. 462-466.

ISBN 978-5-6045023-6-5



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,  
СПб, Университетская наб., д. 19  
E-mail: artek-1@mail.ru, т. 323-32-01  
Подписано в печать 17.06.21  
Формат 60x90/16. Печ. л. 10,25.  
Тираж 50 экз.