

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ПРОГНОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.А. Должиков, В.Н. Дмитриев, И.В. Сухотерин, Е.В. Жернаков

Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ), г. Белгород
e-mail: vadd@mail.ru

Старение — многогранный процесс, затрагивающий все системы организма, приводящий к изменению его иммунного статуса. Во всем мире наблюдается рост населения пожилого и старческого возраста, что делает актуальной проблему лечения онкологических заболеваний у лиц этой категории. Биологическое течение опухолевого процесса у больных этой возрастной группы отличается от такового у людей более молодых. Но сам по себе пожилой возраст не может быть основанием для отказа в лечении. При выборе метода лечения онкопатологии у населения старшей возрастной группы важно провести оценку связанных с лечением рисков и выбрать терапию, основанную на составлении индивидуального плана лечения.

Ключевые слова: старение населения, злокачественные новообразования, химиотерапия, лучевая терапия, факторы прогноза.

AGE-RELATED PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF ONCOLOGIC DISEASE IN ELDERLY PATIENTS: ASPECTS OF DIAGNOSIS, TREATMENT, PROGNOSIS (LITERATURE REVIEW)

A.A. Dolzhikov, V.N. Dmitriev, I.V. Sukhoterin, E.V. Zhernakov

Belgorod State National Research University, Belgorod
e-mail: vadd@mail.ru

Ageing is a complex, multifactorial process involving all systems and organs of the body and leading to changes of the immune response. Nowadays population ageing process is a global trend worldwide, the share of older people is growing thus the treatment of cancer in this category of people becomes a topical issue. Biological process of tumor development in patients of this age group differs from the one in patients of young age. But the old age per se cannot be the medical justification to refuse treatment to elderly cancer patients. Before making a decision regarding treatment for cancer in the elderly it is important to assess treatment-related risk factors and to develop an individualized plan of therapy.

Key words: population ageing, malignant neoplasms, chemotherapy, radiation therapy, prognostic factors.

Старение — сложный биологический процесс, отражающий одну из сторон развития живого организма, развитие его во времени. Процесс внутренне противоречивый, объединяющий как регрессивные, так и прогрессивные тенденции (формирование новых приспособительных механизмов).

Рак — основная причина смертности у женщин и мужчин в возрасте от 60 до 79 лет [1]. В США более 60% всех случаев заболевания раком и 80% смертей, вызванных онкологичес-

кими заболеваниями, приходится на пациентов в возрасте 65 лет и старше. Подсчитано, что к 2030 году возраст 20% населения США будет составлять 65 лет и больше, и 70% случаев заболевания раком и 85% всех смертей, вызванных онкологическими заболеваниями, будет приходиться на долю этих пожилых людей.

Пожилые люди подвержены большему риску заболеть раком, чем молодые, из-за физиологических изменений, сопутствующих процессу старения, которые способствуют возникновению

и росту опухолей. К тому же прогрессирование некоторых новообразований меняется в зависимости от возраста пациента.

Острая миелогенная лейкемия, неходжкинская лимфома и рак яичников связаны с неблагоприятным прогнозом для пациентов в возрасте 60 лет и старше, в то время как рак молочной железы в пожилом возрасте характеризуется более медленным течением болезни [2]. Возросшее число случаев онкологических заболеваний людей пожилого возраста и при этом возросшая средняя продолжительность жизни означают, что онкологические заболевания у пожилых людей становятся все более распространенной проблемой.

К сожалению, при клинических испытаниях новых схем лечения изучению их влияния на пожилых пациентов уделяется недостаточное внимание [3]. Преклонный возраст сам по себе не должен становиться препятствием для применения эффективного средства против рака, которое может улучшить качество жизни или увеличить ее продолжительность [4]. Адекватное хирургическое лечение и адъювантная терапия способны сократить количество рецидивов заболевания и увеличить продолжительность жизни у некоторых больных раком молочной железы в возрасте старше 80 лет [5]. Однако нужно избегать лечения, которое снижает качество жизни и не дает положительных результатов. Пожилые пациенты с хорошим общим соматическим состоянием способны переносить схемы химиотерапии так же, как и молодые пациенты при условии применения соответствующей поддерживающей терапии [6–8].

В данном литературном обзоре рассмотрены специфические вопросы, касающиеся обследования гериатрических больных, учета конкретных особенностей течения заболевания, профилактики и уменьшения осложнений от проводимой терапии, лечения больных, которым не показано стандартное лечение, а также оценки рисков и преимуществ терапии пациентов пожилого и старческого возраста.

Выделяют три возрастные группы женщин:

1. Преклонный (пожилой) возраст — 61–74 года.
2. Старческий возраст — 75–90 лет.
3. Возраст долгожительства — более 90 лет [9].

Тщательный отбор пациентов становится ключевым фактором для эффективного и безопасного лечения онкологического заболевания. Главная задача при лечении больных пожилого и старческого возраста заключается в оценке того, превосходят ли ожидаемые положительные результаты лечения риски, существующие для людей со сниженной устойчивостью к стрессам.

Однако хронологический возраст, как таковой, не является надежным показателем при оценке продолжительности жизни, функционального статуса или риска возникновения осложнений при проводимом лечении [10].

Попыткой решить эту проблему стало создание гериатрической шкалы оценки CGA (comprehensive geriatric assessment), которая позволяет провести многофакторную всестороннюю оценку состояния онкологических больных пожилого или старческого возраста, что помогает врачам разрабатывать скоординированный план лечения этих заболеваний [11].

Шкала оценки CGA включает следующие параметры:

- стадию и прогноз онкологического заболевания;
- функциональное состояние больного; оценку функционального статуса проводят по шкале ВОЗ или Карновского, 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 наблюдения для 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 CGA позволяет оценить ожидаемую продолжительность жизни на основе функционального статуса и сопутствующих заболеваний (включая гериатрические синдромы), риск смерти от рака; идентифицировать проблемы, которые могут помешать лечению, такие как нарушения питания, одновременное применение нескольких лекарственных средств, недостаточная социальная поддержка, депрессия и слабоумие [11–14].

А. Hurría и коллеги разработали краткую, но комплексную гериатрическую оценку онкологических больных пожилого и старческого возраста [15, 16]. Многоцентровое исследование, в котором принимали участие 500 пациентов (средний возраст — 73 года), показало, что такая гериатрическая оценка в основном может быть проведена большинству больных пожилого и старческого возраста самостоятельно, без посторонней помощи [15]. Гериатрическая оценка также выявляла недостатки и проблемы, которые могут влиять на заболеваемость и смертность [16]. Дальнейшие проспективные исследования факторов гериатрической оценки позволят прогнозировать риск токсичности проводимой химиотерапии больных.

Для пациенток в возрасте 70 лет и старше характерна повышенная частота наличия сопутствующей патологии, что может существенно влиять на течение онкологического заболевания [20]. Сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, слабоумие, депрессия, анемия и остеопороз — это лишь некоторые из часто встречающихся сопутствующих заболеваний у онкологических больных пожилого и старческого возраста.

Сопутствующее заболевание может повлиять на результат лечения рака тремя путями: противоопухолевое лечение может быть слишком рискованным из-за тяжести сопутствующего заболевания, сочетание сопутствующего заболевания и специализированного лечения может влиять на функциональный статус больного и, наконец, лечение может не оказывать влияния на ожидаемую продолжительность жизни из-за риска смерти от сопутствующего

заболевания. Осложнения, связанные с сопутствующими заболеваниями, влияющими на продолжительность жизни, должны быть максимально точно определены перед началом терапии.

Одновременное применение и возможное взаимодействие лекарственных средств, направленных на лечение сопутствующих заболеваний, и химиотерапии повышают риск нежелательных реакций у онкологических больных пожилого и старческого возраста [21–23]. Полученные М. Рора и коллегами данные показывают, что факторы распределения лекарственных средств играют важную роль при оценке токсичности химиотерапии у пожилых больных [24].

Критерии М. Беера (Beer's Criteria) определяют лекарственные средства, обладающие потенциальным риском, превышающим потенциальную эффективность лечения больных пожилого и старческого возраста [25, 26]. Критерии подходят для больных в возрасте старше 65 лет и помогают оценить степень тяжести нежелательных результатов. Также на основании критериев М. Беера можно выработать рекомендации по применению того или иного препарата. G.P. Samsa и коллеги разработали индекс соответствия медикаментов (MAI) для оценки целесообразности назначения для каждой больной индивидуально подходящего лекарства [27]. MAI, по-видимому, является действенным и относительно надежным инструментом при назначении лекарственных средств. Таким образом, нежелательные эффекты, связанные с применением лекарственных средств, могут быть минимизированы с помощью критериев М. Беера и индекса MAI.

Риск смерти от злокачественного заболевания, как правило, определяется стадией заболевания, гистологическим типом опухоли, риском рецидивирования и прогрессирования процесса. Также важно определиться с общими целями терапии, включая и отношение больного к предложенному лечению.

После предварительной оценки по шкале CGA выделяются две группы больных: больные со средним или высоким риском смерти или заболевания злокачественными опухолями в течение жизни, а также больные с низким риском смертности или заболевания. Затем

проводится оценка больных из группы среднего и высокого риска с целью определения их готовности к лечению. В дополнение существуют меры для уменьшения риска осложнений в результате лечения и для поддержания функционального статуса пожилых больных, получающих химиотерапию. Больные из группы низкого риска имеют ограниченную ожидаемую продолжительность жизни, и вероятность того, что они умрут от рака, очень низка. Такие больные могут получать симптоматическую и паллиативную терапию.

Однако для больного с тяжелыми сопутствующими заболеваниями или не способного обслуживать себя в повседневной жизни (по IADL), существует повышенный риск возникновения осложнений. Для таких больных со средней степенью функциональной несамостоятельности, у которых есть легкие проблемы, такие как несамостоятельность при выполнении одного или более действий в повседневной жизни по IADL, легкие сопутствующие заболевания, депрессия, незначительные нарушения памяти, легкое слабоумие, лечение все же может применяться по специальным индивидуальным показаниям с тщательным подбором дозировщиков препаратов [28, 29].

Специфические аспекты лечения рака молочной железы у больных старшей возрастной группы

Рак молочной железы (РМЖ) у пожилых больных часто ассоциируется с более благоприятным гистологическим типом опухоли — наличием рецепторов эстрогенов, прогестерона, отрицательным статусом HER2, медленным ростом опухоли [30, 31]. Несмотря на вышеперечисленные факторы, больным в возрастной группе старше 75 лет часто проводят менее агрессивное лечение, и, как следствие, в этой группе отмечаются более высокие показатели смертности [32–34]. Подмышечная лимфаденэктомия у пациентов с ранними стадиями РМЖ является этапом в стадировании заболевания, а также в профилактике локальных рецидивов.

Опубликованы данные рандомизированного клинического исследования, указывающие на отсутствие увеличения общей и безрецидивной выживаемости в группе пациентов с опухолью T1/T2, которым выполнялась подмышечная лим-

фаденэктомия по сравнению с группой, в которой производилась биопсия сторожевых лимфатических узлов без опухолевого поражения последних [35]. Подчеркнем, что подмышечная лимфаденэктомия у пожилых больных с ранними стадиями РМЖ не улучшала результаты выживаемости [36, 37]. Так как убедительных данных об увеличении общей и безрецидивной выживаемости при выполнении подмышечной лимфаденэктомии у пожилых больных с ранними стадиями РМЖ не выявлено, то от этой операции можно воздержаться при выраженной сопутствующей патологии.

В одном из рандомизированных исследований изучался вопрос об эффективности лучевой терапии в составе комбинированного лечения у больных в возрасте от 70 лет и старше с первой стадией РМЖ, с эстроген позитивным статусом опухоли [38, 39]. Были сформированы две группы больных: в первой группе проводилась лампэктомия с последующей лучевой терапией и приемом тамоксифена в течение пяти лет, во второй группе выполнялась лампэктомия и назначался тамоксифен в течение пяти лет. Медиана наблюдения составила 10,5 года, при этом достоверных различий в общей выживаемости между двумя группами не было выявлено. Гормональная терапия у пожилых и молодых больных с РМЖ дает сопоставимые клинические результаты [40–42], в то же время процентное соотношение пожилых больных, получающих гормонотерапию, выше в связи с более частым эстроген позитивным рецепторным статусом.

Единого мнения о проведении адъювантной химиотерапии в группе пожилых больных с РМЖ в литературе нет. Опубликован ряд исследований, указывающих на снижение эффективности химиотерапии с увеличением возраста больной [43]. Как ни странно, рекомендаций по проведению химиотерапии в этой возрастной группе больных до сих пор не существует в связи с малым количеством публикаций. В протоколе GALGB 49 907 — одного из самых крупных исследований — сравнивали эффективность разных схем химиотерапии у больных РМЖ в возрасте 65 лет и старше [44]. Было показано преимущество использования полихимиотерапии CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил), и схемы AC (доксорубицин,

циклофосфан) над монокимиотерапией капецитабином. Уровень трехлетней безрецидивной выживаемости составил 85 и 68% в группах с поли- и монокимиотерапией соответственно ($p < 0,001$). Общая выживаемость составила 91 и 86% соответственно ($p < 0,02$).

Анализ данных исследования показал наибольшее преимущество в общей и безрецидивной выживаемости у женщин с рецептор-негативным РМЖ ($p < 0,001$). Исследование US 9735 выявило, что использование схемы химиотерапии из доцетаксела и циклофосфана в адьювантном режиме у больных с HER2+/- опухолью дает увеличение безрецидивной и общей выживаемости по сравнению со схемой *доксорубицин с циклофосфаном* [45]. Медиана наблюдения составила семь лет, безрецидивная выживаемость была 81 и 75% соответственно ($p = 0,33$), общая выживаемость 87 и 82% ($p = 0,32$). Правда, что только 16% больных, участвующих в исследовании, были в возрасте 65 лет и старше. Из осложнений у пожилых больных чаще наблюдалась фебрильная нейтропения при лечении по схеме *доцетаксел и циклофосфан* и анемия при использовании *доксорубицина с циклофосфаном*. В серии исследований GALGB по изучению адьювантной терапии у больных РМЖ с метастазами в региональных лимфатических узлах только 8% больных (542/6487) были в возрасте 65 лет и старше и только 2% (159/6487) были старше 70 лет [49].

В последнее время для лечения больных с HER2-позитивным РМЖ рекомендован Транстузумаб, однако клинические исследования включали только несколько больных старше 70 лет [46, 47]. Возраст становится фактором риска развития застойной сердечной недостаточности как при терапии транстузумабом, так и при использовании химиопрепаратов антрациклинового ряда [48].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что у больных РМЖ в возрасте 65 лет и старше, получающих адьювантную химиотерапию, есть сопоставимые результаты по общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с молодыми пациентками. В то же время в группе пожилых людей более выражены побочные эффекты и выше риск смерти во время специализированного лечения [49]. Тема

остается малоизученной в связи с малой долей больных пожилого возраста, участвующих в исследованиях.

Специфические аспекты лечения рака яичников у больных старшей возрастной группы

Популяционные исследования, проведенные среди больных раком яичников (РЯ) старше 65 лет, показали, что в этой возрастной группе назначается меньше курсов химиотерапии и выполняется меньше радикальных оперативных вмешательств, что, безусловно, влияет на клинический исход заболевания [50–52]. На основании анализа данных канцер регистра г. Женевы установлено, что показатель пятилетней общей выживаемости составляет 18% у женщин 70 лет и старше и 53% у женщин моложе 70 лет [50].

Возможности проводить специализированное лечение ограничены увеличением возраста и выраженной сопутствующей патологией. Анализ базы данных больных РЯ 65 лет и старше показал (SEER), что из 4617 женщин 53% в возрастной группе 80 лет и старше не получали химиотерапию, в то время как в возрастной группе 65–69 лет этот показатель составил 14% [52]. В США процент пожилых больных РЯ, получающих хирургическое и лекарственное лечение, существенно различается (от 53 до 83% для хирургического и от 48 до 93% для химиотерапии) и часто зависит от региона страны [51].

В опубликованном популяционном исследовании по изучению исходов онкологического заболевания у пожилых больных РЯ было установлено, что доступность специализированного онкологического медицинского учреждения наряду с возрастом пациента, стадией заболевания и наличием сопутствующей патологии является независимым фактором, влияющим на общую выживаемость [53]. Пожилые больные редко включаются в исследования, проводимые GOG (Gynecologic oncology group), несмотря на более часто выявляемые распространенные формы заболевания в данной возрастной группе (частота III и IV стадии составляет 82 и 67% для женщин старше 65 лет и моложе 65 лет соответственно) [54]. И как результат, в литературе описано небольшое количество

наблюдений в данной возрастной группе. Переносимость различных режимов химиотерапии оценивалась в исследовании AGO OVAR-3, при этом были изучены данные 103 пациентов в возрасте 70 лет и старше (13% от всех больных, включенных в исследование), применялась схема полихимиотерапии паклитаксел с карбоплатином или цисплатином. Результаты исследования показали достаточно хорошую переносимость данной схемы лечения пожилыми людьми [55].

Исследования, изучающие возможность проведения интраперитонеальной химиотерапии у пожилых больных с диссеминированными формами РЯ, показали, что данный вид лечения безопасен при адекватном подборе дозы химиопрепарата и тщательном наблюдении за больными [56, 57]. Ретроспективный анализ данных исследования SOCRATES показал, что у женщин пожилого возраста с платинорефрактерным раком яичников прогноз гораздо хуже [58]. Число больных старше 70 лет, которым выполняются повторные циторедуктивные операции, гораздо меньше, чем число молодых больных, подвергнувшихся подобным операциям, и составляет 8,9 и 23,9% соответственно ($p=0,0018$). Число ответов на вторую линию химиотерапии также было ниже в группе пожилых больных (46,5% по сравнению с 67,2% в группе больных моложе 70 лет при $p=0,0004$).

Возраст — важный фактор в выборе лечения у больных с распространенными формами рака яичников. При ретроспективном анализе данных 1895 пациенток с III стадией рака яичников, получающих неоадьювантную химиотерапию или хирургическое лечение, возраст, плохой соматический статус, муцинозный гистотип опухоли были отнесены к неблагоприятным прогностическим факторам [59]. Возраст старше 70 лет и наличие двух или более сопутствующих заболеваний достоверно связаны с преждевременным прекращением химиотерапевтического лечения [60].

Заключение

Несколько ретроспективных исследований показали, что для людей старше 70 лет токсичность химиотерапии не является более выраженной или продолжительной [61–63]. Данные исследования важны, так как они демонстриру-

ют, что возраст, как таковой, не является ограничивающим фактором для специализированного лечения. Однако результаты большинства исследований не могут быть обобщены по следующим причинам:

- лишь несколько больных были в возрасте 80 лет или старше, поэтому минимальный объем информации доступен для анализа в отношении лиц старческого возраста;

- больные, участвовавшие в данных исследованиях, были тщательно отобраны согласно квалификационным критериям протоколов рабочей группы и не являлись среднестатистическими представителями населения пожилого и старческого возраста, потому что, вероятно, они были более здоровы, чем большинство больных такого возраста;

- многие курсы лечения, применяемые в данных исследованиях, имели меньшие дозировки в сравнении с теми режимами, которые используются в настоящее время.

Для больных пожилого и старческого возраста химиотерапия должна назначаться индивидуально в зависимости от формы болезни и общего состояния больного. Шкала оценки CGA может оказаться полезной при отборе больных, когда химиотерапия рассматривается в качестве варианта лечения. Адьювантная химиотерапия улучшила показатели выживаемости у больных раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого и раком толстой кишки. Тем не менее, так как больные пожилого и старческого возраста были исключены из данных исследований или представлены в недостаточном числе, это не позволяет распространить полученные данные о положительных результатах адьювантной химиотерапии на больных данной возрастной категории. Ограниченные сведения для этой группы больных позволяют предположить, что адьювантная терапия может иметь положительный эффект для тех, чья прогнозируемая продолжительность жизни превышает пять лет [64, 65].

Несмотря на ряд публикаций, демонстрирующих успешное использование специализированных методов лечения, тщательный отбор больных крайне важен для того, чтобы максимизировать положительный эффект адьювантной химиотерапии у больных пожилого и старческого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* 2009. Vol. 59, № 4. P. 225–249.
2. *Balducci, L.* Cancer and age in the USA / L. Balducci, C. Beghe // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001. Vol. 37, № 2. P. 137–145.
3. *Talarico, L.* Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration / L. Talarico, G. Chen, R. Pazdur // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22, № 22. P. 4626–4631.
4. *Saltzstein, S.L.* 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER / S.L. Saltzstein, C.A. Behling // *J. Surg. Oncol.* 2002. Vol. 81, № 3. P. 113–116.
5. *Extermann, M.* Management issues for elderly patients with breast cancer / M. Extermann // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2004. Vol. 5, № 2. P. 161–169.
6. Can older cancer patients tolerate chemotherapy? A prospective pilot study / H. Chen, A. Cantor, J. Meyer [et al.] // *Cancer.* 2003. Vol. 97, № 4. P. 1107–1114.
7. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience [see comment] / K. Christman, H.B. Muss, L.D. Case [et al.] // *JAMA.* 1992. Vol. 268, № 1. P. 57–62.
8. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients / D.J. Sargent, R.M. Goldberg, S.D. Jacobson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345, № 15. P. 1091–1097.
9. *Balducci, L.* Management of cancer in the elderly / L. Balducci // *Oncology (Williston Park).* 2006. Vol. 20, № 2. P. 135–143.
10. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer / U. Wedding, F. Honecker, C. Bokemeyer [et al.] // *Cancer Control.* 2007. Vol. 14, № 1. P. 44–56.
11. *Extermann, M.* Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer / M. Extermann, A. Hurria // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 14. P. 1824–1831.
12. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology / S.S. Ingram, P.H. Seo, R.E. Martell [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20, № 3. P. 770–775.
13. *Rao, A.V.* Geriatric assessment and comorbidity / A.V. Rao, P.H. Seo, H.J. Cohen // *Semin. Oncol.* 2004. Vol. 31, № 2. P. 149–159.
14. *Repetto, L.* Life expectancy, comorbidity and quality of life: the treatment equation in the older cancer patients / L. Repetto, D. Comandini, S. Mammoliti // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001. Vol. 37, № 2. P. 147–152.
15. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study / A. Hurria, S. Gupta, M. Zauderer [et al.] // *Cancer.* 2005. Vol. 104, № 9. P. 1998–2005.
16. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study / A. Hurria, K. Togawa, S.G. Mohile [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 25. P. 3457–3465.
17. *Walter, L.C.* Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making / L.C. Walter, K.E. Covinsky // *JAMA.* 2001. Vol. 285, № 21. P. 2750–2756.
18. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults / S.J. Lee, K. Lindquist, M.R. egal [et al.] // *JAMA.* 2006. Vol. 295, № 7. P. 801–808.
19. Development and validation of a functional morbidity index to predict mortality in community-dwelling elders / E.C. Carey, L.C. Walter, K. Lindquist [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* 2004. Vol. 19, № 10. P. 1027–1033.
20. *Extermann, M.* Interaction between comorbidity and cancer / M. Extermann // *Cancer Control.* 2007. Vol. 14, № 1. P. 13–22.
21. *Tam-McDevitt, J.* Polypharmacy, aging, and cancer / J. Tam-McDevitt // *Oncology (Williston Park).* 2008. Vol. 22, № 9. P. 1052–1055.
22. *Riechelmann, R.P.* A systematic review on drug interactions in oncology / R.P. Riechelmann, E.D. Saad // *Cancer Invest.* 2006. Vol. 24, № 7. P. 704–712.
23. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients / R.P. Riechelmann, I.F. Tannock, L. Wang [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99, № 8. P. 592–600.
24. The impact of polypharmacy on toxicity from chemotherapy in elderly patients: Focus on cytochrome P-450 inhibition and protein binding effects / M. Popa, K. Wallace, A. Brunello [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 15S, suppl. P. 9505.
25. *Beers, M.H.* Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update / M.H. Beers // *Arch. Intern. Med.* 1997. Vol. 157, № 14. P. 1531–1536.
26. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts / D.M. Fick, J.W. Cooper, W.E. Wade [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163, № 22. P. 2716–2724.

27. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity / G.P. Samsa, J.T. Hanlon, K.E. Schmader [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* 1994. Vol. 47, № 8. P. 891–896.
28. *Balducci, L.* Cancer and aging. An evolving panorama / L. Balducci, M. Extermann // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000. Vol. 14, № 1. P. 1–16.
29. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients / S. Monfardini, L. Ferrucci, L. Fratino [et al.] // *Cancer.* 1996. Vol. 77, № 2. P. 395–401.
30. *Diab, S.G.* Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer / S.G. Diab, R.M. Elledge, G.M. Clark // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92, № 7. P. 550–556.
31. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer / S. Eppenberger-Castori, D.H. Jr. Moore, A.D. Thor [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2002. Vol. 34, № 11. P. 1318–1330.
32. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women / C. Bouchardy, E. Rapiti, G. Fioretta [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21, № 19. P. 3580–3587.
33. Mortality impact of less- than-standard therapy in older breast cancer patients / M.U. Yood, C. Owusu, D.S. Buist [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* 2008. Vol. 206, № 1. P. 66–75.
34. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival / M.A. Schonberg, E.R. Marcantonio, D. Li [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 12. P. 2038–2045.
35. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial / A.E. Giuliano, K.K. Hunt, K.V. Ballman [et al.] // *JAMA.* 2011. Vol. 305, № 6. P. 569–575.
36. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10–93 / C.M. Rudenstam, D. Zahrieh, J.F. Forbes [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, № 3. P. 337–344.
37. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpable axillary nodes: results after 15 years of follow-up / G. Martelli, R. Miceli, M.G. Daidone [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18, № 1. P. 125–133.
38. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer / K.S. Hughes, L.A. Schnaper, D. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351, № 10. P. 971–977.
39. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer / K.S. Hughes, L.A. Schnaper, C. Cirrincione [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15, suppl. Abst. 507.
40. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials // *Lancet.* 2005. Vol. 365, № 9472. P. 1687–1717.
41. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine-responsive early breast cancer: the BIG 1-98 trial / D. Crivellari, Z. Sun, A.S. Coates [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, № 12. P. 1972–1979.
42. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial / J. Cuzick, I. Sestak, M. Baum [et al.] // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11, № 12. P. 1135–1141.
43. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials / R. Peto, C. Davies, J. Godwin [et al.] // *Lancet.* 2012. Vol. 379, № 9814. P. 432–444.
44. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer / H.B. Muss, D.A. Berry, C.T. Cirrincione [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360, № 20. P. 2055–2065.
45. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735 / S. Jones, F.A. Holmes, J. O'Shaughnessy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, № 8. P. 1177–1183.
46. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer / M.J. Piccart-Gebhart, M. Procter, B. Leyland-Jones [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, № 16. P. 1659–1672.
47. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer / E.H. Romond, E.A. Perez, J. Bryant [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, № 16. P. 1673–1684.
48. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer / M.C. Pinder, Z. Duan, J.S. Goodwin [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 25. P. 3808–3815.
49. Siegel, R. Cancer statistics, 2013 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* 2013. Vol. 63, № 1. P. 11–30.
50. Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population-based study / P. Petignat, G. Fioretta, H.M. Verkooijen [et al.] // *Surg. Oncol.* 2004. Vol. 13, № 4. P. 181–186.

Междисциплинарные вопросы

51. Regional variation in cancer-directed surgery and mortality among women with epithelial ovarian cancer in the Medicare population / K.M. Fairfield, F.L. Lucas, C.C. Earle [et al.] // *Cancer*. 2010. Vol. 116, № 20. P. 4840–4848.
52. Completion of adjuvant chemotherapy and use of health services for older women with epithelial ovarian cancer / K.M. Fairfield, K. Murray, F.L. Lucas [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 29. P. 3921–3926.
53. Elderly patients with stage III or IV ovarian cancer: should they receive standard care? / M. Janda, D.R. Youlden, P.D. Baade [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008. Vol. 18, № 5. P. 896–907.
54. An assessment of age and other factors influencing protocol versus alternative treatments for patients with epithelial ovarian cancer referred to member institutions: a Gynecologic Oncology Group study / D.H. Moore, J.T. Kauderer, J. Bell [et al.] // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94, № 2. P. 368–374.
55. Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer—a study by the AGO OVAR Germany / F. Hilpert, A. du Bois, E.R. Greimel [et al.] // *Ann. Oncol.* 2007. Vol. 18, № 2. P. 282–287.
56. The effect of age on the tolerability of intraperitoneal chemotherapy, complication rate, and survival in patients with ovarian cancer / R. Kothari, C. Nagel, J.S. Koopmeiners [et al.] // *Gynecol Oncol.* 2010. Vol. 119, № 3. P. 491–495.
57. Intraperitoneal chemotherapy in older women with epithelial ovarian cancer / R. O’Cearbhaill, D. Li, W. Shi [et al.] // *J. Geriatr. Oncol.* 2012. Vol. 3, № 3. P. 189–195.
58. Poor outcome of elderly patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: results from the SOCRATES retrospective study / S. Pignata, G. Ferrandina, G. Scarfone [et al.] // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009. Vol. 71, № 3. P. 233–241.
59. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / W.E. Winter 3rd, G.L. Maxwell, C. Tian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 24. P. 3621–3627.
60. Treatment outcomes for older women with advanced ovarian cancer: Results from a phase III clinical trial (GOG182) / W.P. Tew, J. Java, D. Chi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15, suppl. — Abstr. 5030.
61. Gelman, R.S. Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: the elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance / R.S. Gelman, S.G. Taylor 4th. // *J. Clin. Oncol.* 1984. Vol. 2, № 12. P. 1404–1413.
62. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome / N.K. Ibrahim, D.K. Frye, A.U. Buzdar [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 1996. Vol. 156, № 8. P. 882–888.
63. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study / S. Giovanazzi-Bannon, A. Rademaker, G. Lai [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 12, № 11. P. 2447–2452.
64. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision / H.B. Muss, L. Biganzoli, D.J. Sargent [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25, № 14. P. 1870–1875.
65. NCCN Task Force Report: breast cancer in the older woman / R.W. Carlson, S. Moench, A. Hurria [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 2008. Vol. 6, suppl. 4. S1–S25; quiz P. S26–S27.