

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.1-02>

Цитирование: Семиглазова Т.Ю., Алексеева Ю.В., Бесова Н.С. и соавт. Особенности назначения противоопухолевого лекарственного лечения у пациентов старших возрастных групп. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли 2025;15(3s2):54–72.

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Коллектив авторов: Семиглазова Т.Ю., Алексеева Ю.В., Бесова Н.С., Владимирова Л.Ю., Волкова М.И., Гладков О.А., Горелик С.Г., Караваева Т.А., Колядина И.В., Ткаченко Е.В.

Ключевые слова: онкологические пациенты старшей возрастной группы, особенности лекарственного лечения, полиморбидность, полипрагмазия, гериатрические синдромы, старческая астения, комплексная гериатрическая оценка

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются, в первую очередь, заболеваниями пожилых людей. В настоящее время примерно половина всех опухолей человека развивается у лиц старше 60 лет.

Не существует общепринятого порога возраста, определяющего понятие «пожилой». Пациенты старше 60 лет значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Однако хронологический возраст — простой и практичный способ определения целевой группы населения. Всемирная организация здравоохранения население старше 60 лет подразделяет на следующие возрастные группы:

- пожилой возраст — 60–74 года;
- старческий возраст — 75–89 лет;
- долгожители — лица в возрасте 90 лет и старше.

У онкологических пациентов старших возрастных групп хронологический возраст не является противопоказанием к назначению противоопухолевого лекарственного лечения.

Помимо ЗНО на организм онкологических пациентов старших возрастных групп могут влиять: полиморбидность, полипрагмазия и гериатрические синдромы.

Полиморбидность — наличие у одного пациента двух или более хронических заболеваний вне зависимости от активности каждого из них.

Полипрагмазия — одномоментное назначение пациенту 5 и более наименований лекарственных препаратов или свыше 10 наименований при курсовом лечении. Рекомендуется каждый раз оценивать степень межлекарственных взаимодействий при назначении нового лекарственного препарата у пациентов, уже получающих какую-либо терапию (<https://www.drugs.com/>).

2. ГЕРИАТРИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

2.1. Гериатрические синдромы

Гериатрические синдромы (ГС) — это многофакторные состояния, формирующиеся у людей старших возрастных групп, начиная с 60 лет, в ответ на снижение функционирования многих органов и систем, и определяющие индивидуальную жизнеспособность, функциональную активность и степень зависимости в повседневной жизни от посторонней помощи. ГС присоединяются по мере развития и накопления инволютивных изменений в организме человека и дефицита функций на фоне полиморбидности. Насчитывается более 65 гериатрических синдромов.

Соматические гериатрические синдромы: старческая астения, синдром недостаточности питания (синдром мальнотриции, саркопения), дисфагия, анорексия, ортостатический синдром (ортостатический гипотония, ортостатическая тахикардия с симптомами или без), головокружение, сенсорные дефициты (снижение зрения, снижение слуха), недержание мочи/кала, констипационный синдром, гиповолемия, остеопороз, пролежни, синдром гипомобильности, нарушение терморегуляции, синдром падения, хронический болевой синдром и т. д.

Психические гериатрические синдромы: когнитивный дефицит, афазия, нарушение поведения, деменция, делирий, тревожно-депрессивный синдром, утрата смысла жизни и т. д.

Социальные гериатрические синдромы: одиночество, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, синдром социальной изоляции, подверженность насилию, нарушение семейных связей и т. д.

2.2. Эмоциональные нарушения у онкологических пациентов старших возрастных групп

Постановка онкологического диагноза и противоопухолевое лечение воспринимаются онкологическими пациентами старших возрастных групп как значимая психотравмирующая ситуация, которая может провоцировать формирование аффективных нарушений и усугублять их течение.

У онкологических пациентов старших возрастных групп отмечаются специфические личностные изменения и особенности эмоционального реагирования. Наиболее частыми

психопатологическими нарушениями являются тревожные расстройства и депрессивные расстройства или их комбинация.

Нежелательные явления, которые могут развиваться в результате развития депрессивных и тревожных нарушений у лиц старшей возрастной группы:

- риск суицида;
- снижение комплаентности в отношении противоопухолевого лечения;
- лекарственные взаимодействия при проведении медикаментозного лечения психических расстройств;
- злоупотребление алкоголем (в анксиолитических целях) и психоактивных веществ;
- злоупотребление психотропными препаратами (в т. ч. производными бензодиазепина);
- снижение активности;
- ухудшение качества жизни;
- увеличение риска смертельного исхода.

2.2.1. Тактика оказания помощи онкологическим пациентам старших возрастных групп с тревогой и депрессией

1. При наличии легкой степени выраженности тревоги или депрессии возможно психологическое консультирование с проведением психокоррекционных мероприятий.
2. При наличии умеренной и тяжелой депрессии, требующей комплексной терапии, лечение осуществляется в соответствии с назначениями психиатра или психотерапевта.
3. Лечение тяжелых депрессий и тревожных расстройств и состояний с высоким суицидальным риском проводят в условиях психиатрического стационара.
4. Фармакотерапия депрессии и тревожных расстройств проводится препаратами различных фармакологических групп. В зависимости от клинических особенностей нарушений врачом психиатром/психотерапевтом могут назначаться антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики и стабилизаторы настроения (антиконвульсанты).
5. При лёгких и умеренных депрессивных и тревожных расстройствах в качестве дополнительного воздействия рекомендуется подключение адекватной психотерапии, которая фокусируется на текущих проблемах пациента, его переживаниях относительно онкологического диагноза и соматического состояния и включает элементы психообразования.
6. Целесообразно проведение семейного консультирования, включающего элементы психообразования для родственников и лиц, организующих уход за онкологическими пациентами старших возрастных групп.
7. Подробно — см. раздел по депрессивным и тревожным расстройствам (часть 2, стр. 444–471).

2.3. Синдром старческой астении

Синдром старческой астении (СА) не является неотъемлемой частью процесса старения, а рассматривается как его неблагоприятный вариант. Выявление синдрома СА у пациента подразумевает более низкую ожидаемую продолжительность жизни.

Синдром СА диагностируется у лиц старше 60 лет при наличии трех и более гериатрических симптомов из перечисленных:

- снижение скорости передвижения;
- значительное снижение физической активности;
- потеря веса вследствие саркопении;
- снижение силы кисти;
- выраженная слабость;
- повышенная утомляемость.

В случае присутствия одного или двух перечисленных гериатрических симптомов, имеет место старческая преаения.

2.3.1. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по МКБ-10

R54 — Старческий возраст без упоминания о психозе, старость без упоминания о психозе, старческая: астения, слабость.

При формулировке клинического диагноза старческая астения указывается в качестве первого сопутствующего состояния, при этом в диагнозе должны быть отражены все выявленные гериатрические синдромы. Синдром СА не может быть единственным выявленным гериатрическим синдромом.

2.3.2. Скрининг синдрома старческой астении

Для определения тактики противоопухолевого лечения рекомендовано проводить скрининг синдрома СА с помощью опросника «Возраст не помеха» (табл. 1) и опросника G8 (табл. 2). При выявлении признаков синдрома СА желательна консультация гериатра с целью проведения комплексной гериатрической оценки.

Таблица 1. Опросник «Возраст не помеха»

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли Вы на 5 кг и более за последние 6 месяцев? ¹	да/нет
2	Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3	Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением, или падения без травм?	да/нет



№	Вопросы	Ответ
4	Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель?	да/нет
5	Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6	Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет

¹ Имеется в виду непреднамеренное снижение веса. Если пациент похудел намеренно — за счет соблюдения специальной диеты или регулярной физической активности, балл не засчитывается.

Интерпретация результатов:

При ответах на вопросы анкеты за каждый ответ «Да» начисляется 1 балл. В случае, если пациент набрал:

5 и более баллов — синдром СА высоко вероятен, показана консультация гериатра с проведением комплексной гериатрической оценки и составлением индивидуального плана ведения пациента;

3–4 балла — умеренная вероятность синдрома СА, целесообразно выполнение краткой батареи тестов физического функционирования и теста Мини-Ког в условиях гериатрического кабинета;

0–2 балла — наличие у пациента синдрома СА маловероятно.

Таблица 2. Опросник G8 (онлайн калькулятор <https://www.mdcalc.com>)

Вопрос	Ответ	Балл
Снизилось ли потребление пищи за последние 3 мес. из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, трудностей с пережевыванием или глотанием?	Резкое снижение потребления пищи	0
	Умеренное снижение потребления пищи	1
	Снижение потребления пищи не наблюдается	2
Потеря веса за последние 3 мес., кг	> 3 кг	0
	Не знает	1
	1–3 кг	2
	Отсутствие потери веса	3
Мобильность	Привязан к кровати или стулу	0
	Может вставать с кровати/стула, но не выходит на улицу	1
	Выходит	2
Нейропсихологические состояния*	Тяжелая деменция или депрессия	0
	Легкая деменция	1
	Отсутствие психологических расстройств	2

Вопрос	Ответ	Балл
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	< 19 кг/м ²	0
	от 19 до < 21 кг/м ²	1
	от 21 до < 23 кг/м ²	2
	≥ 23 кг/м ²	3
Принимает более трех отпускаемых по рецепту лекарств в день	Да	0
	Нет	1
Как пациент оценивает состояние своего здоровья по сравнению с другими людьми того же возраста?	Не так хорошо	0
	Не знает	0,5
	Также хорошо	1
	Лучше	2
Возраст, годы	> 85	0
	80–85	1
	< 80	2

Интерпретация результатов:

≤ 14 — Рекомендовано комплексное гериатрическое обследование

> 14 — Полное гериатрическое обследование не требуется

Тест с рисованием часов

Данный тест возможно использовать для оценки когнитивных способностей.

Пациенту дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Медицинский работник говорит: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, и чтобы стрелки часов показывали без пятнадцати два». Пациент самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции.

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

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

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

2.4. Комплексная гериатрическая оценка

Диагностика синдрома старческой астении (СА) состоит из двух этапов (см. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Старческая астения»):

1. Скрининг синдрома СА — выполняется любым медицинским работником, контактирующим с пациентом 60 лет и старше;
2. Комплексная гериатрическая оценка (КГО) выполняется врачом-гериатром.

КГО представляет собой совокупность диагностических мероприятий, включающих соответствующие шкалы и опросники, направленные на оценку функционального статуса, сопутствующей патологии, когнитивной функции, состояния психического здоровья, социального статуса, нутритивного статуса и наличия гериатрических синдромов. Основной целью КГО является выявление гериатрических синдромов, определяющих развитие синдрома СА.

Рекомендуется при оказании специализированной медицинской помощи взрослому населению в стационарных условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение, предусмотреть в структуре медицинской организации с мощностью коечного фонда от 400 коек и более гериатрический кабинет (Приказ от 29 марта 2024 г. № 148н о внесении изменений в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Гериатрия»).

3. ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

3.1. Выбор лечебной тактики

Ключевые вопросы при выборе лечебной тактики при назначении противоопухолевой лекарственной терапии у онкологических пациентов старших возрастных групп следующие:

- Каково влияние онкологического заболевания на продолжительность и качество жизни пациента?
- Способен ли пациент перенести противоопухолевую лекарственную терапию?
- Каково соотношение пользы и вреда от противоопухолевой терапии у конкретного пациента?

В зависимости от количества и степени выраженности сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, онкологические пациенты старшей возрастной группы подразделяются на 3 группы (табл. 3). На принадлежности пациента к той или иной группы базируется выбор лечебной тактики.

Таблица 3. Группы онкологических пациентов старших возрастных групп в зависимости от степени выраженности сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов

Группа	Критерии	Тактика лечения
Первая группа (сохранные пациенты)	Изменений нет. Без тяжелых сопутствующих заболеваний. Удовлетворительного питания. Активный образ жизни. Самостоятельно обслуживает себя. Адекватный интеллектуальный уровень. Гериатрических синдромов и полипрагмазии нет	<ul style="list-style-type: none">Возможно назначить стандартные режимы противоопухолевой лекарственной терапии с учетом особенностей применения некоторых противоопухолевых препаратов согласно инструкции (см. табл. 4, 5, 7).Рекомендуется оценить вероятность развития нежелательных явлений 3–5 ст. и принять решение об исходной редукции доз цитостатиков (шкала CARG).
Вторая группа (уязвимые пациенты)	Обратимые изменения. Не более двух сопутствующих заболеваний, требующих коррекции. Легкая и умеренная недостаточность питания. Частичная посторонняя помощь. Один гериатрический синдром из категории «психический» или «социальный»	<ul style="list-style-type: none">В тех случаях, когда ЗНО является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, назначить противоопухолевую лекарственную терапию с исходной редукцией доз цитостатиков. Последующая коррекция доз препаратов в зависимости от их переносимости. Отдать предпочтение монокимиотерапии. Если ЗНО не является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, или имеет место низкая чувствительность к противоопухолевой терапии, назначить симптоматическую терапию с целью коррекции гериатрических синдромов (ГС) и сопутствующих диагнозов. Последующее решение вопроса о возможности проведения противоопухолевой терапии после купирования ГС. При решении вопроса о проведении химиотерапии оценить вероятность развития нежелательных явлений 3–5 ст. и принять решение об исходной редукции доз цитостатиков (шкала CARG).Наблюдение врача онколога и, по возможности, врача-гериатра.
Третья группа (хрупкие пациенты)	Необратимые изменения. Три и более сопутствующих заболеваний, требующих коррекции. Полипрагмазия. Тяжелая недостаточность питания. Постоянная посторонняя помощь. Синдром СА и/или гериатрический синдром из категории «психический».	<ul style="list-style-type: none">Больные данной группы классифицируются как «хрупкие», астенизированные, ослабленные. Онкологический консилиум может рассмотреть назначение симптоматической терапии. Наблюдение и лечение у врача паллиативной помощи, врача-гериатра и др. профильных специалистов.

По причине различной степени выраженности у онкологических пациентов старших возрастных групп гериатрических синдромов и сопутствующих заболеваний, требующих коррекции, тактика лечения (см. рис. 1) устанавливается онкологическим консилиумом с привлечением профильных специалистов (по требованию): кардиологов, эндокринологов, неврологов, психологов, психотерапевтов, специалистов реабилитационной команды, врачей-гериатров и т. д.

3.1. Особенности проведения химиотерапии у онкологических пациентов старших возрастных групп

Хронологический возраст сам по себе не должен определять тактику лечения онкологических пациентов. При планировании химиотерапии (ХТ) пациентам старших возрастных групп следует руководствоваться следующими принципами:

- Скрининговая гериатрическая оценка помогает выявлять ГС, которые требуют специализированного вмешательства, а также прогнозировать риск возможных осложнений ХТ.
- Существуют некоторые особенности для проведения ХТ у онкологических пациентов старше 60 лет (см. таблицы 4, 5, 7; рис. 1).
- Возможна исходная редукция доз цитостатиков (см. раздел 3.1.1).
- Тщательный мониторинг токсичности для своевременной коррекции нежелательных явлений.
- Быстрое купирование нежелательных явлений, так как может развиваться острый функциональный дефицит, что может привести к неблагоприятному, в том числе к летальному, исходу.
- По показаниям сопроводительная терапия на всех этапах ХТ: нутритивная поддержка, питьевой режим, терапия сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов; а также работа мультидисциплинарной реабилитационной команды.

Таблица 4. Особенности применения у онкологических пациентов старших возрастных групп некоторых цитостатиков (согласно инструкции к препарату)

Группа	МНН	Особенности использования
Алкалоиды барвинка	Винкристин	Более восприимчивы к нейротоксическому действию.
Антагонисты пиримидина	Капецитабин	Коррекция начальной дозы при монотерапии капецитабином не требуется. Однако у пациентов старше 80 лет нежелательные явления 3–4 степени тяжести развиваются чаще, чем у более молодых. Рекомендуется тщательный мониторинг состояния.
Антагонисты пурина	Флударабин	С осторожностью у пациентов старше 75 лет.
Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат	Следует учитывать снижение почечной функции. Дозирование согласно рекомендациям для взрослых пациентов.
Антрациклиновые антибиотики	Даунорубицин	У больных пожилого возраста суммарная токсическая доза 450 мг/м ² .
	Кальция фолинат	Фолинат кальция усиливает токсическое действие фторурацила, увеличивая риск возникновения токсических эффектов, особенно у пожилых и ослабленных пациентов. При признаках токсического поражения ЖКТ (мукозит, стоматит и диарея) не следует начинать или продолжать терапию фолинатом кальция в комбинации с фторурацилом до полного разрешения.

Группа	МНН	Особенности использования
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	Какие-либо специальные инструкции по применению иринотекана у пожилых отсутствуют. Дозу препарата в каждом конкретном случае следует подбирать с осторожностью.
Комплексные соединения платины	Цисплатин	Установлено, что поражение органа слуха носит дозо-зависимый и кумулятивный характер. Этот побочный эффект более часто наблюдается у пациентов очень молодого или старческого возраста.
Производные нитрозомочевины	Кармустин Ломустин	Возраст старше 60 лет, ввиду вероятности снижения почечной фильтрации, обуславливает необходимость корректировки режима дозирования, т. к. возможен риск кумулятивной миелосупрессии.
Таксаны	Доцетаксел, паклитаксел	Нет особенности дозирования для пациентов старше 60 лет. Следует учитывать сопутствующую патологию и терапию в контексте пре- и постмедикации кортикостероидами.
Триазины	Прокарбазин	У пожилых пациентов прокарбазин следует применять с осторожностью. За пациентами данной группы следует тщательно наблюдать на предмет появления признаков неэффективности или непереносимости лечения на раннем этапе.
	Темозоломид	Следует назначать с осторожностью. У пациентов старше 70 лет риск развития нейтропении и тромбоцитопении выше.
Хлорэтиламины	Ифосфамид	Дозировка осуществляется также, как у взрослых пациентов, учитывая снижение функции почек, сердца и других органов, сопутствующие заболевания и возможную другую получаемую терапию.
	Мелфалан	Мелфалан часто используется у лиц пожилого и старческого возраста в обычном диапазоне доз. При этом следует соблюдать осторожность из-за возможного нарушения функции почек, печени, сердца и проводимой одновременно терапии сопутствующих заболеваний. Специальной информации по применению мелфалана у пациентов этой возрастной группы нет.
	Циклофосфамид	Дозируется согласно дозировке для взрослых пациентов. Редукция доз осуществляется в соответствии с почечным клиренсом.

Не имеют особенностей применения у пациентов старше 60 лет: дактиномицин, трабектидин, винбластин, винорелбин, 5-фторурацил, пеметрексед, уромитексан, доксорубицин (помнить о кумулятивной токсичности), липосомальный доксорубицин, митоксантрон, эрибулин, топотекан, этопозид, оксалиплатин, блеомицин, митомицин, наб-паклитаксел, дакарбазин, бусульфан, гемцитабин.

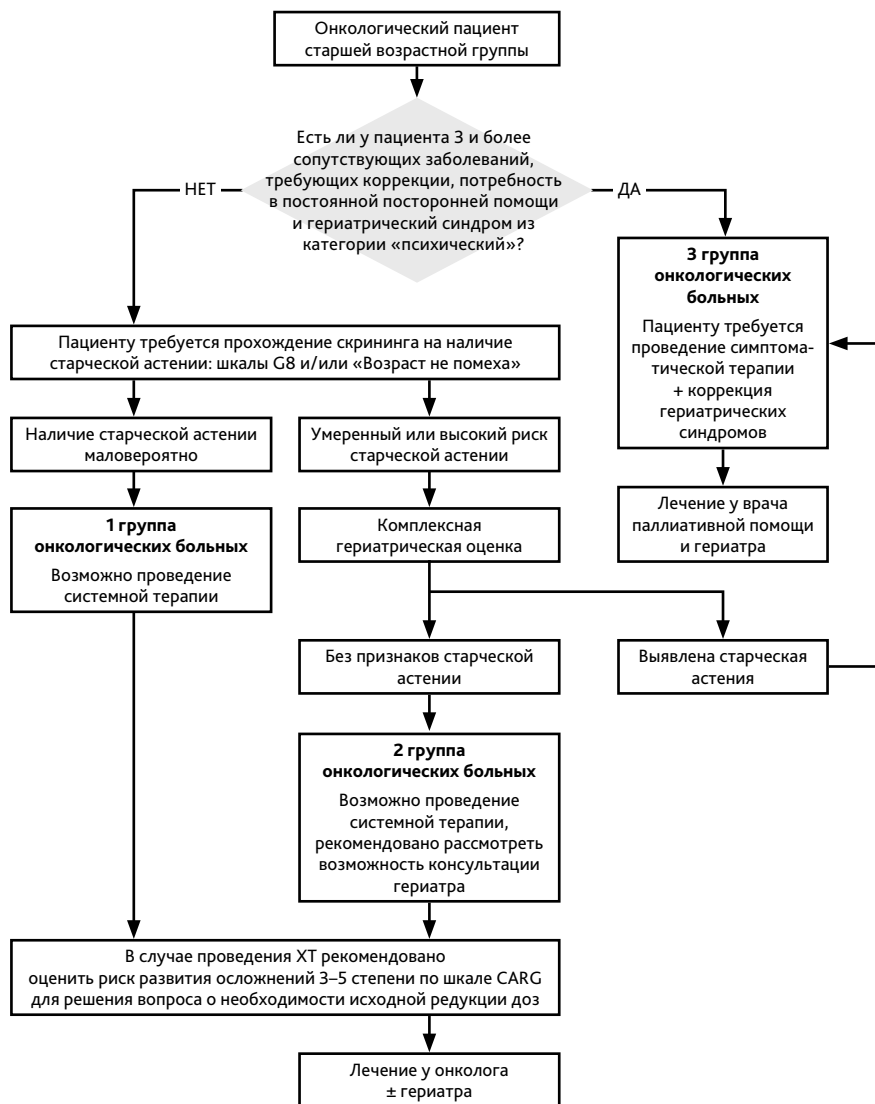


Рисунок 1. Алгоритм тактики назначения лекарственного лечения онкологических пациентов старших возрастных групп

Таблица 5. Рекомендации Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) по коррекции дозы цитостатиков и золедроновой кислоты у онкологических больных старших возрастных групп в зависимости от основной функции почек

Препараты	К Л И Р Е Н С К Р Е А Т И Н И Н А		
	90–60 мл/мин	60–30 мл/мин	30–15 мл/мин
Оксалиплатин	85–100 мг/м ² каждые 2 недели, или 130 мг/м ² каждые 3 недели внутривенно		
Флударабин	25 мг/м ²	20 мг/м ²	15 мг/м ²
Капецитабин	1250 мг/м ² каждые 12 часов	950 мг/м ² каждые 12 часов	Противопоказано
Цисплатин	50–120 мг/м ²	Не рекомендуется, при необходимости редукция до 25–60 мг/м ²	Не рекомендуется, при необходимости редукция до 25 мг/м ²
Метотрексат внутривенно	30–50 мг/м ²	24–40 мг/м ²	15–25 мг/м ²
Пеметрексед	500 мг/м ²	< 45 мл/мин или гемодиализ: противопоказано	
Этопозид	50–150 мг/м ²	37,5–112,5 мг/м ²	25–75 мг/м ²
Блеомицин	10–20 мг/м ²	7,5–15 мг/м ²	7,5–15 мг/м ²
Золедроновая кислота	4 мг	3,5 мг	3,3 мг
Карбоплатин	Расчет препарата по формуле Калверта		

3.1.1. Показания к исходной редукции доз цитостатиков

Прогнозирование риска токсичности химиотерапии у онкологических пациентов старших возрастных групп является сложной задачей из-за гетерогенного характера этой популяции. Рекомендуется оценить вероятность развития НЯ 3–5 ст. и принять решение об исходной редукции доз цитостатиков возможно с помощью шкалы CARG (табл. 6), но окончательное решение о начальной редукции доз цитостатиков у пациентов старших возрастных групп принимает онкологический консилиум.

Таблица 6. Шкала оценки вероятности развития токсичности химиотерапии 3–5 степени исследовательской группы по раку и старению (CARG)

Критерий	Вариант ответа	Балл	Вариант ответа	Балл
Возраст	Младше 72 лет	0	72 года и старше	+ 2
Локализация ЗНО	Локализации кроме ЖКТ и мочеполовой системы	0	ЖКТ или мочеполовая система	+ 2
Исходная доза ХТ	В редуцированных дозах	0	В стандартных дозах	+ 2

Критерий	Вариант ответа	Балл	Вариант ответа	Балл
Количество химиотерапевтических препаратов	1 препарат	0	Более 1	+ 2
Гемоглобин, г/л	Более 100 г/л	0	Менее 100 г/л	+ 3
Клиренс креатинина, мл/мин	Более 34 мл/мин	0	Менее 34 мл/мин	+ 3
Слух	Отличный/хороший	0	Удовлетворительный/плохой/глухота	+ 2
Количество падений за последние 6 месяцев	0	0	1 и более	+ 3
Потребность в помощи при приеме лекарств	Нет	0	Да	+ 1
Способность ходить в пределах одного квартала	Не ограничена	0	Ограничена	+ 2
Социальная активность	Не снижена или снижение не связано с заболеванием	0	Снижена в связи с заболеванием	+ 1

Интерпретация результатов:

0–5 баллов — низкая вероятность развития нежелательных явлений 3–5 степени (30%);

6–9 баллов — средняя вероятность развития нежелательных явлений 3–5 степени (52%);

10–23 балла — высокая вероятность развития нежелательных явлений 3–5 степени (83%).

3.2. Особенности проведения таргетной терапии

Данные о безопасности и эффективности таргетной терапии (ТТ) у онкологических пациентов старших возрастных групп, страдающих онкологическими заболеваниями, ограничены. Не выявлено значимого различия фармакокинетики большинства таргетных препаратов в зависимости от возраста, однако в инструкциях по их применению указано, что у пациентов старше 65 лет ТТ должна применяться с осторожностью.

Следует учитывать, что когнитивные особенности у онкологических пациентов старших возрастных групп являются одной из причин нарушения режима приема таблетированных форм таргетных препаратов, что может влиять на эффективность и токсичность в случае передозировки. Кроме того, препараты поддерживающей терапии также могут применяться ненадлежащим образом для коррекции нежелательных явлений на фоне ТТ.

В таблице 7 приведены данные об ограничении применения ТТ у онкологических пациентов старших возрастных групп при наличии у них сопутствующей патологии.

Таблица 7. Сопутствующая патология, ограничивающая использование таргетных препаратов у онкологических пациентов старших возрастных групп

Сопутствующая патология	Таргетные препараты
Сниженная функция почек	Афатиниб, бозутиниб, брентуксимаб, кризотиниб, иматиниб, леватиниб, олапариб, сорафениб, сунитиниб, талазопариб, вандетаниб.
Сниженная функция печени	Бортезомид, акситиниб, ингибиторы ALK, ингибиторы BRAF, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы EGFR, ингибиторы MEK, ингибиторы MET, бозутиниб, дазатиниб, иматиниб, пазопаниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, ларотректиниб, рамуцирумаб.
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекан.

В связи с характерной для людей старших возрастных групп потерей мышечной массы, определение уровня креатинина в сыворотке крови недостаточно для полноценной оценки почечной функции. Для более точной оценки требуется расчет клиренса креатинина по формуле CKD-EPI (рекомендации Общества по хроническим болезням почек). Может потребоваться исходное снижение дозы ТТ у пациентов со сниженной функцией почек на момент начала терапии.

При диагностируемом у онкологических пациентов старших возрастных групп нарушении функции печени, вызванном различными причинами (сопутствующие заболевания печени, гепатотоксичность некоторых лекарственных препаратов, метастатическое поражение печени), может потребоваться коррекция дозы ТТ в соответствии с инструкцией.

Онкологические пациенты старших возрастных групп находятся в группе повышенного риска тромбозмболических осложнений, особенно при назначении ингибиторов ангиогенеза совместно с цитостатиками.

3.3. Особенности проведения иммунотерапии

Феномен иммунологического старения, включающий хроническое воспаление, определяется возрастными изменениями в иммунной системе, влияющими на состав и функциональность иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, которые играют решающую роль в ответе на противоопухолевую терапию.

Несмотря на ряд имеющихся различий у молодых больных и пациентов старших возрастных групп, ряд метаанализов подтверждает, что пациенты получают сопоставимое преимущество в общей выживаемости независимо от возраста, а степень токсичности проводимой терапии значимо не увеличивается.

3.3.1. Особенности иммуноопосредованных нежелательных явлений

Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) не отличается у пациентов старших возрастных групп по сравнению с молодыми пациентами.

Коррекция иНЯ любой степени токсичности требует агрессивного подхода. При развитии иммуноопосредованной диареи необходима особая осторожность в связи с риском развития дегидратации и почечной недостаточности.

Важно учитывать, что назначение высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) может быть сопряжено с плохой переносимостью вследствие коморбидности и неудовлетворительного гериатрического статуса.

Во время лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) могут использоваться любые ГКС в эквивалентных дозах. Их применение не влияет на эффективность терапии.

Рекомендуется придерживаться принципов лечения развившегося иНЯ. При лечении всех иНЯ используется ступенчатый подход. Начальная ступень выбирается, исходя из тяжести развившегося иНЯ, переход на более высокие ступени осуществляется при неэффективности проводимой терапии. Понижение терапии на более низкую ступень не осуществляется, отмена лечения происходит постепенно и медленно при условии значительного улучшения симптомов иНЯ.

Подробнее см. раздел по иммуноопосредованным нежелательным явлениям (часть 2, стр. 271–329).

3.4. Особенности проведения эндокринотерапии

Эндокринотерапия (ЭТ) редко вызывает острые нежелательные явления, однако гормональные препараты связаны с хронической токсичностью, которая может значительно влиять на повседневную деятельность пациента и даже быть опасной для жизни. Прежде чем рекомендовать ЭТ онкологическим пациентам старших возрастных групп, следует сопоставить пользу лечения с потенциальным вредом и конкурирующими рисками заболеваемости и смертности. Следует избегать полипрагмазии. Рекомендуется каждый раз оценивать степень межлекарственных взаимодействий при назначении нового лекарственного препарата у пациентов, уже получающих какую-либо терапию (<https://www.drugs.com/>).

3.4.1. Особенности проведения эндокринотерапии при раке молочной железы

Гормонозависимый (ГР+) рак молочной железы (РМЖ) — лидирующий биологический подтип заболевания (65–80% всех опухолей), ключевым патогенетическим методом лекарственного лечения которого является ЭТ, как при ранних, так и при распространенных стадиях.

Адьювантная ЭТ при ГР+ РМЖ у пациентов старших возрастных групп назначается по тем же принципам и включает те же режимы лечения, что и у больных более молодого возраста.

При выборе режима ЭТ следует учитывать пользу и риск от ее назначения, а также профиль безопасности эндокринных агентов: увеличение риска тромбоэмболический

осложнений и возникновения рака эндометрия — при терапии тамоксифеном, увеличение кардиальной токсичности и переломов — при терапии ингибиторами ароматазы (ИА).

У пациентов старших возрастных групп предпочтение следует отдать ИА (анастрозолу, летрозолу или эксеместану) в течение 5 лет, или 7–8 лет при наличии факторов высокого риска рецидива ввиду значимого преимущества над тамоксифеном в снижении риска рецидива и смерти от РМЖ. При отсутствии ограничений к назначению тамоксифена (гиперплазии эндометрия, тромбозомболических осложнений) возможно назначение последовательного режима переключения с тамоксифена на ИА и наоборот (режим имеет сопоставимую эффективность с 5-летней терапией ИА), а также тамоксифен 5–10 лет.

В группах высокого риска рецидива (поражение ≥ 4 -х лимфатических узлов) целесообразно рассмотреть вопрос о добавлении к адъювантной ЭТ ингибиторами ароматазы CDK4/6 ингибиторов (при отсутствии абсолютных противопоказаний к его назначению). При этом, требуется более тщательный мониторинг токсичности лечения, учитывая профиль нежелательных явлений препарата.

Адъювантная эндокринотерапия ИА или тамоксифеном может проводиться параллельно с лучевой терапией (если таковая показана) или с анти-HER2 терапией (если таковая показана). Назначение CDK4/6 ингибиторов следует отложить до окончания адъювантной лучевой терапии для снижения риска развития нежелательных явлений.

Назначение «тестового» режима эндокринотерапии ИА на 2–3 нед. пациентам в менопаузе перед операцией с оценкой динамики Ki67 позволяет оценить динамику уровня Ki67 в операционном материале и при хорошем ответе и отсутствии других неблагоприятных факторов (G3, N2) отказаться от адъювантной ХТ в пользу адъювантной ЭТ.

Альтернативной неоадъювантной ХТ у пациентов старших возрастных групп с местно-распространенным ГР+ РМЖ с высокой экспрессией рецепторов эстрогенов (7–8 баллов) может быть проведение неоадъювантной ЭТ продолжительностью 4–8 мес. (или до достижения максимального ответа). Проведение НАЭТ при первично-операбельном РМЖ нецелесообразно, при отсутствии абсолютных противопоказаний рекомендовано хирургическое лечение на 1 этапе, с последующей адъювантной ЭТ.

У ослабленных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией и с ожидаемой короткой продолжительностью жизни (менее 5 лет) при наличии высокой экспрессии гормональных рецепторов опухоли (7–8 баллов по шкале Allred) может быть рекомендована первичная ЭТ ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол или эксеместан) без хирургического лечения.

Назначение остеомодифицирующих агентов целесообразно при умеренном и высоком риске рецидива у пациентов старших возрастных групп с ранним ГР+ РМЖ ввиду положительного влияния на состояние костной ткани и увеличения выживаемости пациентов.

Проведение последовательных линий ЭТ до достижения статуса гормонорезистентности является предпочтительным при ГР+ мРМЖ у пациентов старших возрастных групп.

Режимы лечения соответствуют лечению более молодой популяции (см. раздел по раку молочной железы (часть 1.2, стр. 35–83)), при этом следует проводить более интен-

сивный мониторинг токсичности лечения и, при необходимости, модифицировать дозы препаратов (путем редукции дозы на 1–2 ступени).

При проведении комбинированной эндокринотерапии с CDK4/6 ингибиторами следует проводить тщательный мониторинг токсичности лечения и изначально провести редукцию дозы препарата: рибоциклиба до 400 мг, далее по показаниям до 200 мг, палбоциклиба — до 100 мг и 75 мг, абемациклиба — до 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема).

Пациентам старших возрастных групп с ГР+ HER2-положительным РМЖ, не нуждающимся в немедленном начале ХТ, может быть назначена ЭТ ингибиторами ароматазы, тамоксифеном или фулвестрантом в сочетании с анти-HER2-терапией.

Проведение терапии остеомодифицирующими агентами проводится под контролем креатинина крови на фоне приема препаратов кальция и витамина D3 (см. табл. 5 и раздел по патологии костной ткани (часть 2, стр. 50–63)).

3.4.2. Рак предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) — опухоль, преимущественно развивающаяся у мужчин пожилого и старческого возраста. На долю пациентов в возрасте ≥ 75 лет приходится $\approx 20\%$ впервые диагностированных случаев заболевания. У пациентов старших возрастных групп чаще отмечается снижение работоспособности и нутритивного статуса, выше частота сопутствующих заболеваний и полипрагмазии, а также индивидуальных изменений фармакокинетики и фармакодинамики ряда лекарственных препаратов.

Основой системного противоопухолевого лечения РПЖ является хирургическая или медикаментозная андроген-депривационная терапия (АДТ). Для медикаментозной АДТ применяются агонисты и антагонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона. Для усиления блокады стимулирующего опухоль андрогенного сигнала в сочетании с АДТ при распространенных формах РПЖ используются ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС), к которым относятся блокатор стероидогенеза абиратерона ацетат (в комбинации с преднизолоном) и ингибиторы андрогенных рецепторов первого (бикалутамид, флутамид) и второго (апалутамид, даролутамид, энзалутамид) поколений.

Решение о сроках инициации (немедленная или отсроченная до появления клинических симптомов), режиме (постоянная или интермиттирующая) и схеме (АДТ или АДТ с препаратом комбинации) противоопухолевой терапии у больных РПЖ старших возрастных групп должно приниматься индивидуально, на основании гериатрической оценки, ожидаемой естественной продолжительности жизни, прогноза течения основного заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, на течение которых может повлиять гормонотерапия, а также комплаентности и индивидуальных предпочтений информированного пациента.

При первичном неметастатическом РПЖ интермиттирующая АДТ не снижает общую выживаемость по сравнению с постоянным режимом терапии и ассоциирована с уменьшением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому должна рассма-

триваться как режим выбора у больных пациентов старших возрастных групп, адекватно ответивших на индукционную АДТ, проводившуюся в течение 6 месяцев.

Неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ группы высокого риска — показание к АДТ в комбинации с антиандрогенами 2 поколения, при этом, у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни, не превышающей 3 года, особенно, относящихся к когорте с малой метастатической нагрузкой (< 4 метастазов в костях осевого скелета и отсутствие висцеральных метастазов) необходимо рассмотреть возможность назначения только АДТ.

Кастрационная резистентность резко ухудшает прогноз жизни, поэтому пациенты старческого возраста с рефрактерными формами заболевания должны рассматриваться как кандидаты для комбинированной терапии. Учитывая более благоприятный профиль безопасности ИАС по сравнению с таксанами, у пациентов старших возрастных групп в первой линии терапии кастрационно-резистентного РПЖ предпочтение должно отдаваться комбинациям АДТ с гормональными препаратами — абиратерона ацетатом с преднизолоном или энзалутамиду. При выборе между блокатором стероидогенеза и ингибитором андрогенных рецепторов необходимо принимать во внимание риск пересечения профиля сопутствующих заболеваний и спектра ожидаемых нежелательных явлений (задержку жидкости, гиперкалиемию и повышение трансаминаз для абиратерона ацетата, риск поражения слизистой желудка для преднизолона и риск неврологических осложнений для энзалутамида) (см. раздел по раку предстательной железы (часть 1.2, стр. 251–286)).

АДТ ассоциирована с повышением риска остеопении и переломов, метаболического синдрома (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности), когнитивных нарушений, тромбозомических осложнений и смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что требует консультации профильных специалистов и проведения превентивных мер. Пациентам старших возрастных групп, начинающим и продолжающим длительную АДТ, показан скрининг минеральной плотности костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Остеомодифицирующие агенты, такие как деносумаб и бисфосфонаты, при метастатическом гормоночувствительном РПЖ следует назначать только мужчинам с высоким риском остеопоротических переломов, при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ — всем больным. Следует рассмотреть возможность введения в схему лечения пациентов, получающих АДТ, препаратов кальция и витамина D3 (при снижении почечной функции предпочтительно — D3).

Пациенты с малой ожидаемой продолжительностью жизни могут не успеть получить преимуществ интенсивной терапии, но реализовать проявления токсичности. Больные бессимптомным первичным неметастатическим РПЖ с малой ожидаемой продолжительностью жизни могут рассматриваться как кандидаты для выжидательной тактики (отсроченная АДТ при появлении симптомов РПЖ), которая, по данным рандомизиро-

ванного исследования III фазы, не уступает радикальному хирургическому и лучевому лечению при наблюдении в течение 15 лет).

Любые решения в отношении тактики гормонотерапии у больных РПЖ старших возрастных групп требуют взвешенного индивидуального рассмотрения потенциальных преимуществ и рисков, основанных не на хронологическом возрасте, а на соматическом и когнитивном статусе. Персонализированный подход, тщательное наблюдение, профилактика и своевременная коррекция нежелательных явлений способны обеспечить сохранение всех преимуществ лечения с минимизацией риска чрезмерной токсичности.