© Ф.В. Моисеенко, 2025
УДК 616-006.6:615-035-053.9
ББК 55.6-52+55.6-92
DOI: 10.31917/2603247

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

ОСОБЕННОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У СТАРИКОВ

Ф.В. Моисеенко

FEATURES OF ANTICANCER DRUG THERAPY IN THE ELDERLY

Ф.В. Моисеенко
Доктор медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитаци;и профессор кафедры онкологии ЧОУВО «СПбМСИ».

F.V. Moiseenko
Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Chemotherapy department, «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov»); Researcher, Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; Professor of the Department of Oncology at St. Petersburg Medical and Social Institute.

В связи с увеличением доли пожилых пациентов среди онкологических больных возникает необходимость адаптации противоопухолевой лекарственной терапии к особенностям людей старшего возраста с учетом их возрастных физиологических изменений, коморбидности и риска токсичности. Несмотря на обоснованные опасения относительно переносимости агрессивных схем лечения у старших возрастных групп, можно констатировать, что при адекватном отборе пациентов токсичность терапии у пожилых больных может быть сопоставимой с таковой у молодых. Ключевое значение имеют комплексная гериатрическая оценка, включающая определение уровня «хрупкости» и функционального статуса, а также стратификация по сопутствующим заболеваниям. Фармакокинетические и фармакодинамические изменения, связанные со старением печени, почек и сердечно-сосудистой системы, а также вызванные полипрагмазией, требуют тщательного мониторинга и индивидуализации дозировок. Использование прогностических моделей, таких как CARG, позволяет точнее прогнозировать риск серьезных нежелательных явлений и оптимизировать терапевтические решения.

Ключевые слова: *пожилые пациенты, химиотерапия, токсичность, гериатрическая оценка, коморбидность, хрупкость.*

The growing proportion of elderly patients among individuals with cancer necessitates adapting systemic anticancer therapy to account for age-related physiological changes, comorbidities, and toxicity risks. Despite concerns about tolerability of aggressive regimens in older populations, evidence suggests that, with appropriate patient selection, toxicity rates may be comparable to those in younger individuals. Comprehensive geriatric assessment—including frailty evaluation, functional status assessment, and comorbidity stratification—is critical for optimizing treatment strategies. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the liver, kidneys, and cardiovascular system, as well as polypharmacy, require careful monitoring and individualized dosing. Prognostic models such as the Cancer and Aging Research Group (CARG) score improve prediction of severe adverse events and help guide therapeutic decision-making.

Key words: *elderly patients, chemotherapy, toxicity, geriatric assessment, comorbidity, frailty.*

Введение

В течение последних лет наблюдается неуклонный рост заболеваемости многими наиболее распространенными видами злокачественных опухолей [1]. В частности, ожидается, что к 2040 году число ежегодно выявляемых случаев таковых возрастет на 30%. Одной из причин этого является постепенное увеличение среди онкобольных доли лиц старшей возрастной группы. Согласно данным эпидемиологических исследований, вероятность возникновения солидных опухолей существенно выше у лиц пожилого возраста. Так, 70% смертей, связанных с солидными опухолями, происходят именно в старшей возрастной группе [2]. Это подтверждается и известным наблюдением: средний возраст для большинства негематологических новообразований составляет около 65 лет [3].

Несмотря на высокую значимость проблемы лечения злокачественных опухолей у пожилых пациентов, число исследований, проведенных на популяциях с достаточной долей лиц старшей возрастной группы невелико, а доля стариков, участвовавших в исследованиях, результаты которых были положены в основу стандартной терапии, не превышает 10% [4]. В качестве примера недостаточной представленности пожилых пациентов можно привести регистрационное исследование бевацизумаба при колоректальном раке, в котором приняло участие лишь 29% пациентов старше 65 лет и 9% – старше 75 лет [5].

Опыт практического применения активных таргетных, цитотоксических и иммунотерапевтических препаратов у лиц старшей возрастной группы позволяет сформировать четкое понимание того, что эта популяция пациентов находится в зоне повышенного риска нежелательных явлений, связанных с проведенным противоопухолевым воздействием [6, 7]. Особенности дозирования и сам выбор лечения у пожилых пациентов осложняются возрастными физиологическими изменениями функций внутренних органов, а также коморбидным фоном [8].

Токсичность лечения

Каковы бы ни были различные варианты лечения злокачественных новообразований, все они приводят к возникновению тех или иных нежелательных явлений. Основные опасения, связанные с наиболее агрессивными среди них, определяются предположениями о том, что у пожилых пациентов вероятность ожидаемой токсичности выше, а степень ее выраженности – больше.

Тем не менее сразу в нескольких работах, проведенных с участием пациентов, получавших цитотоксическую терапию, было показано, что при адекватном отборе пациентов для лечения вероятность развития нежелательных явлений во всех возрастных группах одинакова. Так, метаанализ клинических исследований, проведенных при опухолях молочной железы, показал одинаковую вероятность и нежелательных явлений 3-4 степени, и даже нежелательных явлений, потребовавших длительного восстановления [9]. Любопытно, что при адекватной оценке возможностей пациента даже такие агрессивные противоопухолевые подходы, как неоадьювантная химиолучевая терапия при раке пищевода, могут и не приводить к большей выраженности нежелательных явлений [10].

Одним из важных признаков старения является так называемая «хрупкость» [11]. Это многогранный синдром, который характеризуется повышенной уязвимостью больных к любым неблагоприятным условиям. Ведь даже отсутствие клинически значимых заболеваний не снижает вероятности прогрессивного снижения функционального резерва многих систем и органов, необходимого в первую очередь в условиях стресса, который чаще всего возникает в связи с проведением противоопухолевого лечения или с проявлением осложнений на его фоне [12]. Декомпенсация при заболевании, применении дополнительных препаратов, госпитализации или даже просто старости может проявляться клинически значимыми медицинскими состояниями – например, сердечной недостаточностью на фоне кардиологического здоровья, резким снижением функций центральной нервной системы на фоне относительного благополучия (делириума) [13].

Определение «хрупкости» производится на основании шкал, предложенных в 1980-х гг. Обобщая их критерии, можно сказать, что они в первую очередь учитывают уровень физической активности, выраженность усталости, а также характер питания и потерю веса [14]. Крайне важно обратить внимание на то, что многие из характеристик «хрупкости» могут быть биохимически обусловлены снижением гемоглобина или альбумина, саркопенией или неспецифическим воспалением низкого уровня, которые являются неотъемлемыми патогенетическим звеньями течения злокачественного опухолевого процесса [15, 16]. И если построить классификацию на основании перечисленных факторов или их сочетания, лиц старшей возрастной группы можно разделить на сохранных, умеренно ослабленных и уязвимых – или «хрупких». При этом среди больных в возрасте 70–79 лет доля «хрупких» пациентов составляет 11%, в то время как среди 80-летних – уже 40% [17, 18]. Оценка данного показателя чрезвычайно важна с точки зрения прогнозирования реакции пациента на нежелательные явления, а также способности больного преодолевать уже возникшие нежелательные явления на фоне лечения. При этом принципиальное значение для выбора подхода терапии имеет вероятность развития серьезных нежелательных явлений (3-4 степени). Так, сохранным пациентам можно проводить лекарственную терапию без сокращения доз. Для больных,

охарактеризованных как «умеренно ослабленные», акцент в выборе лечебного подхода должен быть выбран на основании оценки ожидаемой продолжительности жизни с предпочтением менее токсичных и агрессивных воздействий.

В настоящее время разработано несколько моделей, позволяющих прогнозировать токсичность лекарственной терапии на основании элементов гериатрической оценки. Например, модель Cancer and Aging Research Group (CARG) [18]. В эту модель включены следующие параметры: возраст, вид опухолевого процесса, режим лекарственной терапии, функции выделительной системы, слух и уровень физической активности. В независимой валидации данной прогностической системы индекс CARG значительно лучше коррелировал с риском выраженных нежелательных явлений, чем оценка по таким шкалам оценки функционального состояния онкобольных, как Karnofsky Performance Status (KPS) или Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) [19]. Так, вероятность токсичности была практически вдвое выше в группе с высоким уровнем ECOG.

В аспекте нашей темы необходимо коснуться некоторых систем человеческого организма и отдельных органов, изменения которых в процессе старения описаны довольно основательно. Так, изменение активности функции печени может быть связано со снижением объема этого органа и интенсивности печеночного кровотока [8, 20]. В одной из публикаций было продемонстрировано снижение кровотока на 40%, что соответствовало 0,6% снижения в год [21]. В другом исследовании было показано снижение способности элиминировать галактозу, что отражает функциональное снижение функции гепатоцитов [22]. Выявлен и ряд других изменений, имеющих более близкое отношение к элиминации и метаболизму цитостатических препаратов. К примеру, показано снижение активности цитохромов (в частности, P450), а также снижение продукции желчи [23, 24]. Значение таких закономерностей повышается на фоне данных о том, что большинство пациентов из этой группы принимают лекарственные препараты, которые являются либо ингибиторами, либо индукторами одной из пяти изоформ P450. Таким образом, резерв функции детоксикации печени может быть существенно снижен, а методики для его оценки затруднены. Впрочем, это не требует редукции дозы цитостатических препаратов по умолчанию [25]. Не стоит также забывать и про такой аспект, особенно актуальный для больных с диссеминированным опухолевым процессом, как поражение печени метастатическими очагами. При этом выраженность снижения компенсаторных возможностей органа у пожилых больных бывает малопредсказуемой, но реализуется она в выраженной токсичности, даже если поражение печени таково, что у более молодых людей оно считалось бы умеренным.

Весьма значимым органом являются и почки, участвующие в выделении вводимых цитостатических препаратов или продуктов распада опухоли на фоне терапии. Старение сопровождается существенными изменениями этого органа, так как происходит их уменьшение – в среднем на 20% с 30 до 80 лет, – сокращение кортикальной зоны, а также нарастание интраренального атеросклероза сосудов [26, 27]. Все эти органические изменения приводят и к функциональным сдвигам, имеющим большое практическое значение. Так, показано снижение скорости клубочковой фильтрации, сокращение способности к удержанию глюкозы и электролитов, а также возможностей для коррекции кислотно-основного состояния при его системном изменении [28]. Сокращение объема циркулирующей крови при таких осложнениях лекарственной терапии, как интенсивная рвота или диарея может приводить к значительно более быстрому и выраженному ухудшению выделительной функции почек, чем у молодых пациентов. Иным примером функциональных изменений является снижение 24-часовой экскреции кальция на фоне повышения уровня паратиреоидного гормона. Это создает угрозу более быстрого наступления гиперкальцемии вследствие поражения костей или синдрома лизиса опухоли [29]. Если пожилые пациенты получают нефротоксичные цитостатические препараты (например, цисплатин или метотрексат), то выделительная функция у них нуждается в более тщательном мониторинге. Это тем более важно, если такие препараты больные принимают в комбинации с нестероидными противовоспалительными лекарствами. Кроме того, необходимо учитывать, что из-за снижения мышечной массы креатинин сыворотки не является достоверным маркером функции органа. Поэтому необходимо в первую очередь ориентироваться на скорость клубочковой фильтрации. Таким образом, внимание практикующих онкологов должно быть сфокусировано на степени сохранности функции почек у пожилых пациентов, поскольку от этого во многом зависит успех лечения. Но в настоящий момент принято считать, что коррекция доз цитостатических препаратов, выводимых с мочой, у стариков все же не требуется [30].

Пожилые пациенты находятся в зоне повышенного риска нарушения функции и трофики миокарда и проводящей системы сердца [31]. В одном из исследований с использованием доксорубицина был выявлен более высокий риск развития сердечной недостаточности у лиц старше 65 лет при достижении кумулятивной дозы 400 мг/м^2 против стандартной 550 мг/м^2 [32]. Прием антиангиогенных препаратов (например, бевацизумаба), повышает вероятность развития артериальных гипертензий; возможны задержки жидкости и развитие сердечной недостаточности на фоне иматиниба, а при использовании анти-HER2-терапии – левожелудочковой недостаточности [33, 34].

Все вышесказанное убедительно доказывает, что все системы и органы у лиц старшей возрастной группы во время лечения необходимо тщательно обследовать, а также вести мониторинг любых изменений в их организмах, доступных для измерения [35, 36].

Коморбидность

В течение последних десятилетий возможности противоопухолевого лечения настолько расширились, что можно считать доказанным факт: возраст сам по себе не вызывает физиологических функциональных нарушений и даже не является их предиктором. В то же время существенно повышается роль адекватной оценки коморбидного профиля пожилых пациентов [37]. Так, выраженная сопутствующая патология может повышать вероятность возникновения опухоли, осложнять процедуры, необходимые для постановки диагноза и интерпретации результатов обследований, а также влиять на эффективность проводимого лечения. Кроме того, наличие и выраженность сопутствующих хронических заболеваний непосредственно связаны с ожидаемыми результатами противоопухолевого лечения. Причем специфика болезни определяет не только возможность проведения агрессивного лечения, но и его целесообразность с точки зрения прогноза конкретного пациента. Применительно к теме данной статьи «индекс» сопутствующей патологии имеет непосредственное отношение к проведению противоракового лечения лицам старшей возрастной группы. Так, крайне важно обратить внимание на то, что даже по данным стран с высоким уровнем жизни (таких, как США), более чем у двух третей всех пациентов старше 65 лет имеется по два и более сопутствующих заболевания, требующих коррекции, а у четверти таких пациентов – уже по четыре, что остро ставит вопрос о полипрагмазии [38]. По данным другого исследования, более чем у 50% больных старшего возраста присутствует хотя бы одно заболевание, которое может влиять на успех противоопухолевого лечения [39].

Идея о необходимости оценки и категоризации сопутствующей патологии для прогнозирования переносимости противоопухолевой терапии была предложена довольно давно – в 1980-х гг., когда, как уже упоминалось выше, было показано, что ожидаемая эффективность лечебных и профилактических подходов на основе цитостатических препаратов не зависит от возраста пациента. Одну из попыток классифицировать коморбидность предприняли М. Чарлсон (M. Charlson) и ее коллеги в 1987 году с целью прогнозирования риска смерти в течение 1 года после госпитализации. Ими был разработан так называемый Индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) В одной из недавних публикаций индекс Чарлсона был применен для стратификации пациентов с трипл-негативным раком молочной железы, наблюдавшихся в Швеции с 2007 по 2021 гг. [40]. В исследование было включено 7145 пациентов. На основании сопутствующей патологии все больные были стратифицированы на 3 группы: CCI 0, 1–3 и 4–10. В группе больных старше 65 лет чаще встречалось по 2 и более заболевания (CCI 1–3), а выраженная сопутствующая патология (CCI 4–10) преобладала в старшей возрастной группе – >72 лет. При этом для больных с интенсивно выраженной сопутствующей патологией было характерно местное распространение опухоли; у них реже применялись неоадъювантная и послеоперационная терапия, а также ораганосохранные операции. Наихудшие показатели пятилетней выживаемости в этой работе наблюдались в группе старше 75 лет с выраженной сопутствующей патологией.

Результаты данного исследования подтверждают предположения о худших показателях выживаемости у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, сделанные ранее. Так, с учетом перерасчета выживаемости отдельно для каждого вида опухолей, сопутствующая патология повышает риск смерти в 1,1–5,8 раза [41]. Кроме того, проведение токсичной лекарственной терапии у пациентов с двумя и более заболеваниями, обуславливающими коморбидность, приводило к значительному ухудшению их физической активности, повышению уровня инвалидизации и выраженному снижению качества жизни [42].

В качестве примера заболеваний, для которых установлена прямая связь с большей вероятностью нежелательных явлений, можно привести диабет, чья выраженность коррелировала с индуцированной периферической полинейропатией, а кардиотоксичность – с предсуществовавшей кардиопатологией [43, 44].

Установлено, что пожилые пациенты применяют в 3 раза больше лекарственных препаратов, чем более молодые носители злокачественных опухолей [45]. Практически все применяют как минимум 1 лекарственный препарат, а среднее их число – 4, что повышает риск взаимодействия между лекарственными средствами. Так, некоторые из препаратов могут подавлять функцию Р450, что может приводить либо к снижению скорости метаболизма цитостатиков в нетоксичные метаболиты, либо к ускорению их превращения в токсичные. В то же время такие препараты, как дексаметазон или некоторые антиконвульсанты, могут индуцировать Р450 и таким образом снижать эффективность противоопухолевых лекарственных препаратов.

В настоящий момент разработано много методов функциональной оценки и моделей для прогнозирования развития нежелательных явлений на фоне лекарственной терапии. Наиболее широко используются шкалы ECOG PS и KPS. Обычно больным с KPS менее 60 и ECOG PS >2 проведение лекарственной терапии не рекомендуется независимо от конкрет-

ной возрастной группы. Таким образом, это относится и к возрастным пациентам, но по имеющимся данным, оценка PS недооценивает ограничения для данной группы [46]. Более полное представление о функциональном состоянии пожилых пациентов с злокачественными опухолями дает оценка ежедневных активностей (Activities of Daily Living, ADL и Instrumental Activities of Daily Living, IADL). Она включает оценку базовых навыков, необходимых для жизни: перемещение, кормление, посещение туалета и т. д. Данные этой шкалы являются неотъемлемым элементом комплексной гериатрической оценки, и их применение в существенной части случаев влияет на принятие решения о характере противоопухолевого лечения [47].

Особенности лекарственных подходов у пожилых пациентов

Принципиальные подходы к выбору терапии для лиц старшей возрастной группы разработаны для некоторых наиболее часто встречающихся видов злокачественных опухолей.

Лечение рака молочной железы у пожилых пациентов может быть довольно успешным, однако здесь при выборе подхода необходимо учитывать принципиальные различия в естественной истории различных подтипов опухолей этой локализации, а также общий статус пациента [48]. Рабочая группа по изучению рака и старения (The Cancer and Aging Research Group-Breast Cancer, CARG-BC) разработала опросник, позволяющий специфически прогнозировать токсичность цитостатической терапии у пожилых пациентов. Так, у одинокой пациентки с II-III стадией рака молочной железы, уровнем гемоглобина менее 120 мг/л и как минимум одном падении в течение последних шести месяцев риск развития токсичности будет составлять 76% [49]. При метастатическом заболевании подходы к лечению больных старше 65 лет сходны с таковыми для молодых пациентов. Однако с учетом более высокой вероятности люминального подтипа у пожилых пациентов приоритет отдается эндокринотерапии, а в случае длительного эффекта на предшествующей линии этой терапии возможно возвращение к применению гормональных препаратов и после прогрессирования. В случае необходимости выбора цитостатического режима приоритет отдается вариантам последовательного применения монотерапевтических вариантов.

Другим частым вариантом злокачественных опухолей у лиц пожилого возраста является колоректальный рак. Более чем 70% этого заболевания выявляются у лиц старше 65 лет. Как известно, к основным препаратам, применяемым в лечении опухолей толстого кишечника, являются производные 5-фторурацила (5-ФУ), которые обладают ярко выраженным кардиотоксическим и энтеротоксическим действием. По обоим этим направлениям пожилые пациенты могут быть более уязвимы, нежели лица молодого возраста. Тем не менее в нескольких крупных метаанализах показано, что лица старше 65 лет получают ощутимую пользу от проведения адьювантной терапии с применением 5-ФУ. Напротив, роль оксалиплатина в этой же ситуации не настолько очевидна, что позволяет в отдельных ситуациях отказываться от его применения у лиц старшей возрастной группы. К основным препаратам в лечении опухолей этой локализации также относится и иринотекан. Его основной метаболит SN-38 накапливается в тонком кишечнике, что приводит к отсроченной диарее. В свою очередь, она представляет угрозу в связи с быстрой дегидратацией возрастных пациентов, что требует назначения иринотекана у лиц старше 70 лет в редуцированной дозе – 300 мг/м^2 вместо 350 мг/м^2 при использовании в трехнедельном режиме [50].

При опухолях внутригрудной локализации в целом ряде ситуаций применяются довольно агрессивные и высокотоксичные подходы, использование которых может быть сопряжено с риском в старшей возрастной группе. Так, при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого стандартный подход предполагает использование химиолучевой терапии, которая у пожилых пациентов сопровождается более выраженной токсичностью, однако приводит к сравнимому увеличению трех- и пятилетней выживаемости [51]. Решить данную проблему на настоящий момент помогает применение вышеописанных шкал оценки сохранности пациента. Так, в одном из исследований, включившем 85 пациентов старше 75 лет после проведения комплексной гериатрической оценки больные были разделены на 3 группы: сохранные, умеренно-сохранные и несохранные («хрупкие»). Больные в первых двух группах получили агрессивное лечение, а в третьей – паллиативную помощь. Данный подход продемонстрировал различные результаты с точки зрения отдаленной выживаемости – 23,9 и 16,9 против 9,3 месяцев общей продолжительности жизни.

Другим примером необходимости агрессивного лечения для достижения результата является мелкоклеточный рак, который приблизительно в трети случаев встречается у лиц старше 70 лет. Агрессивный режим у пожилых пациентов обладает более выраженной токсичностью, однако при селекции, произведенной на основании геронтологических опросников, результаты лечения абсолютно сопоставимы с таковыми для молодых пациентов [52].

Заключение

В заключение надо сказать о том, что принятая на сегодня концепция предполагает определение тактики лечения не на основании возраста пациента, а в первую очередь на основании его функционального состояния. Это актуально для большинства заболеваний и группы сохранных пациентов, за редким исключением, когда метаболические особенности

состарившегося организма могут компрометировать ожидаемые преимущества. В свою очередь ожидания относительно продолжительности жизни малосохранных пациентов не изменяются при применении противоопухолевой терапии, что позволяет избежать ненужной токсичности. Таким образом, на сегодня основную проблему составляют решения по поводу пациентов с пограничным состоянием. Для них требуется проведение отдельных исследований и подтверждение необходимости агрессивного лечения, а также объема углубленного обследования, которое позволило бы более точно выделять группу с повышенным риском нежелательных явлений на фоне проведенного лечения.

Список литературы

1. *Garner W.B., Smith B.D., Ludmir E.B., Wakefield D.V., Shabason J., et al.* Predicting future cancer incidence by age, race, ethnicity, and sex // Journal of geriatric oncology. – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 101393.

2. *Smith B.D., Smith G.L., Hurria A., Hortobagyi G.N., Buchbloz T.A.* Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation // Journal of clinical oncology. – 2009. – Vol 27, № 17. – P. 2758–2765.

3. *Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A.* Cancer statistics, 2025 // CA: a cancer journal for clinicians. – 2025. – Vol. 75, № 1. – P. 10–45.

4. *Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr., Albain K.S.* Underrepresentation of patients 65 years of the age or older in cancer-treatment trials // The New England Journal of madicine. – 1999. – Vol. 341, № 27. – P. 2061–2067.

5. *Scher K.S., Hurria A.* Under-representation of older adults in cancer registration trials: know problem, little progress // Journal of clinical oncology. – 2012. – Vol. 30, № 17. – P. 2036–2038.

6. *Wildes T.M., Ruwe A.P., Fournier C., Gao F., Carson K.R., Piccirillo J.F., Tan B., Coldritz G.A.* Geriatric assesstement is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer // Journal of geriatric oncology. – 2013. – Vol. 4, № 3. – P. 227–234.

7. *Aparicio T., Jouve J.-L., Teillet L., Gargot D., Subtil F., Le Brun-Ly V., et al.* Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001–02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients // Clinical Trial. – 2013. – Vol. 31, № 11. – P. 1464–1470.

8. *Sawhney R., Sehl M., Naeim A.* Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part. I // Cancer Journal (Sudbury, Mass.). – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 449–460.

9. *Mariano C., Francl M., Pope J., Wong L., Lim H.J., Lohrisch C.* Comparison of toxicity experienced by older versus yonger patients enrolled inbreast cancer clinical trials // Clinical breast cancer. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 73–79.

10. *Jain R., Yee J.-L., Shaikh T., Au C., Handorf E., Meyer J.E., Dotan E.* Treatment-related toxicity and outcomes in older versus yonger patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation // Journal of geriatric oncology. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 668–674.

11. *Fried L.P., Ferucci L., Darer J., Williamson J.D., Andersson G.* Untangling the concepts of disability, frailty, and Comorbidity: implications for improved targeting and care // The journals of gerontology. Series A. Biological sciences &medical sciences. – 2004. – Vol. 59, № 3. – P. 255–263.

12. *Lipsitz L.A.* Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and fralty // The journals of gerontology. Series A. Biological sciences &medical sciences. – 2002. – Vol. 57, № 3. – P. 115–125.

13. *Inouye S.K., Peduzzi P.N., Robinson J.T., Hughes J.S., Horwitz R.I., Concato J.* Importance of functional mesasues in predicting mortality among older hospitalized patients // JAMA. – 1998. – Vol. 279, № 15. – P. 1187–1193.

14. *Subramaniam S., Aalberg J.J., Soriano R.P., Divino C.M.* The 5-Factor Modifield Frailty Index in the Geriatric Surgical Population // The American surgeon. – 2021. – Vol. 87, № 9. – P. 1420–1425.

15. *Reuben D.B., Ferrucci L., Wallace R., Tracy R.P., Corti M.C., Heimovitz H., Harris T.B.* The prognostic value of serum albumin in healthy older persons with low and high serum interleukin-6 (IL-6) levels // Journal of the American Geriatrics Society. – 2000. – Vol. 48, № 11. – P. 1404–1407.

16. *Cesari M., Leeuwenburgh C., Lauretani F., Onder g., Bandinelli S., Maraldi C., Guralnik J.M., Pabor M., Ferrucci L.* Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti Study // The American Journal of Clinical nutrition. – 2006. – Vol. 83, № 5. – P. 1142–1148.

17. *Ferrucci L., Guralnik J.M., Cavazzini C., Bandinelli S., Lauretani F., Bartali B., Repetto L., Longo D.L.* The frailty syndrome: a critical issue in geriatic oncology // Critical reviews in oncology/gematology. – 2023. – Vol. 46, № 2. – P. 127–137.

18. *Bandeen-Roche K., Xue Q.-L., Ferrucci L., Walston J., Guralnik J.M., Chaves P., Zeger C.L., Fried L.P.* Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies // The journals of gerontology. Series A. Biological sciences &medical sciences. – 2006. – Vol. 61, № 3. – P. 262–266.

18. *Hurria A., Togawa K., Mohile S.G., Owusu C., Klepin H.D., Gross C.P., Lichtman S.M., et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study // Journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 29, № 25. – P. 3457–3465.

19. *Hurria A., Mohile S., Graja A., Klepin H., Muss H., Chapman A., Feng T., Smith D., et al.* Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults with Cancer // Journal of clinical oncology. – 2016. – Vol. 34 – № 20. – P. 2366–2371.

20. *Sehl M., Sawhney R., Naem A.* Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part. I // Cancer Journal (Sudbury, Mass.). – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 461–473.

21. *Cusack B.J.* Pharmacokinetics in older persons // The American Journal of geriatric pharmatherapy. – 2004. – Vol. 2, № 4. – P. 274–302.

22. *Marchesini G., Bua V., Brunomi A., Bianchi G., Pisi P., Fabbri A., Zoli M., Pisi E.* Galactose elimination capacity and liver volume in aging man // Hepatology. – 1988. – Vol. 8, № 5. – P. 1079–1083.

23. *Sotaniemi E.A., Arranto A.J., Pelkonen O., Pasanen M.* Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions // Clinical pharmalogy and therapeuties. – 1997. – Vol. 61, № 3. – P. 331–339.

24. *Gentile S., Persico M., Orlando C., Le Grazie C., Di Pavona C., Coltorti M.* Age-associated decline of hepatic handling of cholephilic anions in humans is reverted by S-adenosylmethionine (SAMe) // Scandinavian Journal of clinical and laboratory investigation. – 1990. – Vol. 50, № 5. – P. 565–571.

25. *McLean A.J., Le Couteur D.G.* Aging biology and geriatric clinical pharmacology // Pharmalogical reviews. – 2004. – Vol. 56. – P. 163–184.

26. *Weinsteinm J.R. Anderson S.* The Aging kidney: physiological changes // Advances in chronic kidney disease. – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 302–307.

27. *Fuiano G., Sund S., Mazza G., Rosa M., Gaglioti A., Gallo G., Natale G., Andreucci M., Memoli B., De Nicola L., Conte G.* Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimuls in healthy older subjects // Kidney international. – 2001. – Vol. 59, № 3. – P. 1052–1058.

28. *Lengnan Xu, Chen Yu, Aiqun Chen, Chuanbao Li, Yonghui Mao.* Longitudinal Analysis of Renal Function Changes in Elderly Populations: Health Status Evalution and Risk Factor Assessment // Clinical interventions in aging. – 2024, № 19. – P. 1217–1224.

29. *Kotowicz M.A., Melton L.J. 3rd, Cedel S.L., O'Fallon W.M., Riggs B.L.* Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women // Journal of bone and mineral research. – 1990. – Vol 5, № 4. – P. 342–352.

30. *Fisher D., Bischoff I., Hanses A., Block S., Jost M., Ritz E., Mutschler E.* Renal handling of druygs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged // European Journal of clinical pharmacology. – 1999. – Vol 55, № 3. – P. 205–211.

31. *Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., Jusuf S.W., et al.* Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 25. – P. 3122–3131.

32. *Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis Jr. H.L., Von Hoff A.L., Rozencweig M., Muggia F.M.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // Annals of internal medicine. – 1979. – Vol. 91, № 5. – P. 710–717.

33. *Colbeigh M.A., Langimur V.K., Sledge G.W., Miller K.D., Haney L., Novotny W.F., Reimann J.D., Vassel A.* A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previosby treated metastatic breast cancer // Seminars in oncology. – 2003. – Vol. 30, № 5 suppl. 16. – P. 117–124.

34. *Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., Shak S., Paton V., Ashby M., Murphy M., Steward S.J., Keefe D.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience // Journal of clinical oncology. – 2002. – Vol. 20, № 5. – P. 1215–1221.

35. *Marchandise B., Schroeder E., Bosly A., Dayen C., Weinants P., Kremer R., Pouleur H.* Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographik analysis of left ventricular filling dynamics // American heart Journal. – 1989. – Vol. 118, № 1. – P. 92–98.

36. *Carver J.R., Schuster S.J., Glick J.H.* Doxorubicin cardiotoxity in the elderly: old drugs and new opportunities // Journal of clinical oncology. – 2008. – Vol. 26, № 19. – P. 3122–3124.

37. *Ritchie C.S., Kvale E., Fisch M.J.* Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists // Journal of oncology practice. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 371–374.

38. *Wolff J.L., Starfield B., Anderson G.* Prevalence, exenditures, and compliations of multiple chonic conditions in the elderly // Archives of internal medicine. – 2002. – Vol. 162, № 20. – P. 2269–2276.

39. *Koroukian S.M., Murray P., Madigan E.* Comorbidity, and disability, and geriatrick syndromes in elderly cancer patients receiving home health care // Journal of clinical oncology. – 2006. – Vol. 24, № 15. – P. 2304–2310.

40. *Niqvist-Streng J., Somi J., Martikainen J., Olsson M., et al.* Age and comorbidity in relation to treatment and survival outcomes in triple-negative breast cancer: A Swedish nationwide registry-based study // Journal of geriatric oncology. – 2025. – Vol. 16, № 5. – P. 102255.

41. *Sarfati D., Koczwara B., Jackson C.* The impact of comorbidity on cancer and its treatment // CA: a cancer journal for clinicians. – 2016. – Vol. 66, № 4. – P. 337–350.

42. *Siembida E.J., Reeve B.B., Zebrack B.J., Snyder M.A., Salsman J.M.* Measuring health-related quality of life in adolescent and young adult cancer survivors with the National Institutes of Health Patient-Reported Outcomes Measurement Information System®: Comparing adolescent, emerging adult, and young adult survivor perspectives // Psychooncology. – 2021. – Vol. 30, № 3. – P. 303–311.

43. *Hershman D.L., Till C., Wright J.D., Award D., Ramsey S.D., Barlow B.E., Minasian L.M., Unger J.* Comorbidites and Risk of Chemotherapy-induced Peripheral Neurophaty Amog Participants 65 Years or Older in Suthwest Oncology Group Clinical Trials // Journal of clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34, № 25. – P. 3014–3022.

44. *Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in

collaboration with the International Cardio-Oncology Society // European Journal of heart failure. – 2020. – Vol. 22, № 11. – P. 1945–1960.

45. *Vestal R.E.* Aging and pharmacology // Cancer. – 1997. – Vol. 80, № 7. – P. 1302–1310.

46. *Rodin M.B., Mohile S.G.* A practical approach to geriatric assessnent in oncology // Journal of clinical oncology. – 2007. – Vol. 25, № 14. – P. 1936–1944.

47. *Schrijvers D., Highley M., Bruyn E.D., A.T. Oosterom, J.B.* Vermorken Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents // Anticancer drugs. – 1999. – Vol. 10, № 2. – P. 147–153.

48. *Carlson R.W., Monch S., Hurrio A., Balducci L., Burstein H.J., Goldstein A.J., et al.* NCCN Task Force Report: breast cancer in the older woman // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2008, № 6. – Suppl. 4. – S. 1–25.

49. *Magnuson A., Sedrak M.S., Gross C.P., Tew W.P., et al.* Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer // Journal of clinical oncology. – 2021. – Vol. 39, № 6. – P. 608–618.

50. *Fuchs C.S., Moore M.R., Harker G., Villa L., Rinaldi D., Hecht J.R.* Phase III comparision of two irinotecan dosing regims in second-line therapy of metastatic colorectal cancer // Journal of clinical oncology. – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 807–814.

51. *Hardy D., Liu C.C., Cormier J.N., Xia R., Du X.L.* Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer // Annals of oncology, - 2010. – Vol. 21, № 9. – P. 1825–1833.

52. *Pallis A.G., Sheperd F.A., Lacombe D., Gridelli C.* Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 5. – P. 1192–2000.

References

1. *Garner W.B., Smith B.D., Ludmir E.B., Wakefield D.V., Shabason J., et al.* Predicting future cancer incidence by age, race, ethnicity, and sex. J Geriatr Oncol. 2023 Jan; 14(1): 101393. Doi: 10.1016/j.jgo.2022.10.008. Epub 2022 Oct 28.

2. *Smith B.D., Smith G.L., Hurria A., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A.* Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol. 2009 Jun 10; 27(17): 2758-65. Doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983. Epub 2009 Apr 29.

3. *Siegel R.L., Kratzer T.B., Giaquinto A.N., Sung H., Jemal A.* l Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Jan-Feb; 75(1): 10-45. Doi: 10.3322/caac.21871. Epub 2025 Jan 16.

4. *Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr., Albain K.S.* Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med. 1999 Dec 30; 341(27): 2061-7. Doi: 10.1056/NEJM199912303412706.

5. *Scher K.S., Hurria A.* Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. J Clin Oncol. 2012 Jun 10; 30(17): 2036-8. Doi: 10.1200/JCO.2012.41.6727. Epub 2012 Apr 30.

6. *Wildes T.M., Ruwe A.P., Fournier C., Gao F., Carson K.R., Piccirillo J.F., Tan B., Coldritz G.A.* Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. J Geriatr Oncol. 2013 Jul; 4(3): 227-34. Doi: 10.1016/j.jgo.2013.02.002.

7. *Aparicio T., Jouve J.-L., Teillet L., Gargot D., Subtil F., Le Brun-Ly V., et al.* Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. J Clin Oncol. 2013 Apr 10; 31(11): 1464-70. Doi: 10.1200/JCO.2012.42.9894. Epub 2013 Mar 4.

8. *Sawhney R., Sehl M., Naeim A.* Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J. 2005 Nov-Dec; 11(6): 449-60. Doi: 10.1097/00130404-200511000-00004.

9. *Mariano C., Francl M., Pope J., Wong L., Lim H.J., Lohrisch C.* Comparison of toxicity experienced by older versus younger patients enrolled in breast cancer clinical trials. Clin Breast Cancer. 2015 Feb; 15(1): 73-9. Doi: 10.1016/j.clbc.2014.09.002. Epub 2014 Sep 28.

10. *Jain R., Yee J.-L., Shaikh T., Au C., Handorf E., Meyer J.E., Dotan E.* Treatment-related toxicity and outcomes in older versus younger patients with esophageal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation. J Geriatr Oncol. 2020 May; 11(4): 668-674. Doi: 10.1016/j.jgo.2019.06.014. Epub 2019 Jun 28.

11. *Fried L.P., Ferucci L., Darer J., Williamson J.D., Andersson G.* Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004 Mar; 59(3): 255-63. Doi: 10.1093/gerona/59.3.m255.

12 *Lipsitz L.A.* Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002 Mar; 57(3): B115-25. Doi: 10.1093/gerona/57.3.b115.

13. *Inouye S.K., Peduzzi P.N., Robinson J.T., Hughes J.S., Horwitz R.I., Concato J.* Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. JAMA. 1998 Apr 15; 279(15): 1187-93. Doi: 10.1001/jama.279.15.1187.

14. *Subramaniam S., Aalberg J.J., Soriano R.P., Divino C.M.* The 5-Factor Modified Frailty Index in the Geriatric Surgical Population. Am Surg. 2021 Sep; 87(9): 1420-1425. Doi: 10.1177/0003134820952438. Epub 2020 Dec 30.

15. *Reuben D.B., Ferrucci L., Wallace R., Tracy R.P., Corti M.C., Heimovitz H., Harris T.B.* The prognostic value of serum albumin in healthy older persons with low and high serum interleukin-6 (IL-6) levels. J Am Geriatr Soc. 2000 Nov; 48(11): 1404-7. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2000.tb02629.x.

16. *Cesari M., Leeuwenburgh C., Lauretani F., Onder g., Bandinelli S., Maraldi C., Guralnik J.M., Pahor M., Ferrucci L.* Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. Am J Clin Nutr. 2006 May; 83(5): 1142-8. Doi: 10.1093/ajcn/83.5.1142.

17. *Ferrucci L., Guralnik J.M., Cavazzini C., Bandinelli S., Lauretani F., Bartali B., Repetto L., Longo D.L.* The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. Crit Rev Oncol Hematol. 2003 May; 46(2): 127-37. Doi: 10.1016/s1040-8428(02)00177-4.

18 *Hurria A., Togawa K., Mohile S.G., Owusu C., Klepin H.D., Gross C.P., Lichtman S.M., et al.* Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2011 Sep 1; 29(25): 3457-65. Doi: 10.1200/JCO.2011.34.7625. Epub 2011 Aug 1.

19. *Hurria A., Mohile S., Graja A., Klepin H., Muss H., Chapman A., Feng T., Smith D., et al.* Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. J Clin Oncol. 2016 Jul 10; 34(20): 2366-71. Doi: 10.1200/JCO.2015.65.4327. Epub 2016 May 16.

20. *Sehl M., Sawhney R., Naem A.* Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. Cancer J. 2005 Nov-Dec; 11(6): 449-60. Doi: 10.1097/00130404-200511000-00004.

21. *Cusack B.J.* Pharmacokinetics in older persons. Am J Geriatr Pharmacother. 2004 Dec; 2(4): 274-302. Doi: 10.1016/j.amjopharm.2004.12.005.

22. *Marchesini G., Bua V., Brunomi A., Bianchi G., Pisi P., Fabbri A., Zoli M., Pisi E.* Galactose elimination capacity and liver volume in aging man. Hepatology.1988 Sep-Oct; 8(5): 1079-83. Doi: 10.1002/hep.1840080516.

23. *Sotaniemi E.A., Arranto A.J., Pelkonen O., Pasanen M.* Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther. 1997 Mar; 61(3): 331-9. Doi: 10.1016/S0009-9236(97)90166-1.

24. *Gentile S., Persico M., Orlando C., Le Grazie C., Di Pavona C., Coltorti M.* Age-associated decline of hepatic handling of cholephilic anions in humans is reverted by S-adenosylmethionine (SAMe). Scand J Clin Lab Invest. 1990 Sep; 50(5): 565-71. Doi: 10.1080/00365519009089172.

25. *McLean A.J., Le Couteur D.G.* Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev. 2004 Jun; 56(2): 163-84. Doi: 10.1124/pr.56.2.4.

26. *Weinsteinm J.R. Anderson S.* The aging kidney: physiological changes. Adv Chronic Kidney Dis. 2010 Jul; 17(4): 302-7. Doi: 10.1053/j.ackd.2010.05.002.

27. *Fuiano G., Sund S., Mazza G., Rosa M., Gaglioti A., Gallo G., Natale G., Andreucci M., Memoli B., De Nicola L., Conte G.* Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. Kidney Int. 2001 Mar; 59(3): 1052-8. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031052.x.

28. *Lengnan Xu, Chen Yu, Aiqun Chen, Chuanbao Li, Yonghui Mao*. Longitudinal Analysis of Renal Function Changes in Elderly Populations: Health Status Evaluation and Risk Factor Assessment. Clin Interv Aging. 2024 Jul 3: 19:1217-1224. Doi: 10.2147/CIA.S450388. eCollection 2024.

29. *Kotowicz M.A., Melton L.J. 3rd, Cedel S.L., O'Fallon W.M., Riggs B.L.* Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women. J. Bone Miner Res. 1990 Apr; 5(4): 345-52. Doi: 10.1002/jbmr.5650050407.

30. *Fisher D., Bischoff I., Hanses A., Block S., Jost M., Ritz E., Mutschler E.* Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. Eur J Clin Pharmacol. 1999 May; 55(3): 205-11. Doi: 10.1007/s002280050619.

31. *Yeh E.T., Tong A.T., Lenihan D.J., Jusuf S.W., et al.* Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004 Jun 29; 109(25): 3122-31. Doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.

32. *Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., Davis Jr. H.L., Von Hoff A.L., Rozencweig M., Muggia F.M.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Intern Med. 1979 Nov; 91(5): 710-7. Doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710.

33. *Colbeigh M.A., Langimur V.K., Sledge G.W., Miller K.D., Haney L., Novotny W.F., Reimann J.D., Vassel A.* A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin Oncol. 2003 Oct; 30(5 Suppl 16): 117-24. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2003.08.013.

34. *Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., Shak S., Paton V., Ashby M., Murphy M., Steward S.J., Keefe D.* Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002 Mar 1; 20(5): 1215-21. Doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.

35. *Marchandise B., Schroeder E., Bosly A., Dayen C., Weinants P., Kremer R., Pouleur H.* Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. Am Heart J. 1989 Jul; 118(1): 92-8. Doi: 10.1016/0002-8703(89)90077-x.

36. *Carver J.R., Schuster S.J., Glick J.H.* Doxorubicin cardiotoxicity in the elderly: old drugs and new opportunities. J Clin Oncol. 2008 Jul 1; 26(19): 3122-4. Doi: 10.1200/JCO.2008.16.5274.

37. *Ritchie C.S., Kvale E., Fisch M.J.* Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. Oncol Pract. 2011 Nov; 7(6): 371-4. Doi: 10.1200/JOP.2011.000460.

38. *Wolff J.L., Starfield B., Anderson G.* Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. Arch Intern Med. 2002 Nov 11; 162(20): 2269-76. Doi: 10.1001/archinte.162.20.2269.

39. *Koroukian S.M., Murray P., Madigan E.* Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. J Clin Oncol. 2006 May 20; 24(15): 2304-10. Doi: 10.1200/JCO.2005.03.1567.

40. *Niqvist-Streng J., Somi J., Martikainen J., Olsson M., et al.* Age and comorbidity in relation to treatment and survival outcomes in triple-negative breast cancer: A Swedish nationwide registry-based study. Geriatr Oncol. 2025 Jun; 16(5): 102255. Doi: 10.1016/j.jgo.2025.102255. Epub 2025 May 8.

41. *Sarfati D., Koczwara B., Jackson C.* The impact of comorbidity on cancer and its treatment. CA Cancer J Clin. 2016 Jul; 66(4): 337-50. Doi: 10.3322/caac.21342. Epub 2016 Feb 17.

42. *Siembida E.J., Reeve B.B., Zebrack B.J., Snyder M.A., Salsman J.M.* Measuring health-related quality of life in adolescent and young adult cancer survivors with the National Institutes of Health Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® : Comparing adolescent, emerging adult, and young adult survivor perspectives. Psychooncology. 2021 Mar; 30(3): 303-311. Doi: 10.1002/pon.5577. Epub 2020 Oct 30.

43. *Hershman D.L., Till C., Wright J.D., Award D., Ramsey S.D., Barlow B.E., Minasian L.M., Unger J.* Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. J Clin Oncol. 2016 Sep 1; 34(25): 3014-22. Doi: 10.1200/JCO.2015.66.2346. Epub 2016 Jun 20.

44. *Lyon A.R., Dent S., Stanway S., Earl H., Brezden-Masley C., et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. E J Heart Fail. 2020 Nov; 22(11): 1945-1960. Doi: 10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.

45. *Vestal R.E.* Aging and pharmacology. Cancer. 1997 Oct 1; 80(7): 1302-10. Doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971001)80:7<1302::aid-cncr16>3.0.co;2-b.

46. *Rodin M.B., Mohile S.G.* A practical approach to geriatric assessment in oncology. J Clin Oncol. 2007 May 10; 25(14): 1936-44. Doi: 10.1200/JCO.2006.10.2954.

47. *Schrijvers D., Highley M., Bruyn E.D., Oosterom A.T., Vermorken J.B.* Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. Anticancer Drugs. 1999 Feb; 10(2): 147-53. Doi: 10.1097/00001813-199902000-00002.

48. *Carlson R.W., Monch S., Hurrio A., Balducci L., Burstein H.J., Goldstein A.J., et al.* NCCN Task Force Report: breast cancer in the older woman. J Natl Compr Canc Netw. 2008: 6 Suppl 4: S1-25; quiz S26-7.

49. *Magnuson A., Sedrak M.S., Gross C.P., Tew W.P., et al.* Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. J Clin Oncol. 2021 Feb 20; 39(6): 608-618. Doi: 10.1200/JCO.20.02063. Epub 2021 Jan 14.

50. *Fuchs C.S., Moore M.R., Harker G., Villa L., Rinaldi D., Hecht J.R.* Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. Clin Oncol. 2003 Mar 1; 21(5): 807-14. Doi: 10.1200/JCO.2003.08.058.

51. *Hardy D., Liu C.C., Cormier J.N., Xia R., Du X.L.* Cardiac toxicity in association with chemotherapy and radiation therapy in a large cohort of older patients with non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2010 Sep; 21(9): 1825-1833. Doi: 10.1093/annonc/mdq042. Epub 2010 Mar 8.

52. *Pallis A.G., Sheperd F.A., Lacombe D., Gridelli C.* Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients. Cancer. 2010 Mar 1; 116(5): 1192-200. Doi: 10.1002/cncr.24833.