

ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, ОСЛАБЛЕННЫХ, ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПЛОХИМ СОМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

И.А. Герк

POSSIBILITIES OF SYSTEMIC THERAPY IN ELDERLY, FRAIL, PATIENTS WITH COMORBIDITIES AND POOR PERFORMANCE STATUS

И.А. Герк

Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2
ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.

I.A. Gerk

Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy № 2, St. Petersburg, «St. Petersburg
Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N.P. Napalkov» (St. Petersburg, Russia),
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A.

В данной статье будут рассмотрены возможности системного лечения для тех пациентов, которые обычно не включаются в клинические исследования: пациенты старшей возрастной группы, имеющие сопутствующие заболевания и с плохим соматическим статусом. Будут представлены имеющиеся литературные данные и описаны варианты системной терапии для данных когорт больных.

Ключевые слова: паллиативная терапия, пожилые пациенты, гериатрическая оценка, ослабленные пациенты, коморбидность, плохое общее состояние, метрономная терапия.

Elderly, frail patients, patients who have comorbidities or poor performance status are usually ineligible to clinical trials. Considering this, there is lack of data regarding systemic anticancer treatment in those groups of patients. In the article will be provided a comprehensive review of data and discussed possibilities of treatment for these cohorts of patients.

Key words: palliative care, elderly patients, geriatric assessment, frail, comorbidity, poor performance status, metronomic therapy.

Введение

Системная терапия в онкологии позволяет продлить жизнь и улучшить ее качество многим пациентам с распространенным опухолевым процессом. Развитие химиотерапии, появление новых таргетных и иммунологических препаратов в последние годы способствовало значительному улучшению результатов лечения.

Принятие решения о назначении противоопухолевой терапии основывается на результатах крупных проспективных рандомизированных исследований, что является «золотым стандартом» в медицине в целом и в онкологии в частности, поскольку позволяет с высокой вероятностью продемонстрировать эффективность вмешательства и при этом избежать систематических ошибок, свойственных другим типам исследований. У такого подхода есть и обратная сторона, так как в рамках клинических исследований лечение доступно только тщательно отобранному пациентам. В большинстве случаев это молодые пациенты без выраженной сопутствующей

шей патологии, с соматическим статусом ECOG 0–1. Подобные критерии действительно помогают оценивать эффективность лечения или регистрировать новые препараты, но в то же время они мало отражают реальную клиническую практику [1]. Поэтому немалая часть пациентов попадает в «серую зону», когда нет возможности точно оценить потенциальную пользу и риски от назначения терапии. Это приводит к тому, что таких пациентов чаще всего не рассматривают в качестве кандидатов для системного лечения. К основным группам пациентов, которых исключают из исследований и для которых, в связи с этим, назначение противоопухолевого лечения является предметом дискуссий, относятся: пожилые, с сопутствующими заболеваниями, в тяжелом общем состоянии.

В данной статье будут рассмотрены возможности системного лечения в данных группах больных.

Пожилый возраст

Около 50% новых случаев онкологических заболеваний приходится на пациентов старше 65 лет. С учетом старения населения, количество пожилых пациентов в ближайшие десятилетия будет только расти [2]. Несмотря на это, новые противоопухолевые препараты изучаются на более молодой популяции, что, как уже было отмечено выше, не отражает реальную клиническую практику [3]. Пожилые пациенты исключаются из клинических исследований по ряду причин: высокая коморбидность, полипрагмазия, плохой соматический статус, а иногда и просто только на основании возраста. Так, например, в исследовании Трастузумаба в адьювантной терапии HER2-положительного рака молочной железы не включались пациентки старше 70 лет [4].

Фармакокинетика и фармакодинамика противоопухолевых препаратов у молодых и пожилых пациентов может значимо отличаться. Возрастные физиологические процессы, – такие как снижение гломерулярной фильтрации, метаболической активности печени, изменение объема распределения, – у больных старшей возрастной группы являются факторами риска развития побочных эффектов противоопухолевой терапии. С возрастом происходит снижение резервов костного мозга, что становится причиной возникновения непредсказуемой миелотоксичности и увеличения частоты глубоких нейтропений на фоне стандартных режимов химиотерапии [5]. Помимо худшей переносимости цитостатиков, у пожилых пациентов также отмечается большая токсичность при применении таргетной и иммунотерапии. Например, объединенный анализ CDK4/6-ингибиторов показал, что у пациенток старше 75 лет наблюдались значительно более высокие показатели токсических эффектов, модификаций доз и снижение качества жизни [6]. Несколько наблюдательных когортных исследований показали повышенный риск токсических эффектов 3-й степени у пожилых пациентов, полу-

чающих ингибиторы контрольных точек, особенно если у них были гериатрические нарушения [7]. Кроме того, крупное проспективное когортное исследование показало, что у пожилых пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек анти-PD1, нежелательные явления возникали чаще, и нередко приводили к прекращению терапии [8]. Таким образом, абсолютно справедливо замечание, что риск токсичности у пожилых пациентов значительно выше, чем у молодой популяции [9].

Одним из путей решения данной проблемы является изучение редуцированной дозы терапии. Например, в исследовании FOCUS2 включались пожилые и ослабленные пациенты с распространенным колоректальным раком, которые ранее не получали системного лечения и оттого считались неподходящими для химиотерапии в полных дозах. Одна половина пациентов получала фторпиримидины (Капецитабин или 5-Фторуацил), а другая – комбинацию фторпиримидина с Оксалиплатином. Лечение начиналось с изначальным снижением дозы на 20% от стандартной с возможностью эскалации в случае хорошей переносимости. Только у 10–18% пациентов было увеличение дозы, при этом 41–55% потребовалась еще большая редукция дозировки. Авторы продемонстрировали, что добавление Оксалиплатина увеличивало частоту объективных ответов, показывало тренд к увеличению безпрогрессивной выживаемости и улучшало общую пользу от лечения. Исследователи сделали вывод, что необходимо продолжить изучение редуцированных доз химиопрепаратов у данной популяции пациентов [10]. В результате было проведено два исследования для пожилых и ослабленных пациентов с гастроэзофагеальным раком – 321GO и GO2. В первом пациенты получали химиотерапию с редукцией доз на 20% по схеме Эпирубицин+Оксалиплатин+Капецитабин, или Оксалиплатин+Капецитабин, или один Капецитабин, и было обнаружено, что наилучшее соотношение эффективности и токсичности отмечается в группе Оксалиплатин+Капецитабин (XELOX) [11]. Во втором исследовании пациентов поделили на три группы по интенсивности химиотерапии по схеме XELOX: 100%, 80% и 60% от стандартной дозировки. В группе с более низкой дозой переносимость оказалась наилучшей; при этом выживаемость без прогрессирования оказалась не хуже, чем в группе контроля [12]. Несмотря на такие результаты, снижение дозы не всегда положительно влияет на исходы. Так, в исследовании пожилых пациенток с раком яичников стандартный режим химиотерапии по схеме Карбоплатин+Паклитаксел оказался эффективнее и лучше переносился, чем Карбоплатин в монорежиме [13].

Из этого следует, что собственно возраст не должен являться показанием для коррекции схемы или дозы терапии. Независимыми факторами, которые могут негативно влиять на результат лечения и токсичность являются, например, плохой соматический статус

[14] и большое количество принимаемых препаратов (более 3) [15]. Хронологический возраст может не коррелировать с физиологическими нарушениями и снижением функционального резерва, которые существенно различаются у разных людей, поэтому мы и видим серьезные различия между пациентами, которые включены в рандомизированные исследования и теми, кто встречается в реальной клинической практике. Классические онкологические методы оценки функционального статуса (такие как Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) или индекс Карновского), не отражают функциональные нарушения у больных старшей возрастной группы [16]. Поэтому в рамках гериатрической онкологии было разработано множество различных шкал для оценки физического и психического здоровья, социальных отношений, питания и удовлетворенности качеством жизни. Их применение, наряду с оценкой врача-гериатра, по результатам ряда исследований позволяет выделить группы пациентов, которым показано проведение химиотерапии в полных дозах, с редукцией доз или рекомендовано проведение только симптоматической терапии. В результате у пациентов, которые прошли специализированную гериатрическую оценку, реже развивались нежелательные явления 3–5 степени, было лучше качество жизни, требовалось меньше экстренных госпитализаций [16, 17]. Значимых отличий в выживаемости при этом не отмечалось. В другом исследовании, где кроме разделения на группы проводилась также и коррекция выявляемых гериатрических синдромов (таких как нарушение питания, гиподинамия, депрессия), помимо улучшения переносимости терапии, наблюдалось также положительное влияние на общую выживаемость [18].

К сожалению, внедрение гериатрической оценки в рутинную клиническую практику сопряжено с рядом проблем, которые в первую очередь связаны с отсутствием врача-гериатра в большинстве специализированных центров. Тем не менее, можно с уверенностью заключить, что лечение рака у пожилых людей должно быть сосредоточено на степени сопутствующей патологии и функциональном статусе, а не на хронологическом возрасте.

Сопутствующая патология

Сопутствующая патология также является одним из факторов, который часто ограничивает онкологов в выборе той или иной тактики лечения. Снижение функции внутренних органов приводит к изменению всасывания, метаболизма и выведения препаратов, что может сказаться на их эффективности и токсичности. Дополнительным фактором является необходимость применения множества медикаментов – полипрагмазия, что также негативно отражается на рисках при применении противоопухолевых лекарств.

Нарушение функции почек может привести к более высоким пиковым уровням препарата и более

длительному воздействию химиотерапии, вызывая чрезмерную токсичность соединений, клиренс которых зависит от почечной экскреции (например, Метотрексат или Цисплатин), особенно когда они сочетаются с другими препаратами, также связанными с почечной дисфункцией (например, нестероидными противовоспалительными препаратами). При минимальном и умеренном снижении функции почек возможна коррекция дозы цитостатиков в соответствии с инструкцией или клиническими рекомендациями. Особым случаем является проведение лекарственной терапии пациентам с терминальной почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе. В таком случае назначение химиопрепаратов рекомендовано соотносить со временем проведения гемодиализа и редуцировать дозу в случае выведения препаратов почками. Преимуществом назначения моноклональных антител, к которым относятся многие таргетные и иммунологические препараты, является их свойство подвергаться протеолитическому катаболизму и внутриклеточной деградации после связывания с мишенью, в связи с чем они могут применяться без коррекции доз при почечной и печеночной недостаточности [19].

В связи с тем, что метаболизм ряда противоопухолевых средств (таких, как например Иринотекан или Доцетаксел), осуществляется в печени, снижение функции печени приводит к замедлению метаболизма и выведения препаратов. Это может привести к развитию еще большей системной и печеночной токсичности. Еще одна причина поражения печени и возникновения нежелательных явлений – лекарственные взаимодействия. Пациенты с онкологическими заболеваниями получают помимо противоопухолевой терапии ряд лекарственных препаратов, направленных на коррекцию осложнений химиотерапии и лечение сопутствующих заболеваний (обезболивающие, противорвотные, противосудорожные и т. д.). Большинство лекарственных препаратов метаболизируется при участии системы цитохромов P450; определенные лекарственные вещества могут быть индукторами или ингибиторами цитохромов данной системы, вследствие чего при их сочетании риск развития нежелательных явлений возрастает. Поэтому при назначении противоопухолевой терапии необходимо учитывать весь спектр сопутствующих заболеваний и принимаемых по этому поводу препаратов, чтобы минимизировать риск непредвиденного взаимодействия.

Для таких нозологий, как, например, рак мочевого пузыря, Цисплатин входит в стандарты лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим заболеванием, однако более 50% пациентов с уротелиальным раком не подлежат цисплатинсодержащей химиотерапии. Это пациенты с состоянием ECOG 2–4, клиренсом креатинина менее 60 мл/мин, потерей слуха или периферической нейропатией более

2-й степени, сердечной недостаточностью III–IV класса по NYHA. В связи с таким широким кругом противопоказаний были разработаны специальные алгоритмы терапии для этой группы пациентов.

Но помимо уротелиального рака, препараты платины являются основой лечения и некоторых других заболеваний, например опухолей головы и шеи, а также рака легкого. Существует довольно большая популяция пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), у которых есть значимые сопутствующие заболевания, снижен соматический статус, либо они относятся к старшей возрастной группе, – словом, кто не сможет перенести такую «стандартную» терапию. Таким больным обычно предлагается монокимиотерапия, иногда паллиативная лучевая терапия или же симптоматическое лечение [20]. Крупное международное исследование IPSOS обратило внимание на эту популяцию больных [23]. Включались пациенты с НМКРЛ и ECOG 2–3, старше 70 лет, имевшие сопутствующие заболевания или другие противопоказания к препаратам платины. Исследуемая группа получала Атезолизумаб, а группа контроля монокимиотерапию – Гемцитабин или Винорелбин. В группе иммунотерапии была выше частота объективных ответов (16,9% против 7,9%), медиана общей выживаемости (10,3 месяцев против 9,2), двухлетняя выживаемость (24,3% против 12,4%), реже возникали нежелательные явления 3–4 степени (16,3% против 33,3%), лучше были качество жизни и контроль симптомов.

При опухолях головы и шеи стандартом терапии уже давно является комбинация Цисплатина и Фторурацила (с недавних пор с добавлением иммунотерапии в случае положительной экспрессии PD-L1). Для пациентов, которые не являются кандидатами для назначения данного режима, изучается еженедельное применение Карбоплатина и Паклитаксела с Цетуксимабом [22] или иммунотерапией [23]. Данные комбинации демонстрируют удовлетворительную переносимость и хорошую эффективность, однако их регистрация и широкое использование еще требуют проведения рандомизированных исследований.

Онкологические пациенты очень часто имеют также и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) из-за общих факторов риска, схожих патофизиологических процессов в их развитии, кардиотоксичности различных видов противоопухолевого лечения. Риск смерти от ССЗ при наличии злокачественной опухоли в 2 раза выше, чем в общей популяции [24], при этом ССЗ в этой группе пациентов являются второй причиной смерти после самого рака [25]. Анализ национального регистра в Англии, включивший 643 тысячи человек, показал, что у 16,2% пациентов с раком отмечались ССЗ. Это ассоциировалось со снижением шанса на проведение противоопухолевого лечения, в том числе на 26% ниже была вероятность получить химиотерапию [26]. Наличие ССЗ ограничивает выбор

терапевтических агентов для лечения рака. Снижение функции левого желудочка независимо связано с будущим риском кардиотоксичности некоторых групп препаратов. Сюда относятся и анти-HER2-антитела Трастузумаб и Пертузумаб, и антрациклины, которых следует избегать, насколько это возможно, у пациентов с изначальным снижением функции левого желудочка. Ишемическая болезнь сердца является фактором риска токсичности VEGF-ингибиторов, таких как Бевацизумаб или Рамуцирумаб, а также фторпиримидинов, таксанов и препаратов платины.

Частой причиной смерти и осложнений у онкологических больных является венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Для ее лечения применяются низкомолекулярные гепарины или новые пероральные антикоагулянты. Сам по себе факт тромбоза не должен являться причиной для отказа в лечении. Например, в клиническом исследовании Caravaggio, где сравнивались Апиксабан и Дальтепарин у онкологических пациентов с ВТЭ, 59% пациентов получали противоопухолевое лечение во время исследования [27]. При этом следует избегать назначения препаратов, повышающих риск тромбозов, например, блокаторов ангиогенеза. С учетом повышения риска тромбозов у пациентов с злокачественными новообразованиями, рекомендовано в первую очередь внимательно подходить к профилактике ВТЭ.

Группа пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), которым может быть показано назначение иммунотерапии, представляет собой новую актуальную проблему. Существует обоснованное опасение, что активация иммунной системы при применении ингибиторов контрольных точек приведет также к обострению аутоиммунного процесса. В большинстве крупных исследований современных иммунологических препаратов пациенты с АИЗ исключались, однако уже накоплены данные и для этой популяции больных. Так, в ретроспективном исследовании Leonardi et al. было включено 56 пациентов с НМКРЛ и АИЗ, которые получали иммунотерапию. У 25 пациентов (45%) были ревматологические заболевания (наиболее частым был ревматоидный артрит), у 16 (29%) были дерматологические заболевания (наиболее частым был псориаз), у 9 (16%) были эндокринные заболевания (например, болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото), а у 6 (11%) наблюдались расстройства желудочно-кишечного тракта (т. е. язвенный колит и болезнь Крона). Только у 10 пациентов (18%) были симптомы АИЗ, и все эти пациенты имели 1–2 степень тяжести АИЗ. Обострение АИЗ произошло у 13 пациентов (23%), причем только двум пациентам пришлось временно прекратить иммунотерапию. Четырем пациентам потребовались системные кортикостероиды, тогда как остальным потребовались местные или внутрисуставные кортикостероиды, НПВП, опиоиды и Гидроксихлорохин, а одному пациенту потребовался Левотироксин. У половины пациентов, у которых на момент начала

иммунотерапии наблюдались симптомы АИЗ, развилось обострение процесса по сравнению с 18% бессимптомных пациентов. Частота обострений АИЗ была численно выше у пациентов, получавших иммуносупрессивное или иммуномодулирующее лечение, – по сравнению с теми, кто его не получал (36% против 20% соответственно), но эта разница не была статистически значимой. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) наблюдались у 21 пациента (38%), при этом у большинства (74%) была токсичность 1-й и 2-й степени, и только семи пациентам потребовалось системное применение кортикостероидов. Общий ответ на иммунотерапию в этом исследовании составил 22%, что сопоставимо с частотой ответа 19%, наблюдаемой при применении Ниволумаба во второй линии терапии НКРЛ. Похожее ретроспективное исследование было проведено для больных с меланомой кожи и АИЗ, получавших анти PD-1-ингибиторы [29]. Было выявлено 52 пациента, у 15 (29%) из которых были клинические проявления АИЗ. Авторы обнаружили, что у 20 пациентов (38%) наблюдалось обострение АИЗ, потребовавшее иммуносупрессии, тогда как только двум пациентам (4%) потребовалось прекратить терапию из-за обострения. У 15 (29%) пациентов развились ИОНЯ, четырем из них (8%) потребовалось прекратить иммунотерапию. Частота ответов на лекарственное лечение составила 33%, что соотносится с общей популяцией больных. Таким образом, не следует отказываться в лечении исключительно на основании АИЗ в анамнезе. Частота ответов на иммунотерапию схожа с популяцией без АИЗ, и, хотя ИОНЯ и обострения АИЗ иногда случаются, они обычно бывают низкой степени тяжести и поддаются лечению кортикостероидами. Однако следует соблюдать строгую осторожность и даже избегать применения иммунотерапии у пациентов с АИЗ, вовлекающими неврологические или нервно-мышечные системы, пациентов с жизнеугрожающими АИЗ в анамнезе, с плохим контролем симптомов АИЗ или на высоких дозах иммуносупрессоров. Пациенты с хорошо контролируемым АИЗ, не требующие иммуносупрессии и без недавнего обострения заболевания, по-видимому, имеют меньший риск развития токсичности иммунотерапии [30].

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний у онкологических пациентов диктует необходимость междисциплинарного взаимодействия, чтобы максимально снизить риски токсичности и увеличить пользу от проводимого лечения. При назначении противоопухолевой терапии рекомендовано оценивать лекарственные взаимодействия, чтобы уменьшить вероятность развития нежелательных явлений и ятрогении.

Общее состояние

Общее состояние, или соматический статус пациента является одним из наиболее важных факторов в лечении рака, поскольку он играет роль как в форми-

ровании прогноза, так и в определении наилучшей тактики лечения. Соматический статус – это способность пациента выполнять определенные повседневные действия (такие как одевание, питание и купание) без помощи других, а также более сложные действия, к примеру, уборку дома и обычную работу. Он оценивается по двум самым распространенным шкалам – ECOG и Karnofsky. Пациенты с ECOG 3–4, как правило, хуже переносят противоопухолевое лечение и имеют менее благоприятные исходы терапии [31]. Поскольку целью лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями является продление жизни и улучшение ее качества, а противоопухолевое лечение само по себе несет риски токсичности и тяжелых, даже жизнеугрожающих осложнений, то польза от лечения у пациентов со сниженным функциональным состоянием может и не перевешивать риски. Поэтому еще с начала 1980-х гг. введены рекомендации не проводить химиотерапию пациентам с ECOG 3–4 [32]; новые же лекарства обычно изучаются на пациентах с ECOG 0–1. Однако существуют такие заболевания, при которых тяжесть общего состояния обусловлена осложнениями основного заболевания, а опухоль при этом является высокочувствительной к химиотерапии. В последние десятилетия также стали появляться более целенаправленные методы терапии – таргетная и иммунотерапия, обладающие также благоприятным профилем токсичности. Существуют определенные когорты пациентов с активирующими мутациями, противоопухолевое лечение у которых, даже при плохом общем состоянии, может принести пользу и продлить жизнь.

Одним из самых высокочувствительных к химиотерапии заболеваний является лимфома. Распространенный лимфопролиферативный процесс нередко ассоциирован с разнообразными клиническими проявлениями и сниженным соматическим статусом. Несмотря на риски развития токсичности, назначение противоопухолевого лечения значительно увеличивает шансы на выживание. Например, из 36 пациентов старше 70 лет и ECOG 3–4 с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (n=34) и лимфомой Беркитта (n=2), лечившихся в одном из гематологических центров Лондона с 2000 по 2010 гг., те пациенты, которые получали «интенсивную» химиотерапию (к ней относились СНОР и R-СНОР), показали наилучший результат трехлетней выживаемости (64%) по сравнению с теми, кто получал менее интенсивные режимы химиотерапии (14%) или вообще не получал лечения (0%). Прикованные к постели пациенты перед проведением химиотерапии 5–7 дней получали стероиды, а доза химиотерапии на 1-м цикле у большинства пациентов была редуцирована на 50%, однако к 3-му циклу всем пациентам удалось повысить дозы до полных [33]. В реальной клинической практике мы также встречаем подобных пациентов.

Пациенты с герминогенными опухолями облада-

ют высокими шансами на излечение при химиотерапевтическом лечении, однако комбинированное лечение по схеме ВЕР может вызвать жизнеугрожающие осложнения у части пациентов с крайне высокими уровнями онкомаркеров и плохим соматическим статусом. В исследовании, проведенном в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, было продемонстрировано, что проведение первого цикла химиотерапии в редуцированных дозах (так называемый «стабилизационный» курс) ассоциировалось со значительным снижением числа жизнеугрожающих осложнений (с 76% до 44%) без ухудшения общей выживаемости (ОР 0,99, 95% ДИ 0,44–2,26) [34].

Пациенты с наличием определенных биомаркеров представляют собой особую группу. Они могут получить пользу от системной терапии, несмотря на плохое общее состояние. Существуют описания клинических случаев пациентов с тяжелым соматическим статусом, у которых был диагностирован НМКРЛ с активирующими мутациями: на фоне таргетной терапии у них быстро происходило улучшение состояния [35, 36]. Такой значительный ответ специалисты называли «эффектом Лазаря».

При наличии микросателлитной нестабильности (MSI-H) повышена чувствительность опухоли к иммунотерапии. В ретроспективном анализе пациентов с MSI-H, прогрессированием на фоне как минимум одной линии лечения и ECOG 2–3, у 33% пациентов был отмечен объективный ответ, медиана длительности которого составила 16,9 месяцев. 18-месячная общая выживаемость составила 50,8%. У 52% пациентов было отмечено улучшение общего состояния до ECOG 1 и у 30% до ECOG 0. Это свидетельствует о том, что даже плохой соматический статус может быть восстановлен при проведении высокоэффективного лечения [37].

Наличие биомаркеров чувствительности характерно только для малой части пациентов, но что же предложить остальным? Одним из возможных вариантов, который был изучен на пациентах в Санкт-Петербургском клиническом научно-практическом центре специализированных видов медицинской помощи (онкологической), является метромная химиотерапия [38]. Идея этого метода заключается в непрерывном введении низких доз лекарственных

препаратов с целью воздействия на опухолевые клетки и их микроокружение. С 2016 по 2019 гг. 868 пациентов получили химиотерапию по схеме СМ, которая включала в себя Циклофосфамид 50 мг ежедневно внутрь и Метотрексат 2,5 мг два раза в день внутрь, два раза в неделю. Были проанализированы 678 больных, среди которых большинство составили пациенты старшей возрастной группы – 377 человек. В ослабленном или тяжелом состоянии было 343 человека (ECOG 2, 3 и 4 – 279, 62 и 2 человека соответственно). С точки зрения нозологии, больные были крайне гетерогенны. Основной контингент составили пациенты, у которых диагностирован рак толстой кишки, рак молочной железы, опухоли головы и шеи, рак легкого и первично-множественные опухоли. Объективный ответ опухоли на лечение у таких больных составил 8,1%. При этом стабилизация процесса – 68,9%. Прогрессирование было зарегистрировано в 23% случаев. Стабилизация процесса на фоне метромной терапии является важным маркером эффективности; при этом принципиальное значение имеет длительность стабилизации, которая коррелирует со временем до прогрессирования опухоли, что, в конечном счете, может служить и суррогатным маркером общей выживаемости. Результаты данного исследования показали, что треть ослабленных больных со стабильным объемом опухоли, резистентных к стандартной терапии, имеют время до прогрессирования более 6 месяцев. Без лечения в подобной ситуации медиана времени до прогрессирования составляет 2–3 месяца. При этом схема имела благоприятный профиль токсичности и хорошо переносилась пациентами.

Заключение

Таким образом, несмотря на пожилой возраст, сопутствующие заболевания, плохой соматический статус существуют группы пациентов, для которых противоопухолевое лечение будет нести определенную пользу и потому должно быть рассмотрено. В то же время нельзя забывать, что «перелечивание» и проведение системного лечения в последние недели жизни онкологических больных может нести риски снижения качества жизни, трат времени в отделениях неотложной, а не паллиативной помощи и при этом не дать ожидаемого клинического результата [39].

Список литературы

1. Sorbye H., Pfeiffer P., Cavalli-Björkman N., Quortrup C., Holsen M.H., Wentzel-Larsen T., Glimelius B. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 20. – P. 4679–4687.
2. Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Soerjomataram I. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study // *International journal of cancer*. – 2019. – Vol. 144, № 1. – P. 49–58.
3. Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J., Coltman Jr. C.A., Albain K.S. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341, № 27. – P. 2061–2067.

4. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chab A., Pawlicki M., Pinter T. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer // *New England journal of medicine*. – 2011. – Vol. 365, № 14. – P. 1273–1283.
5. Алексеева Ю.В., Семизлазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Ткаченко Е.В., Каспаров Б.С., Бриш Н.А., Телетаева Г.М., Филатова Л.В., Служев М.И., Семизлазов В.В., Проценко С.А., Беляев А.М. Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии // *Современная онкология*. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 133–140.
6. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., Wedam S., Amiri-Kordestani L., Tang S., Sridhara R., Sanchez J., Prowell T.M., Kluetz P.G., King-Kallimanis B.L. Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 37, № 36. – P. 3475–3483.
7. van Holstein Y., Kapiteijn E., Bastiaannet E., van den Bos F., Portielje J., de Glas N.A. Efficacy and adverse events of immunotherapy with checkpoint inhibitors in older patients with cancer // *Drugs & Aging*. – 2019. – Vol. 36. – P. 927–938.
8. Baldini C., Romano P.M., Voisin A.L., Danlos F.X., Champiat S., Laghouati S., Kfoury M., Vincent H., Postel-Vinay S., Varga A., Vuagnat P. Impact of aging on immune-related adverse events generated by anti-programmed death (ligand) PD-(L) 1 therapies // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 129. – P. 71–79.
9. Wildiers H., de Glas N.A. Anticancer drugs are not well tolerated in all older patients with cancer. *The Lancet Healthy Longevity* // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2020. – Vol. 1, № 1. – P. e43–e47.
10. Seymour M.T., Thompson L.C., Wasan H.S., Middleton G., Brewster A.E., Shepherd S.F., O'Mabony M.S., Maughan T.S., Parmar M., Langley R.E. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 377, № 9779. – P. 1749–1759.
11. Hall P.S., Lord S.R., Collinson M., Marshall H., Jones M., Lowe C., Howard H., Swinson D., Velikova G., Anthoney A., Roy R. A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO) // *British journal of cancer*. – 2017. – Vol. 116, № 4. – P. 472–478.
12. Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., Waters J.S., Petty R., Allmark C., Ruddock S., Falk S., Wadsley J., Roy R., Tillett T. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: the GO2 phase 3 randomized clinical trial // *JAMA oncology*. – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 869–877.
13. Falandry C., Rousseau F., Mouret-Reynier M.A., Tinquaut F., Lorusso D., Herrstedt J., Savoye A.M., Stefani L., Bourbouloux E., Sverdlin R., D'Hondt V. Efficacy and safety of first-line single-agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer: a GINECO/GCIG randomized clinical trial // *JAMA oncology*. – 2021. – Vol. 7, № 6. – P. 853–861.
14. Wu L., Berkaliyeva A., Silberman E.S., Rudshbeyn M., Moss D., Sobval S., Hill-Oliva M., Gandhi S., Cohen D.J. Clinical outcomes of patients who are frail and elderly with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treated with chemotherapy. – 2023.
15. Lebreton C., Cantarel C., Toulza E., Desgrippes R., Bozec L., Saada E., Ducoulombier A., Tardy M., Paillaud E., Lalet C., Bellera C. Incidence and prognostic factors of clinically meaningful toxicities of kinase inhibitors in older patients with cancer: The PreToxE study // *Journal of Geriatric Oncology*. – 2021. – Vol. 12, № 4. – P. 668–671.
16. Li D., Sun C.L., Kim H., Soto-Perez-de-Celis E., Chung V., Koczywas M., Fakih M., Chao J., Chien L.C., Charles K., Hughes S.F. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer: a randomized clinical trial // *JAMA oncology*. – 2021. – Vol. 7, № 11. – P. e214158–e214158.
17. Soo W.K., King M.T., Pope A., Parente P., Dārziņš P., Davis I.D. Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGRATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial // *The Lancet Healthy Longevity*. – 2022. – Vol. 3, № 9. – P. e617–e627.
18. Алексеева Ю.В. Диссертация «Оптимизация лечения больных метастатическим колоректальным раком путем оценки и коррекции гериатрических синдромов» канд. мед. наук. – Санкт-Петербург. – 2022. – 141 с.
19. Mould D.R., Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development // *BioDrugs*. – 2010. – Vol. 24. – P. 23–39.
20. De Marinis F., Bria E., Baas P., Tiseo M., Camerini A., Favaretto A.G., Gridelli C. Treatment of Unfit Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel // *Clinical Lung Cancer*. – 2015. – Vol. 16, № 6. – P. 399–405.
21. Lee S.M., Schulz C., Prabbash K., Kowalski D., Szczesna A., Han B., Rittmeyer A., Talbot T., Vicente D., Califano R., Cortinovis D. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 402, № 10400. – P. 451–463.
22. Locke M., Kohn N., Seetharamu N. Efficacy and tolerability of a low dose weekly paclitaxel, carboplatin, cetuximab (PCC) regimen for metastatic or unresectable head and neck squamous cell carcinomas. – 2023.
23. Fayette J., Cropet C., Gautier J., Toullec C., Burgy M., Bruyas A., Sire C., Lagrange A., Clatot F., Calderon B., Vinches M. Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous

cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023.

24. *Stoltzfus K.C., Zhang Y., Sturgeon K., Sinoway L.I., Trifiletti D.M., Chinchilli V.M., Zaorsky N.G.* Fatal heart disease among cancer patients // *Nature communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 2011.

25. *Sturgeon K.M., Deng L., Bluetmann S.M., Zhou S., Trifiletti D.M., Jiang C., Kelly S.P., Zaorsky N.G.* A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40, № 48. – P. 3889–3897.

26. *Battisti N.M., Welch C.A., Sweeting M., de Belder M., Deanfield J., Weston C., Peake M.D., Adlam D., Ring A.* Prevalence of cardiovascular disease in patients with potentially curable malignancies: a national registry dataset analysis // *Cardio Oncology*. – 2022. – Vol. 4, № 2. – P. 238–253.

27. *Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M., Coben A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A., Suevo M.R.* Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 17. – P. 1599–1607.

28. *Leonardi G.C., Gainor J.F., Altan M., Kravets S., Dahlberg S.E., Gedmintas L., Azimi R., Rizvi H., Riess J.W., Hellmann M.D., Awad M.M.* Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 19. – P. 1905.

29. *Menzies A.M., Johnson D.B., Ramanujam S., Atkinson V.G., Wong A.N., Park J.J., McQuade J.L., Shoushtari A.N., Tsai K.K., Eroglu Z., Klein O.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab // *Annals of Oncology*. – 2017. – Vol. 28, № 2. – P. 368–376.

30. *Ramnarain B.H., Chatzkel J.A., Al-Mansour Z.A., Rogers S., Jones D., DeRemer D., George T.J.* Immunotherapy management in special cancer patient populations // *JCO Oncology Practice*. – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 240–245.

31. *West H.J., Jim J.O.* Performance status in patients with cancer // *JAMA oncology*. – 2015. – Vol. 1, № 7. – P. 998–998.

32. *Stanley K.E.* Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1980. – Vol. 65, № 1. – P. 25–32.

33. *Bowcock S.J., Fontana V., Patrick H.E.* Very poor performance status elderly patients with aggressive B cell lymphomas can benefit from intensive chemotherapy // *British journal of haematology*. – 2012. – Vol. 157, № 3. – P. 391–393.

34. *Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A., Kasbia S., Kurmukov I., Matveev V., Fainstein I., Gordeeva O., Zakharova T., Tjulandin S.* Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 144. – P. 1817–1823.

35. *Chien C.R., Chen H.J.* Lazarus response to treatment of patients with lung cancer and oncogenic mutations in the intensive care unit // *Journal of thoracic disease*. – 2016. – Vol. 8, № 11. – P. E1455.

36. *Sbea M., Huberman M.S., Costa D.B.* Lazarus-type response to crizotinib in a patient with poor performance status and advanced MET exon 14 skipping mutation-positive lung adenocarcinoma // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e81–e82.

37. *Pietrantonio F., Loupakis F., Randon G., Raimondi A., Salati M., Trapani D., Pagani F., Depetris I., Maddalena G., Morano F., Corallo S.* Efficacy and safety of immune Checkpoint inhibitors in patients with Microsatellite Instability-High End-Stage cancers and poor performance status related to high disease burden // *The Oncologist*. – 2020. – Vol. 25, № 9. – P. 803–809.

38. *Чубенко В.А., Загорская Л.А., Чубенко В.С., Моисеенко Ф.В., Абдулова Н.Х., Жабина А.С., Крамчанинов М.М., Шелехова К.В., Мелдо А.А., Зыков Е.М., Кудрявцев А.А., Напольская Е.В., Моисеенко В.М.* Метронормальная терапия: место в лечении злокачественных опухолей // *Практическая онкология*. – 2019. – Т. 20, № 4. – С. 289–298.

39. *Vaena-Cañada J.M., Campini Bermejo A., Gamez Casado S., Rodriguez Perez L., Quilez Cutillas A., Calvete Candenas J., Martínez Bautista M.J., Benitez Rodriguez E.* Experiences with prescribing large quantities of systemic anticancer therapy near death // *Journal of Palliative Medicine*. – 2019. – Vol. 22, № 12. – P. 1515–1521.

Reference

1. *Sorbye H., Pfeiffer P., Cavalli-Björkman N., Quorstrup C., Holsen M.H., Wentzel-Larsen T., Glimelius B.* Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer*. 2009 Oct 15; 115(20): 4679-87. Doi: 10.1002/cncr.24527. PMID: 19562777.

2. *Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Soerjomataram I.* Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: a population-based study. *International journal of cancer*. 2019 Jan 1; 144(1): 49-58. Doi: 10.1002/ijc.31664. PMID: 29978474.

3. *Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J., Coltman Jr. C.A., Albain K.S.* Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *New England Journal of Medicine*. 1999 Dec 30; 341(27): 2061-7. Doi: 10.1056/NEJM199912303412706. PMID: 10615079.

4. *Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M., Mackey J., Glaspy J., Chab A., Pawlicki M., Pinter T.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *New England journal of medicine*. 2011 Oct 6; 365(14): 1273-83. Doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PMID: 21991949.

5. *[Алексева Y.V., Semiglazova T.Y., Sbarashenidze S.M., Tkachenko E.V., Kasparov B.S., Brish N.A., Teletaeva G.M., Filatova L.V., Sluzhev M.I., Semiglazov V.V., Protsenko S.A.]* Assessment and correction of the geriatric status of patients

with metastatic colorectal cancer during the first-line systemic therapy. *Journal of Modern Oncology*. 2021 May 19; 23(1): 133-40 (In Russ.).

6. *Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., Wedam S., Amiri-Kordestani L., Tang S., Sridhara R., Sanchez J., Prowell T.M., Kluetz P.G., King-Kallimanis B.L.* Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: An FDA pooled analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Dec 20; 37(36): 3475-83. Doi: 10.1200/JCO.18.02217. PMID: 31560580.

7. *van Holstein Y., Kapiteijn E., Bastiaannet E., van den Bos F., Portielje J., de Glas N.A.* Efficacy and adverse events of immunotherapy with checkpoint inhibitors in older patients with cancer. *Drugs & Aging*. 2019 Oct; 36: 927-38. Doi: 10.1007/s40266-019-00697-2. PMID: 31317421.

8. *Baldini C., Romano P.M., Voisin A.L., Danlos F.X., Champiat S., Laghouati S., Kfoury M., Vincent H., Postel-Vinay S., Varga A., Vuagnat P.* Impact of aging on immune-related adverse events generated by anti-programmed death (ligand) PD-(L) 1 therapies. *European Journal of Cancer*. 2020 Apr 1; 129: 71-9. Doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.013. PMID: 32143106.

9. *Wildiers H., de Glas N.A.* Anticancer drugs are not well tolerated in all older patients with cancer. *The Lancet Healthy Longevity*. 2020 Oct 1; 1(1): e43-7. Doi: 10.1016/S2666-7568(20)30001-5. PMID: 36094187.

10. *Seymour M.T., Thompson L.C., Wasan H.S., Middleton G., Brewster A.E., Shepherd S.F., O'Mahony M.S., Maughan T.S., Parmar M., Langlely R.E.* Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *The Lancet*. 2011 May 21; 377(9779): 1749-59. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60399-1. PMID: 21570111.

11. *Hall P.S., Lord S.R., Collinson M., Marshall H., Jones M., Lowe C., Howard H., Swinson D., Velikova G., Anthoney A., Roy R.* A randomised phase II trial and feasibility study of palliative chemotherapy in frail or elderly patients with advanced gastroesophageal cancer (321GO). *British journal of cancer*. 2017 Feb; 116(4): 472-8. Doi: 10.1038/bjc.2016.442. PMID: 28095397.

12. *Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., Waters J.S., Petty R., Allmark C., Ruddock S., Falk S., Wadsley J., Roy R., Tillett T.* Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: the GO2 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2021 Jun 1; 7(6): 869-77. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0848. PMID: 33983395.

13. *Falandry C., Rousseau F., Mouret-Reynier M.A., Tinquaut F., Lorusso D., Herrstedt J., Savoye A.M., Stefani L., Bourbouloux E., Sverdlin R., D'Hondt V.* Efficacy and safety of first-line single-agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer: a GINECO/GCIG randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2021 Jun 1; 7(6): 853-61. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0696. PMID: 33885718.

14. *Wu L., Berkaliev A., Silberman E.S., Rudshteyn M., Moss D., Sobval S., Hill-Oliva M., Gandhi S., Cohen D.J.* Clinical outcomes of patients who are frail and elderly with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 16; abstr e16281) Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e16281.

15. *Lebreton C., Cantarel C., Toulza E., Desgrippes R., Bozec L., Saada E., Ducoulombier A., Tardy M., Paillaud E., Lalet C., Bellera C.* Incidence and prognostic factors of clinically meaningful toxicities of kinase inhibitors in older patients with cancer: The PreToxE study. *Journal of Geriatric Oncology*. 2021 May 1; 12(4): 668-71. Doi: 10.1016/j.jgo.2020.09.020. PMID: 32978101.

16. *Li D., Sun C.L., Kim H., Soto-Perez-de-Celis E., Chung V., Koczywas M., Fakih M., Chao J., Chien L.C., Charles K., Hughes S.F.* Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer: a randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2021 Nov 1; 7(11): e214158. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.4158. PMID: 34591080.

17. *Soo W.K., King M.T., Pope A., Parente P., Dārziņš P., Davis I.D.* Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGRATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Healthy Longevity*. 2022 Sep 1; 3(9): e617-27. Doi: 10.1016/S2666-7568(22)00169-6 PMID: 36102776.

18. *[Alekseeva Yu.V.* Dissertation "Optimization of the treatment of patients with metastatic colorectal cancer by assessing and correcting geriatric syndromes" cand.med. Sciences. Saint Petersburg. 2022. 141 p. (In Russ.).

19. *Mould D.R., Green B.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *BioDrugs*. 2010 Feb; 24: 23-39. Doi: 10.2165/11530560-000000000-00000. PMID: 20055530.

20. *De Marinis F., Bria E., Baas P., Tiseo M., Camerini A., Favaretto A.G., Gridelli C.* Treatment of Unfit Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Definition Criteria According an Expert Panel. *Clinical Lung Cancer*. 2015 Nov 1; 16(6): 399-405. Doi: 10.1016/j.clcc.2015.04.008. PMID: 25989953.

21. *Lee S.M., Schulz C., Prabbash K., Kowalski D., Szczesna A., Han B., Rittmeyer A., Talbot T., Vicente D., Califano R., Cortinovis D.* First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *The Lancet*. 2023 Aug 5; 402(10400): 451-63. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)00774-2. PMID: 37423228.

22. *Locke M., Kohn N., Seetharamu N.* Efficacy and tolerability of a low dose weekly paclitaxel, carboplatin, cetuximab (PCC) regimen for metastatic or unresectable head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 16; abstr e18019). Doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e18019.

23. *Fayette J., Cropet C., Gautier J., Toullec C., Burgy M., Bruyas A., Sire C., Lagrange A., Clatot F., Calderon B., Vinches M.* Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab

combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies. *Journal of Clinical Oncology* 41, 2023 (suppl 16; abstr 6003). Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.6003.

24. *Stoltzfus K.C., Zhang Y., Sturgeon K., Sinoway L.I., Trifiletti D.M., Chinchilli V.M., Zaorsky N.G. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, Zaorsky NG.* Fatal heart disease among cancer patients. *Nature communications*. 2020 Apr 24; 11(1): 2011. Doi: 10.1038/s41467-020-15639-5 PMID: 32332714.

25. *Sturgeon K.M., Deng L., Bluethmann S.M., Zhou S., Trifiletti D.M., Jiang C., Kelly S.P., Zaorsky N.G.* A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *European heart journal*. 2019 Dec 21; 40(48): 3889-97. Doi: 10.1093/eurheartj/ehz766. PMID: 31761945.

26. *Battisti N.M., Welch C.A., Sweeting M., de Belder M., Deanfield J., Weston C., Peake M.D., Adlam D., Ring A.* Prevalence of cardiovascular disease in patients with potentially curable malignancies: a national registry dataset analysis. *Cardio Oncology*. 2022 Jun 1; 4(2): 238-53. Doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.004. PMID: 35818547.

27. *Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M., Cohen A., Bauersachs R., Brenner B., Torbicki A., Sueti M.R.* Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 23; 382(17): 1599-607. Doi: 10.1056/NEJMoa1915103 PMID: 32223112.

28. *Leonardi G.C., Gainor J.F., Altan M., Kravets S., Dahlberg S.E., Gedmintas L., Azimi R., Rizvi H., Riess J.W., Hellmann M.D., Awad M.M.* Safety of programmed death-1 pathway inhibitors among patients with non-small-cell lung cancer and preexisting autoimmune disorders. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Jul 7; 36(19): 1905. Doi: 10.1200/JCO.2017.77.0305 PMID: 29746230.

29. *Menzies A.M., Johnson D.B., Ramanujam S., Atkinson V.G., Wong A.N., Park J.J., McQuade J.L., Shoushtari A.N., Tsai K.K., Eroglu Z., Klein O.* Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Annals of Oncology*. 2017 Feb 1; 28(2): 368-76. Doi: 10.1093/annonc/mdw443 PMID: 27687304.

30. *Ramnarain B.H., Chatzkel J.A., Al-Mansour Z.A., Rogers S., Jones D., DeRemer D., George T.J.* Immunotherapy management in special cancer patient populations. *JCO Oncology Practice*. 2021 May; 17(5): 240-5. Doi: 10.1200/OP.20.00996. PMID: 33710933.

31. *West H.J., Jin J.O.* Performance status in patients with cancer. *JAMA oncology*. 2015 Oct 1; 1(7): 998-. Doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3113. PMID: 26335750.

32. *Stanley K.E.* Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1980 Jul 1; 65(1): 25-32. PMID: 6930515.

33. *Bowcock S.J., Fontana V., Patrick H.E.* Very poor performance status elderly patients with aggressive B cell lymphomas can benefit from intensive chemotherapy. *British journal of haematology*. 2012 May; 157(3): 391-3. Doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08987.x. PMID: 22188201.

34. *Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A., Kashia S., Kurmukov I., Matveev V., Fainstein I., Gordeeva O., Zakharova T., Tjulandin S.* Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2018 Sep; 144: 1817-23. Doi: 10.1007/s00432-018-2695-4 PMID: 29974210.

35. *Chien C.R., Chen H.J.* Lazarus response to treatment of patients with lung cancer and oncogenic mutations in the intensive care unit. *Journal of thoracic disease*. 2016 Nov; 8(11): E1455. Doi: 10.21037/jtd.2016.11.110. PMID: 28066630.

36. *Shea M., Huberman M.S., Costa D.B.* Lazarus-type response to crizotinib in a patient with poor performance status and advanced MET exon 14 skipping mutation-positive lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2016 Jul 1; 11(7): e81-2. Doi: 10.1016/j.jtho.2016.01.017. PMID: 26845194.

37. *Pietrantonio F., Loupakis F., Randon G., Raimondi A., Salati M., Trapani D., Pagani F., Depetris I., Maddalena G., Morano F., Corallo S.* Efficacy and safety of immune Checkpoint inhibitors in patients with Microsatellite Instability-High End-Stage cancers and poor performance status related to high disease burden. *The Oncologist*. 2020 Sep 1; 25(9): 803-9. Doi: 10.1634/theoncologist.2020-0014. PMID: 32369650.

38. *[Chubenko V.A., Zagorskaya L.A., Chubenko V.S., Moiseenko F.V., Abduloeva N.Kh., Zhabina A.S., Kramchaninov M.M., Sbelekhova K.V., Meldo A.A., Zikov E.M., Kudryavtsev A.A., Napolskaya E.V., Moiseenko V.M.]* Metronomic chemotherapy: efficacy in real clinical practice. *Practical oncology*. 2019 Dec; 20(4): 289-288 (In Russ.). Doi: 10.31917/2004289.

39. *Baena-Cañada J.M., Campini Bermejo A., Gamez Casado S., Rodriguez Perez L., Quilez Cutillas A., Calvete Candelas J., Martínez Bautista M.J., Benitez Rodriguez E.* Experiences with prescribing large quantities of systemic anticancer therapy near death. *Journal of Palliative Medicine*. 2019 Dec 1; 22(12): 1515-21. Doi: 10.1089/jpm.2019.0017 PMID: 31184989.