

Литература

1. Mortality Database 1994–1997, WHO, 1999.
2. Давыдов М.Н., Аксель Е.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М., 2002.
3. B. Nordlinger: treatment of patients with rectal cancer and synchronous respectable liver metastases. 171; 2006.
4. Temple et al. JCO 2004; Tebbut et al. Gut 2003.
5. P. Rouger, How to treat the patient with livermetastases synchronous to colon and rectal cancer; 174-174;2006.
6. Solbiati L., Lerace T., Goldberg S.N., et.al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases // Radiol. 1997, 202:205–210.
7. Rossi S., Di Stasi M., Buscarini E., et.al. Percutaneous RT interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer // Am.j.Roentgenol. 1997, 122:759–768.
8. Гарин А.М. Антиметаболиты. М., 1998.
9. Delap R.J. Antimetabolic agents .In Current cancer Therapeutics.

Eds.Kirkwood J.M., et.al 1996; pp. 50–65.

10. Maughan et al.: on behalf of the Medical Research Council Colorectal Cancer Group. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicenter random-ized trial // Lancet. 2003; 361:457–4.
11. Tournigand C et al. OPTIMOX1: A randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer. A GERCOR study // J Clin. Oncol. 2004; 2006;24:394–400.
12. B Lal R, Dickson J, Cunningham D, et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer // JCO 2004; 22:3023–31.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // New England journal of medicine. 2004; 350: 2335–42.
14. Kabbinnavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil and leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer // JCO. 2005; 23: 3706–12.

Возможности химиотерапии пожилых больных

Н.С. Бесова

По данным мировой статистики, одной из стойких демографических тенденций является увеличение средней продолжительности жизни населения планеты и рост удельного веса лиц пожилого (65 лет и старше) возраста.

Наблюдаемые демографические сдвиги заставляют уделять особое внимание разработке адекватных методов лечения заболеваний, характерных для данной возрастной группы, в число которых входят и онкологические. Как известно, значительную часть больных раком составляют лица пожилого возраста (65 лет и старше). Проведение химиотерапии пациентам данной возрастной группы сопряжено с повышенным риском развития осложнений, что является следствием физиологических изменений в организме, присущих пожилому возрасту. По определению Balducci и Extermann [1] старение – это прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам, в т. ч. и к химиотерапии. Клинические проявления процесса старения, как правило, наблюдаются после 70 лет.

Однако возрастные изменения индивидуальны. Изучение больных пожилого возраста показывает, что они являются неоднородной группой и значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Это обстоятельство свидетельствует о том, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента. Ключевыми вопросами при выборе лечебной тактики являются следующие:

- каково влияние онкологического заболевания на продолжительность и качество жизни пожилого больного;
- способен ли пациент перенести химиотерапию;
- каково соотношение пользы и вреда от противоопухолевой терапии у конкретного индивидуума?

К сожалению, в настоящее время не существуют единых стандартизованных критериев отбора пожилых онкологических больных для химиотерапии. Шкалы, традиционно используемые в гериатрии, не адаптированы для онкологических заболеваний, а шкалы оценки функционального состояния больного, применяемые в онкологии, не учитывают возрастные изменения. Отсутствие четких критериев отбора при назначении химиотерапии пожилым больным заставляет врачей в большей степени ориентироваться на собственный опыт и немногочисленные данные международных исследований.

Попыткой решить эту проблему является иницированная Balducci и Extermann [1] Гериатрическая онкологическая программа, предлагающая использовать многофакторную гериатрическую шкалу оценки CGA (comprehensive geriatric assessment) для решения вопроса о назначении химиотерапии онкологическому больному пожилого возраста. Шкала скрининга включает следующие параметры:

- стадию и прогноз онкологического заболевания;
- функциональное состояние больного: оценку функционального статуса по шкале ВОЗ или Карнофского, а также по мультипараметрическим шкалам ADL (Activities Daily Living, Katz) и IDAL (Instrumental Activities of Daily Living, Lawton);
- оценку количества и тяжести сопутствующих заболеваний;
- когнитивный статус (оценка миниментального статуса по Folstein);
- эмоциональное состояние (гериатрическая шкала депрессий);
- социальный статус (помощь родственников и друзей, возможность организации наблюдения в целях своевременного выявления побочных эффектов химиотерапии, обеспечение постоянного контакта с врачом, возможность транспортировки больного в экстренных случаях);
- препараты сопутствующей терапии, их количество, показания к назначению, возможное взаимодействие с цитостатиками;
- питание больного (диета, соответствие веса и роста, динамика веса, уровень альбумина в сыворотке крови);
- наличие гериатрических синдромов (делириозный, депрессия, деменция, остеопороз, падения, недержание, неряшливость, когнитивные расстройства).

Шкала ADL позволяет оценить возможность пациента самостоятельно, без посторонней помощи обслуживать себя: принимать ванну, соблю-

дать личную гигиену, одеваться, ложиться в кровать и вставать, перемещаться (выходить из дома, подниматься по лестнице), принимать пищу.

Шкала IDAL оценивает уровень бытовой активности: способность самостоятельно или с небольшой посторонней помощью пользоваться общественным или личным транспортом, делать покупки, готовить пищу, наводить порядок в доме, выполнять мелкую домашнюю работу, пользоваться телефоном, принимать лекарства, вести финансовые расчеты. Неспособность пациента самостоятельно пользоваться телефоном, делать покупки, расплачиваться по счетам может явиться предвестником развивающейся деменции и свидетельствовать о снижении толерантности к химиотерапии.

Использование этих шкал позволяет получить более полное представление не только о функциональном состоянии пациента, но и о возможной продолжительности жизни. Показана корреляция между функциональной зависимостью больного от посторонней помощи и продолжительностью жизни. Так, средняя продолжительность жизни больных, нуждающихся в постоянной посторонней помощи хотя бы по одному из пунктов шкалы ADL, не превышала трех лет [2, 3].

По данным Siu [4], двухлетняя смертность в группе больных 70 лет и старше составила 8 % – для лиц, полностью обслуживающих себя, 17 % – для лиц, нуждающихся в посторонней помощи по двум и более параметрам шкал ADL или IDAL, и 40 % – для лиц, нуждающихся в полном постороннем уходе.

Сопутствующие заболевания, так же как и функциональный статус, являются независимым неблагоприятным прогностическим фактором, отрицательно влияющим на общее состояние и продолжительность жизни пожилых больных. Кроме того, сопутствующие заболевания снижают толерантность к химиотерапии. Наиболее значимыми являются: коронарная болезнь сердца, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сосудистые осложнения сахарного диабета, артриты, анемии [5].

Оценка когнитивного и эмоционального статуса больного необходима для выявления нарушений памяти и скрытой депрессии, затрудняющих планомерное проведение лечения, своевременное выявление и коррекцию побочных эффектов. Нарушения памяти можно выявить уже при опросе пациента: попросить назвать дату и место рождения, возраст, сегодняшнее число и год, возраст детей, их профессию; перечислить больному три предмета и попросить сразу и спустя 15–20 минут повторить их названия. Для оценки эмоционального статуса необходимо выяснить настроение пациента, часто ли он испытывает чувство тревоги, уныния, безысходности. При положительном ответе необходимо более тщательное обследование у психоневролога и последующее лечение депрессии и тревоги.

Значение социальной поддержки пожилого пациента трудно переоценить. Именно она зачастую является залогом безопасности лечения.

Оценка нутритивного статуса пациента направлена на выявление нарушения питания и его коррекцию. Сниженный нутритивный статус связан с повышением риска развития осложнений химиотерапии.

Гериатрические синдромы, как правило, свидетельствуют об истощении функциональных резервов организма и являются противопоказанием для химиотерапии.

В соответствии с полученными результатами Balducci и Extrmann [1, 6] предлагают подразделять больных на три группы. На соответствии па-

циента критериям той или иной группы базируется выбор лечебной тактики:

1) пожилые больные, ведущие активный образ жизни, самостоятельно обслуживающие себя, имеющие адекватный интеллектуальный уровень, без тяжелых сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов и полипрагмазии.

Лечебная тактика: пациентам данной категории возможно назначение стандартных режимов химиотерапии;

2) пожилые больные, частично нуждающиеся в посторонней помощи и страдающие двумя и более сопутствующими заболеваниями.

Лечебная тактика: если злокачественная опухоль не сокращает продолжительность жизни больного или имеет место низкая толерантность к лекарственной терапии, может быть назначена симптоматическая терапия. В тех случаях, когда злокачественная опухоль является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, пациентам данной группы может быть назначена химиотерапия с исходной редукцией доз вводимых препаратов и последующей их коррекцией в зависимости от переносимости, часто используется монотерапия;

3) больные в возрасте 85 лет и старше, пациенты, нуждающиеся в постоянной посторонней помощи хотя бы по одному из пунктов шкалы ADL, пожилые, ослабленные тремя и более сопутствующими заболеваниями, или имеющие хотя бы один гериатрический синдром.

Лечебная тактика: больные данной группы классифицируются как ослабленные, им показана только симптоматическая терапия.

Таким образом, авторы предлагают методику комплексной оценки функционального состояния пожилых онкологических больных, которая позволяет более точно оценить индивидуальные функциональные резервы организма, предполагаемую продолжительность жизни, толерантность к химиотерапии. Полученные результаты являются основой алгоритма лечения.

Существуют объективные предпосылки, связанные с возрастными физиологическими процессами, повышающими риск развития побочных эффектов химиотерапии у пожилых больных [7].

Объем распределения зависит от содержания жировой ткани и жидкости в организме, уровня сыровороточного альбумина и количества эритроцитов. С возрастом происходит увеличение процентного содержания жировой ткани (с 15 до 30 % от веса тела), уменьшение объема общей и внутриклеточной жидкости. Наблюдается также снижение уровня альбумина и гемоглобина. В этих условиях возможно увеличение токсичности цитостатиков, связывающихся с белками или эритроцитами. К ним относятся таксаны, эпиподофилотоксины, камптотедин, антрациклины и антрацендионы. Анемия может явиться причиной снижения эффективности препаратов, транспорт которых осуществляется эритроцитами (антрациклины, камптотедин). Кроме того, анемия может привести к декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний, столь часто встречающихся у пожилых больных, и снижению толерантности к химиотерапии. Известно, что анемия способствует развитию резистентности злокачественной опухоли к лекарственной и лучевой терапии и повышению агрессивности опухоли.

Учитывая негативное влияние анемии на функциональный статус, эффективность и переносимость химиотерапии, коррекция уровня гемоглобина у пациентов преклонного возраста является обязательной. Показано, что оптимальным для пожилых является уровень гемоглобина 12 г/дл и выше.

Таблица 1. Коррекция доз противоопухолевых препаратов в зависимости от клиренса креатинина пожилого больного			
Название препарата	Клиренс креатинина		
	60–46 мл/мин	45–31 мл/мин	30 мл/мин и меньше
	Доза препарата		
Блеомицин	0,7	0,6	Не рекомендуется вводить
Кармустин	0,8	0,75	Не рекомендуется вводить
Цисплатин	0,75	0,5	Не рекомендуется вводить
Цитарабин	0,6	0,5	Не рекомендуется вводить
Дакарбазин	0,8	0,75	0,7
Ифосфамид	0,8	0,75	0,7
Мелфалан	0,85	0,75	0,7
Метотрексат	0,65	0,5	Не рекомендуется вводить
Этопозид	0,85	0,8	0,75

Как известно, возраст влияет на печеночный метаболизм лекарственных препаратов. Метаболическая функция печени зависит от массы органа, печеночного кровотока, скорости экскреции лекарственных препаратов гепатоцитами, внутриклеточной концентрации и активности ферментов. Метаболизм лекарственных препаратов в печени включает в себя две основные фазы реакций: окислительные реакции с участием системы цитохрома Р-450 (I фаза) и реакции конъюгации (II фаза), которые дают возможность водорастворимым компонентам экскретироваться с желчью и мочой. На активность этих реакций влияют как возраст, так и различные лекарственные препараты. С возрастом происходит уменьшение размеров печени, уменьшение печеночного кровотока, снижение белково-синтетической функции и активности ферментных систем цитохрома Р-450. Изменения в реакциях I фазы могут повлиять на активность и токсичность препаратов, метаболизирующихся посредством данного механизма (циклофосфан, ифосфамид, идарубицин). Полипрагматизация, характерная для пациентов пожилого возраста, может явиться причиной изменения активности цитохрома Р-450.

Нарушения функции печени при нормальной функции почек не требуют коррекции доз эпиподofilотоксинов и большинства алкилирующих агентов. Дозы винбластина, доксорубина и митоксантрона должны быть снижены на 50 % при повышении уровня билирубина более 1,5 мг/дл и на 75 %, если уровень билирубина превышает 3,0 мг/дл. Введение паклитаксела при нарушении функции печени нежелательно, поскольку сопровождается значительным увеличением АУС (площадь под фармакокинетической кривой) и соответствующим ростом токсичности, главным образом нейтропении. Если применение препарата необходимо, его разовая доза должна быть значительно снижена при повышении уровня АСТ или билирубина. В настоящее время у пожилых больных раком легкого и раком молочной железы изучаются режимы еженедельного введения паклитаксела, которые обладают меньшей токсичностью, особенно гематологической, без снижения эффективности [8, 9]. Согласно существующим рекомендациям, при лечении доцетакселом одновременное повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы требует 25 % редукции дозы даже при нормальном уровне билирубина. По результатам предварительных исследований еженедельное введение доцетаксела пациентам пожилого возраста приводит к существенному снижению миелотоксичности препарата без снижения его эффективности [10, 11].

Согласно данным большинства исследований, возраст не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и токсичность иринотекана [12, 13]. Тем не менее, в первых клинических исследованиях этого препарата пожилой возраст выделя-

Таблица 2. Коррекция доз топотекана в зависимости от клиренса креатинина		
Клиренс креатинина, мл/мин	Доза топотекана, мг/м² в день	
	Первичные больные	Получавшие химиотерапию
Более 60	1,5	1,5
40–59	1,5	1,0
20–39	0,75	0,5
Менее 20	Вводить не рекомендуется	

ли как потенциальный фактор увеличения токсичности. На этом основании была рекомендована редукция стартовой дозы кампто с 350 до 300 мг/мВ в режиме инфузионного введения один раз в три недели у больных старше 70 лет [14].

Результаты дальнейших исследований не поддерживают эту рекомендацию. Согласно данным Freyer, пожилой возраст не влияет на частоту побочных эффектов III–IV степени (нейтропения, диарея) при лечении кампто [15].

Chau [16] представил результаты сравнительного анализа эффективности и переносимости кампто в дозе 350 мг/мВ каждые три недели у пожилых. В исследование было включено 72 больных в возрасте 70 лет и старше и 267 пациентов моложе 70 лет. Все больные ранее получали химиотерапию фторпиримидинами. Оценивалась токсичность III–IV степени, которая включала диарею, нейтропению (в т. ч. фебрильную), инфекционные осложнения, лихорадку, тошноту и рвоту. Согласно полученным данным, частота побочных эффектов и результаты лечения в обеих группах были одинаковыми. Токсичность III–IV степени отмечена у 45,8 % пожилых больных и у 37,8 % пациентов моложе 70 лет (p = 0,218); объективный эффект составил соответственно 11,1 и 9 %, медиана выживаемости – 9,4 и 9 месяцев.

Одним из наиболее стойких функциональных изменений, присущих пожилому возрасту, является снижение скорости клубочковой фильтрации. Рутинное определение уровня сывороточного креатинина не дает адекватной оценки функции почек: возрастная потеря мышечной массы приводит к уменьшению продукции креатинина и ложной нормализации его уровня. Более точно функцию почек отражает клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Коккрофта [17]. Снижение гломерулярной фильтрации приводит к увеличению токсичности химиопрепаратов, основным путем выведения которых являются почки (блеомицин, метотрексат, цисплатин), а также противоопухолевых агентов, метаболиты которых выводятся с мочой. В связи с этим до начала любой химиотерапии у пожилых пациентов необходимо определять клиренс креатинина и проводить соответствующую коррекцию доз вводимых цитостатиков (табл. 1) [7].

Доза карбоплатина рассчитывается по формуле Калверта.

Коррекция дозы оксалиплатина при клиренсе креатинина выше 30 мл/мин не требуется.

Возрастное снижение клиренса креатинина приводит к повышению токсичности стандартного режима введения топотекана (по 1,5 мг/мВ внутривенно ежедневно в течение 5 дней каждые 3 недели) у пожилых больных. В связи с этим необходима коррекция ежедневной дозы препарата как у первичных больных, так и у пациентов, ранее получавших химиотерапию (см. табл. 2).

Таблица 3. Коррекция суточной дозы капецитабина в зависимости от клиренса креатинина.	
Клиренс креатинина, мл/мин	Суточная доза капецитабина, %
Более 50	100
30–50	75
Менее 30	Вводить не рекомендуется

Нарушение почечной функции приводит к повышению токсичности капецитабина [18, 19]. Рекомендации по модификации суточной дозы препарата в зависимости от клиренса креатинина приведены в табл. 3.

Изучение активности капецитабина у пожилых (65–80 лет) больных раком молочной железы в первой линии лечения показало, что снижение разовой дозы до 1000 мг/мВ дважды в сутки не уступает по частоте объективных эффектов стандартной дозе (1250 мг/мВ 2 раза в сутки): соответственно 37 и 43 %. При этом снижается частота токсичности III–IV степени, в частности частота тяжелой диареи уменьшается с 13 до 2 % [20].

Таким образом, для лечения пожилых больных рекомендована стартовая доза капецитабина 1000 мг/мВ 2 раза в сутки.

При возрастном снижении резервов костного мозга у пожилых может развиваться непредсказуемая миелотоксичность. Это касается даже режимов с относительно низкой гематологической токсичностью. Так, при проведении адъювантной химиотерапии в режиме CMF 299 больным раком молочной железы частота гематологической токсичности III степени у пациенток в возрасте 65 лет и старше составила 9,2 %, у больных моложе 65 лет – 4,5 % ($p = 0,0002$). Пожилым чаще производилась редукция доз и отсрочка очередного курса лечения. В результате 51,9 % больных в возрасте 65 лет и старше получили курсовые дозы менее 85 % от запланированных, в группе пациенток моложе 65 лет – только 35,4 % [$p = 0,00008$]. Следует отметить, что негематологическая токсичность III степени (стоматит) также достоверно чаще отмечалась у женщин пожилого возраста (17,1 и 7,2 %, $p = 0,004$) [21]. В небольшом исследовании Dees [22] 33 пациентки в возрасте 33–64 лет и 11 старше 65 лет получали адъювантную химиотерапию в стандартном режиме AC (доксорубицин 60 мг/мВ + циклофосфан 600 мг/мВ каждые 3 недели, 4 курса). Нейтропения IV степени наблюдалась у 100 % пациенток старшей возрастной группы во время первого и четвертого циклов лечения по сравнению с 66 % у больных моложе 65 лет ($p = 0,02$). Глубина миелодепрессии у пожилых нарастала от курса к курсу, свидетельствуя о кумулятивной миелотоксичности.

В работе Folprecht [23] на основании сводных данных четырех исследований проведен анализ эффективности и токсичности комбинации 5-фторуацила с лейковорином ± иринотекан у больных колоректальным раком в зависимости от возраста. Группа пожилых больных (70 лет и старше) включала 303 человек, группа пациентов моложе 70 лет – 1181. Объективный эффект лечения составил 39,5 % у пожилых и 33,1 % у пациентов моложе 70 лет ($p = 0,055$), время до прогрессирования – 6,7 и 5,7 месяца ($p = 0,12$), выживаемость – 15,9 и 15,4 месяца ($p = 0,9$) соответственно. Авторы отмечают, что у пожилых достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалась нейтропения (40,4 % против 33,6 %) и стоматиты (10,0 % против 4,6 %) III–IV степени.

Sargent [24] представил аналогичные данные в отношении режима FOLFOX4 (оксалиплатин + инфузия 5-ФУ/Лв). Из 3752 больных колоректальным раком, включенных в исследование, 614 находились в возрасте 70 лет и старше. Ретроспективный анализ показал, что эффективность (объективный эффект, время до прогрессирования, выживаемость) режима и интенсивность доз препаратов у больных старше и моложе 70 лет не имели достоверных различий. Из побочных эффектов III–IV степени у лиц пожилого возраста достоверно чаще ($p = 0,04$) наблюдалась нейтропения (49 % против 43 %) и тромбоцитопения (5 % против 2 %).

Однако химиотерапия оксалиплатином в комбинации с капецитабином (режим Xelox) не сопровождается повышением токсичности у пожилых [25]. Причиной является низкая гематологическая токсичность данного режима: нейтропения III–IV степени развивается только у 8 % больных, при использовании режима FOLFOX4 – у 41 % [26].

Результаты ретроспективного анализа нескольких крупных исследований по изучению различных режимов химиотерапии немелкоклеточного рака легкого также свидетельствуют о том, что гематологическая токсичность чаще наблюдается у лиц 70 лет и старше [27–31]. Режимы исследования являлись: цисплатин + этопозид, цисплатин + паклитаксел, цисплатин + доцетаксел, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + винорельбин, карбоплатин + паклитаксел, карбоплатин + доцетаксел. Все авторы отмечают равную эффективность химиотерапии у больных пожилого и более молодого возраста.

Опыт лечения пожилых больных неходжкинскими лимфомами по схеме СНОР показал, что риск развития жизнеугрожающей нейтропии у больных старше 70 лет, по данным всех исследований, составляет более 40 %, риск инфекционных осложнений – 21–47 %, летальность – 5–30 %. Применение колониестимулирующих факторов снижает риск развития нейтропии и инфекционных осложнений на 32–83 %. В связи с этим NCCN и ASCO рекомендуют первичную профилактику КСФ у всех больных старше 70 лет, получающих химиотерапию в режимах, интенсивность которых подобна СНОР [32].

При тромбоцитопении вместо карбоплатина может быть использован цисплатин при отсутствии противопоказаний к гидратации.

В литературных источниках имеются указания на то, что редукция дозы цисплатина не снижает эффективности лечения у пожилых больных. Так, при немелкоклеточном раке легкого изучение цисплатина в диапазоне доз 60–90 мг/мВ в комбинации с навельбином у пациентов старше 70 лет показало, что доза цисплатина не влияла на непосредственный эффект [33]. Представленный Chiara [34] анализ результатов химиотерапии цисплатином (в разовой дозе преимущественно 50 мг/м²) в комбинации с циклофосфаном или с циклофосфаном и антрациклинами не выявил существенных отличий в эффективности и токсичности этих режимов у больных раком яичников старше и моложе 65 лет.

Атрофические и дистрофические процессы, приводящие к кардиосклерозу и фиброзу миокарда, негативно сказываются на функциональных и компенсаторных возможностях миокарда. В этих условиях возможно повышение кардиотоксичности антрациклинов. Однако при отсутствии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний риск развития кардиотоксичности повышается после достижения определенной кумулятивной дозы препаратов. В работе Ibrahim [35] проведено сравнительное изучение риска развития кардиотоксичности доксорубицина у пациенток с диссеминированным раком молочной железы старше и моложе 65 лет. Статистически значимых различий не выявлено. За время наблюдения (201,5 месяца) застойная сердечная недостаточность развилась у 6 % больных моложе 65 лет и у 9 % – 65 лет и старше при средней кумулятивной дозе доксорубицина соответственно 420 и 410 мг/мВ. При кумулятивной дозе доксорубицина менее 400 мг/мВ сердечная недостаточность отмечена у 3 % пациенток пожилого возраста. Таким образом, для пожилых кумулятивная доза доксорубицина не должна превышать 400 мг/мВ.

В целях профилактики кардиотоксичности может быть рекомендован кардиоксан. Однако препарат не исследовался у пожилых больных, имеются литературные данные о том, что он может способствовать повышению гематологической токсичности и снижению противоопухолевой активности доксорубина [36].

Возрастные изменения центральной и периферической нервной системы повышают риск развития как периферической, так и центральной нейротоксичности противоопухолевых препаратов (винкалкалоидов, эпиподофилотоксинов, таксанов, производных платины). Авторы исследования TAX 326 [31] отметили, что химиотерапия цисплатином в комбинации с доцетакселом или винорельбином сопровождается увеличением частоты периферических нейропатий III–IV степени у лиц старше 64 лет. По данным Langer и соавт., на фоне химиотерапии цисплатином в комбинации с этопозидом или пакситакселом проявления центральной нейротоксичности чаще встречались у больных 70 лет и старше, чем у пациентов моложе 70 лет [27].

Таким образом, процесс старения характеризуется снижением толерантности организма к цитостатикам. Однако хронологический возраст как таковой не является противопоказанием к химиотерапии. Адекватная оценка общего состояния способствует выработке оптимальной лечебной тактики с учетом индивидуальных особенностей гериатрического больного. Выбор оптимальных лечебных режимов, адаптация доз вводимых препаратов в соответствии с физиологическими особенностями организма, использование всего арсенала средств сопроводительной терапии является залогом эффективности и безопасности химиотерапии онкологических больных пожилого возраста.

Литература

- Balducci L, Extrmann M. Management of cancer in older person: practical approach // *Onc.* 2000; 5(3):224–237.
- Inoyue SK, Peduzzi PN, Robison JT et al. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients // *JAMA* 1998;279:1187–1193.
- Reuben DB, Rubenstein LV, Hirsch SH et al. Value of functional status as predictor of mortality // *Am J Med* 1992;93:663–669.
- Siu AL, Moshita L, Blaustein J. Comprehensive geriatric assessment in a day hospital // *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1094–1099.
- Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer // *Ann Intern Med* 1994;120:104–110.
- Balducci L. The geriatric patient: equal benefit from equal treatment // *Cancer Control.* 2001; 8(2s):1–25.
- Wildiers H, Highley MS, Ernst A et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population // *Clin. Pharmacokin* 2003;42(14):1213–1242.
- Fidias P, Supko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer // *Clin Cancer Res* 2001;7:3942–3949.
- Akerly W, Sikov WM, Cummings F, et al. Weekly High-dose paclitaxel in metastatic breast cancer: a preliminary report // *Semin Oncol* 1997;24:S17–87.
- Hainsworth JD, Vokes EE. Docetaxel (Taxotere) in combination with radiation therapy and the potential of weekly administration in elderly and/or poor performance status patients with advanced non-small lung cancer // *Semin Oncol* 2001;28:22–27.
- Hainsworth JD, Burris III HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small lung carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial // *Cancer* 2000;89:328–333.
- Pazdur R, Zinner R, Rothenberg M et al. Age as a risk factor in irinotecan (CPT-11) treatment of 5-FU-refractory colorectal cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; V16:A921.
- Schaaf LJ, Ichihpurani N, Elfring GL et al. Influence of age on the pharmacokinetics of irinotecan (CPT-11) and its metabolites, SN-38 and SN-38 glucuronide (SN-38G), in patients with previously treated colorectal cancer // *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; V16:A708.
- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer // *Lancet* 1998; 352: 1413–1418.
- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer // *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
- Freyer G, Rougier P, Bugat R, et al. Prognostic factors for tumour response, progression-free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second-line chemotherapy after 5FU failure. CPT-11 F205, F220, F221 and V222 study groups // *Br J cancer* 2000;83:431–437.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidilate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy // *Br J Cancer*, 2004; 91:1453–1458.
- Aapro MS. Using Cytotoxic Chemotherapy Agents in the Elderly. ASCO, Educational Book, 1999:341–345.
- Poole C, Gardiner J, Twelves C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients // *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:4097–4106.
- O'Shaughnessy JA. Potencial of capecitabine as first-line therapy for metastatic breast cancer capecitabine: dosing recommendation in patients with diminished renal function // *Ann Oncol* 2002;13:983.
- Propocio G, Bajetta E, Gattioni L, et al. Elderly patients with advanced breast cancer: safety and efficacy of capecitabine // *Eur J Cancer* 2003;1(suppl 5):S138,A451.
- Civellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens et benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII // *J clin Oncol* 2000;18:521–529.
- Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer // *Cancer Invest.* 2000;18:521–529.
- Folprecht G., Rougier P., Saltz L., et al. Irinotecan in first line therapy of elderly and non-elderly patients with metastatic colorectal cancer: Meta-analysis of four trials investigating 5-FU and irinotecan // *JCO*, 2006,V24, abstr.3578.
- Sargent DJ, Goldberg RM, Bleiberg H, et al. A pooled safety and efficacy analysis of the FOLFOX4 regimen (bi-monthly oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin) in the elderly compared to younger patients with colorectal cancer // *JCO*, 2006,V24, abstr.3517.
- Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, et al. Capecitabine/oxaliplatin a safe and active first line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study // *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Jul;5(2):101–107.
- Shmoll HJ, Tabernero J, Nowacki M, et al. Final safety findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer // *JCO ASCO* 2006.24 (18S):abstr 3569.
- Langer CJ, Manola J, Bernardo P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial // *J Natl Cancer Inst* 2002;94:173–181.
- Langer CJ, Vangel M, Schiller J, et al. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: fit elderly patients (70–80 years) with NSCLC do as well as younger patients (< 70 years) // *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22 (abstr 2569).
- Lilenbaum R, Herdon J, List M, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730) // *JCO.* 2005;23:190–196.
- Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine in treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: The Swedish Lung Cancer Study Group // *JCO.* 2005;23:8380–8388.
- Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of Docetaxel plus platinum combinations versus Vinorelbine plus Cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326) // *Cancer.* 2005; 104, 12: 2766–2774.
- Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Willinston Park).* 2006 Feb;20(2):135–143.
- Martins SJ, Pereira JR, Ikari FK, et al. Chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1999; 18:abstr 468a.
- Chiara S, Lionetto R, Vincenti M, et al. Advanced ovarian cancer in elderly: results of consecutive trials with cisplatin-based chemotherapy // *Crit Rev Oncol Hemat.* 2001 Jan;37(1):27–34.
- Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long term follow-up: The M.D.Anderson experience // *Cancer Chemother. Pharmacology*, 1999, 43:471–478.
- Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazoxane: a review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy // *Drugs* 1998;56:385–403.