

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова». Санкт-Петербург

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

А.И. Семенова

Учитывая увеличение общей продолжительности жизни в развитых странах мира, проблема лекарственной терапии больных пожилого и старческого возраста будет сохранять высокую актуальность в ближайшие годы. Выбор оптимальной лечебной тактики в отношении данной категории больных должен иметь максимально индивидуализированный характер и учитывать как биологические характеристики злокачественной опухоли, так и физиологический статус пациента и его предпочтения.

На протяжении последних десятилетий злокачественные опухоли являются одной из основных причин смерти мужчин и женщин в возрасте от 60 до 79 лет. С учетом тенденции старения общемировой популяции предполагается, что к 2030 г. не менее 70% всех злокачественных новообразований будут диагностироваться у лиц старше 65 лет. Таким образом, адекватное лечение онкологических заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста приобретает высокую актуальность в настоящее время.

Старение организма человека сопровождается рядом инволютивных и дегенеративных процессов, влияющих как на биологию злокачественной опухоли, так и на эффективность и безопасность лекарственной терапии. Несмотря на многолетнюю практику клинических испытаний новых лекарственных препаратов, опыт их применения у пожилых больных остается недостаточным. Однако накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что удовлетворительный функциональный статус пациента и адекватная сопровождающая терапия при проведении системного лечения лицам пожилого и старческого возраста обеспечивают достижение результатов, сопоставимых с таковыми у более молодых больных.

В то же время, большинство пациентов пожилого и старческого возраста страдают рядом метаболических нарушений и сопутствующих заболеваний со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и нервной систем, которые протекают на фоне ограниченных резервных и приспособительных возможностей организма. Подобные патологические состояния, безусловно, относятся к неблагоприятным факторам прогноза, уменьшающим ожидаемую продолжительность жизни больных и безопасность проводимого лечения.

Важно подчеркнуть, что хронологический возраст не является единственным критерием, определяющим продолжительность жизни больного и функциональные резервы его организма, и потому не может быть основным аргументом в выборе лечебной тактики. Принципиальное значение в эффективной и безопасной лекарственной терапии лиц пожилого возраста имеет грамотная селекция больных, основанная на всесторонней оценке ожидаемых рисков и пользы планируемого лечения [1].

Первым этапом скрининга данной когорты пациентов является гериатрическое обследование.

Гериатрическое обследование представляет собой оценку ожидаемой продолжительности жизни и функционального возраста больного с учетом таких индивидуальных параметров, как общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний и гериатрических симптомов, нутриционный, психологический и социоэкономический статусы больного, его когнитивная функция, полифармация (полипрагмазия) и т.п.

Специалистами в области геронтологии разработаны специальные таблицы и шкалы, позволяющие, на основании совокупности данных критериев, оценить потенциальную продолжительность жизни и риск смерти конкретного пациента [20]. Представляется целесообразным кратко осветить основные параметры гериатрического обследования.

Общее состояние больного (функциональный статус)

Оценка общего состояния основывается на результатах объективного обследования больного и информации относительно его повседневной активности, полученной при непосредственном общении с пациентом. Эти данные отражают его способность самостоятельно выполнять все необходимые навыки обслуживания себя дома (Activities of Daily Living, ADLs) и в обществе (например, использование транспорта, посещение общественных мест) (Instrumental Activities of Daily Living, IADLs). Необходимость посторонней помощи при этих видах повседневной активности больного ассоциируется с большей токсичностью лекарственной терапии и меньшей выживаемостью.

Не менее информативным индикатором ожидаемой продолжительности жизни является т.н. «Timed Up and Go» тест, оценивающий общую двигательную функцию пожилого пациента. Тест заключается в подсчете времени, необходимого для самостоятельного вставания больного со стула, ходьбы на 10 шагов с обычной скоростью, поворота и возвращения на место. Затрата более 13 секунд свидетельствует об ограничении индивидуальных возможностей пациента и необходимости более углубленного его обследования [5].

Сопутствующие заболевания

Наличие такой серьезной сопутствующей патологии, как ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная, дыхательная или почечная недостаточность, сахарный диабет, цереброваскулярные и тромбоемболические заболевания, хронические инфекции и т.п., в значительной степени влияет на прогноз для жизни больного пожилого возраста, страдающего онкологическим заболеванием. Более того, именно сопутствующие заболевания или их декомпенсация на фоне терапии злокачественной опухоли могут иметь решающее прогностическое значение. Так, неoadьювантная гормонотерапия 5077 больных раком предстательной железы (средний возраст – 69.5 лет) сопровождалась значительным повышением риска смерти пациентов, страдавших ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью (26.3% по сравнению с 11.2%, медиана наблюдения 5.1 года) [14].

Полифармация (полипрагмазия) подразумевает одновременное назначение 5 и более лекарственных средств, применение потенциально несовместимых препаратов, их дублирование и т.п. Частота исходной полифармации ожидаемо выше в когорте лиц пожилого и старческого возраста, нуждающихся в медикаментозной коррекции различных сопутствующих заболеваний. Дополнительное назначение противоопухолевых и сопроводительных препаратов

усугубляет данное состояние, чревато развитием патологических лекарственных взаимодействий и, следовательно, ухудшением функционального статуса и гериатрических симптомов больного. По данным ряда авторов, у 30–35% больных пожилого возраста, получающих системное лечение по поводу злокачественных солидных опухолей, выявляются различные нарушения фармакокинетики и фармакодинамики применяемых лекарственных препаратов. Частота приема несовместимых и, следовательно, потенциально опасных комбинаций лекарственных средств достигает 11–18% [11].

Дефицит питания (мальнутриция) представляет собой достаточно частое патологическое состояние у пожилых больных, сопровождающееся повышенным риском гематологической токсичности, преждевременного прекращения лекарственного лечения, увеличения сроков госпитализации и, как следствие, смерти. Синдром мальнутриции может быть обусловлен онкологическим заболеванием, однако у большинства пожилых больных ухудшение нутритивного статуса, как правило, является следствием недостаточного потребления калорий. Критериями диагностики данного патологического состояния являются снижение индекса массы тела (ИМТ) (менее 18), потеря более 5% веса на протяжении последних 6 месяцев.

Гериатрические синдромы представляют собой совокупность патологических состояний, объединяемых в общее понятие старческой астении или старческой дряхлости. К наиболее частым синдромам относятся деменция, депрессия, делирий, когнитивные нарушения, бессонница, снижение мышечной силы (саркопения) и двигательной активности, нарушение походки, спонтанные падения и др. Различные проявления старческой астении, являющейся генетически запрограммированным процессом, отмечаются после достижения человеком возраста старше 60 лет.

В возрастной популяции старше 65 лет гериатрические синдромы значительно чаще выявляются у лиц, страдающих онкологическими заболеваниями. Так, из 12 480 обследованных пожилых мужчин и женщин не менее одного гериатрического синдрома имели 60.3% онкологических больных и лишь 53.2% здоровых лиц [12].

По данным работ ряда авторов, наличие старческой астении сопровождается двукратным увеличением риска смерти от злокачественного новообразования независимо от хронологического возраста пациентов и стадии заболевания [19].

Наличие гериатрических синдромов зачастую приводит к ограничению взаимодействия между пациентом и врачом, уменьшению объема диагностических процедур и, как следствие, возможному отказу от наиболее эффективных методов лечения больного.

Выбор оптимальной лечебной тактики

До настоящего времени не разработаны стандартные рекомендации относительно проведения лекарственной терапии онкологических больных пожилого возраста. Выбор оптимальной лечебной тактики должен быть результатом сугубо индивидуального подхода, учитывающего функциональный статус пациента, наличие и степень выраженности сопутствующей патологии и гериатрических синдромов, агрессивность и распространенность злокачественного процесса, риск осложнений лекарственного лечения и т.п.

В литературе последних лет представлен ряд шкал и критериев, имеющих целью оптимизировать процесс выбора лечебной тактики в отношении пожилых больных, столь значительно различающихся по физическому и психическому статусу. Так, L. Balducci выделяет 3 категории больных, подлежащие различным лечебным подходам [3].

1. Пожилые больные, ведущие активный образ жизни, самостоятельно обслуживающие себя, не имеющие тяжелых сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов, являются кандидатами для назначения стандартных режимов лекарственной противоопухолевой терапии.

2. Пожилые больные, частично нуждающиеся в посторонней помощи, страдающие двумя и более сопутствующими заболеваниями и имеющие агрессивную злокачественную опухоль, определяющую продолжительность их жизни, могут получать системную противоопухолевую терапию в редуцированных дозах или с использованием одного лекарственного препарата. При наличии злокачественного новообразования, не влияющего на ожидаемую продолжительность жизни, допустимо назначение симптоматической терапии.

3. Больные старческого возраста (85 лет и старше), пожилые больные, нуждающиеся в постоянной посторонней помощи, страдающие тремя и более сопутствующими заболеваниями или имеющие хотя бы один гериатрический синдром, подлежат симптоматической терапии.

Противоопухолевая лекарственная терапия

Результаты ряда ретроспективных исследований позволяют предположить, что токсичность цитостатического лечения больных старше 70 лет сопоставима с таковой у пациентов более молодого возраста [10]. Однако эти данные не могут быть экстраполированы на всю популяцию пожилых пациентов по ряду причин. Прежде всего, участники клинических исследований соответствовали весьма строгим критериям отбора и, следовательно, значительно отличались от подавляющего большинства больных пожилого возраста. Многие из режимов химиотерапии, применяемых в данных клинических испытаниях, имели меньшую интенсивность дозы, чем современные комбинации

цитостатиков. Кроме того, в испытаниях практически не участвовали пациенты старше 80 лет, поэтому информация о токсичности химиотерапии у лиц старческого возраста явно недостаточна. Тем не менее, имеющиеся к настоящему времени клинические данные подтверждают, что пожилой возраст больного как таковой не является абсолютным предиктором высокой токсичности противоопухолевого лечения и, тем более, не может рассматриваться в качестве противопоказания к его проведению.

Выраженные инволютивные процессы, происходящие в пожилом возрасте, проявляются, в числе прочих, нарушением фармакодинамики и фармакокинетики противоопухолевых препаратов, что, в свою очередь, сопровождается повышенным риском осложнений лекарственного лечения. К наиболее значимым фармакокинетическим нарушениям относится снижение скорости гломерулярной фильтрации и активности цитохрома P450 в гепатоцитах.

Многие работы посвящены изучению факторов высокого риска токсичности противоопухолевого лечения. Так, A. Hurrig и соавт. выделяют следующие показатели, позволяющие ожидать возникновение осложнений III-V степени у больных пожилого и старческого возраста: возраст старше 72 лет, рак желудочно-кишечного тракта или мочевыделительной системы, использование стандартных доз цитостатиков, применение комбинаций цитостатиков, уровень гемоглобина ≤ 110 г/л, клиренс креатинина ≤ 34 мл/мин, нарушение слуха, а также наличие одного или более гериатрических синдромов [9].

Осложнения лекарственного лечения

Осложнения лекарственного лечения пожилых больных, как правило, характеризуются большей выраженностью и продолжительностью по сравнению с таковыми у лиц молодого и среднего возраста. К наиболее частым проявлениям токсичности относятся миелосупрессия, мукозиты, осложнения со стороны сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной и мочевыводящей систем. Важно помнить, что у больных пожилого и, тем более, старческого возраста значительно повышен риск угрожающих жизни инфекционных осложнений, обезвоживания, электролитных расстройств, тромбоэмболических нарушений, часто имеющих стертую клиническую картину и, вследствие этого, несвоевременно диагностируемых.

Учитывая повышенный риск токсических реакций со стороны различных систем и органов, необходимо осуществлять тщательный сбор анамнеза и обследование пациентов пожилого и старческого возраста до начала лекарственного лечения с целью адекватной оценки функциональных резервов организма. Особое внимание следует уделять ранней профилактике осложнений, их своевременной коррекции, а также модификации режимов противоопухолевой терапии.

1. Осложнения со стороны костномозгового кроветворения (миелосупрессия).

Риск возникновения глубокой миелосупрессии, обусловленной снижением резервов костномозгового кроветворения, значительно возрастает у больных старше 65 лет. Нейтропения является основной дозолимитирующей токсичностью у пожилых больных. Современные руководства (EORTC, NCCN Guidelines) рекомендуют профилактическое назначение колониестимулирующих факторов при проведении миелотоксичных режимов химиотерапии.

Особое внимание уделяется коррекции анемии у пожилых больных, которые нуждаются в активном восполнении гемоглобина с применением эритропоэтинов, препаратов железа, а также гемотрансфузий при снижении его уровня ниже 90–100 г/л. Длительное сохранение анемии II–III степени является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе острого инфаркта миокарда, а также манифестации различных гериатрических синдромов.

2. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Возраст старше 60 лет является одним из основных факторов риска возникновения различных проявлений токсичности со стороны сердечно-сосудистой системы. Возрастные инволютивные и дегенеративные процессы приводят к уменьшению числа миокардиоцитов, склерозу и кальцинозу сердечных клапанов, развитию субэндокардиального и миокардиального фиброза, гипертрофии миокарда левого желудочка, потере эластичности коронарных сосудов и аорты и т.п. [2]. Помимо пожилого возраста развитию кардиотоксичности способствуют наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии или сахарного диабета, предшествовавшая терапия антрациклиновыми антибиотиками, высокая кумулятивная доза и ускоренная внутривенная инфузия цитостатика.

Помимо цитостатиков (антрациклиновые антибиотики, алкилирующие агенты, антимаболиты) токсичностью в отношении сердечно-сосудистой системы обладает и ряд таргетных препаратов (трастузумаб, бевацизумаб и др.). Так, частота бессимптомной кардиомиопатии в группе из 45 больных распространенным HER2/неу-позитивным раком молочной железы (РМЖ) в возрасте старше 70 лет, получавших трастузумаб, составила 24%. У 8,9% пациенток была диагностирована хроническая сердечная недостаточность, сопровождающаяся клинической симптоматикой [18].

3. Осложнения со стороны мочевыделительной системы.

У большинства больных пожилого возраста определяется необратимое снижение скорости клубочковой фильтрации, часто в сочетании с симптомами дизурии. Подобные функциональные нарушения замедляют элиминацию и, как следствие, приводят к повышению токсичности лекарственных препаратов,

выводимых из организма через почки (производные платины, метотрексат, блеомицин и др.). Риск осложнений со стороны мочевыводящей системы особенно высок при назначении нефротоксичных препаратов, а также у больных раком мочевого пузыря, миеломной болезнью и т.п.

4. Осложнения со стороны нервной системы.

Наибольшему риску возникновения нейротоксичности, как центральной, так и периферической, подвержены пожилые больные, страдающие старческой астенией. Более того, постцитостатическая нейротоксичность может отягощать течение таких синдромов, как амнезия, апатия, головокружение, дезориентация, нарушение походки, слуха и зрения, когнитивные расстройства, немотивированные падения и т.д.

5. Осложнения со стороны пищеварительной системы.

К основным возрастным изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта относятся замедление процессов моторики, секреции и абсорбции, а также уменьшение количества функционально активных энтероцитов. Пожилые больные, особенно имеющие такие проявления старческой астении, как анорексия, диспепсия, мальнутриция, обстипационный синдром, имеют повышенный риск развития тошноты, рвоты и диареи. Принципиальное значение имеет своевременная и адекватная коррекция этих побочных реакций, способных привести к возникновению таких угрожающих жизни состояний, как электролитные нарушения, дегидратация, почечная недостаточность, тромбозы и эмболии.

Соблюдение режимов лекарственной терапии

Нарушение режима лекарственной терапии имеет принципиальное значение в отношении противоопухолевых препаратов, предназначенных для приема внутрь. Пожилые пациенты относятся к группе повышенного риска несоблюдения плана лечения и, следовательно, снижения его эффективности. К основным факторам относятся возраст старше 75 лет, когнитивные расстройства, наличие сопутствующих заболеваний или осложнений лечения, полифармация, приводящая к возникновению патологических лекарственных взаимодействий, а также социоэкономические факторы.

Частота несоблюдения лекарственной терапии пожилыми пациентами довольно высока. Так, по данным ряда авторов, среди больных ранним раком молочной железы в возрасте старше 55 лет, получавших адъювантную гормонотерапию, данный показатель составил от 15 до 49%. Между тем, раннее прекращение или несоблюдение адекватного режима адъювантной гормонотерапии является независимым фактором риска смерти пациенток [8].

Таким образом, назначение противоопухолевых препаратов больным пожилого возраста требует проведения тщательного инструктажа пациента, его родственников и лиц, осуществляющих уход, а также

постоянного последующего контроля правильности соблюдения лекарственной терапии.

В заключение остановимся на особенностях лекарственного лечения злокачественных новообразований, наиболее часто диагностируемых у лиц пожилого и старческого возраста.

Рак молочной железы (РМЖ)

У больных пожилого и старческого возраста, как правило, диагностируется гормонопозитивный, HER2/neu-негативный РМЖ, характеризующийся малой агрессивностью и достаточно благоприятным течением. Тем не менее, пациентки старше 75 лет имеют более высокие показатели смертности от РМЖ ранних стадий, чем больные молодого и среднего возраста, поскольку зачастую не получают стандартное (хирургическое, лучевое и лекарственное) лечение в полном объеме [21].

В настоящее время считается доказанным, что эффективность и безопасность адъювантной гормонотерапии больных пожилого возраста не уступают таковой в более молодых возрастных группах. Сопоставимая эффективность продемонстрирована и в ряде клинических исследований адъювантной химиотерапии РМЖ. Однако больные пожилого и старческого возраста имели повышенный риск осложнений III-V ст. [13].

У больных старших возрастных групп сохраняются и преимущества комбинированной адъювантной химиотерапии РМЖ по сравнению с монотерапией. Так, в исследовании CALGB 49907, в котором принимали участие женщины старше 65 лет, страдавшие РМЖ, безрецидивная и общая выживаемость в группе, получавшей режимы CMF или AC, была выше, чем в группе монотерапии капецитабином (68% и 86% ($P \leq 0.001$); 85% и 91% ($P=0.02$) соответственно) [13].

Современные режимы лекарственной терапии распространенного и метастатического РМЖ, в том числе с включением таргетных препаратов, подтверждают свою эффективность и в когорте больных пожилого возраста, однако сопровождаются большей частотой осложнений и необходимостью редуцирования доз препаратов [7].

Рак толстой кишки (РТК)

Адъювантная терапия фторпиримидинами, несмотря на большую частоту гематологических осложнений, обеспечивает значимое увеличение общей выживаемости больных пожилого и старческого возраста. По данным мета-анализа нескольких клинических исследований общая 5-летняя выживаемость больных РТК, подвергавшихся адъювантной химиотерапии, составила 71% (по сравнению с 64% в группе больных, не получавших лекарственное лечение) [17].

Обобщенные результаты проведенных исследований адъювантной химиотерапии с включением оксалиплатина не доказали ее преимущества по

сравнению с монотерапией фторпиримидинами у лиц старше 70 лет [17]. Поскольку до настоящего времени отсутствуют данные проспективных рандомизированных исследований, рутинное применение оксалиплатина в адъювантном режиме у больных РТК старше 70 лет не рекомендуется.

При назначении комбинированной лекарственной терапии первой линии больным старше 75 лет предпочтение отдается интермиттирующим режимам, обладающим более благоприятным профилем токсичности. Примером может служить чередование комбинации FOLFOX7 и монотерапии 5-фторурацилом в рандомизированном клиническом исследовании OPTIMOХ1 [6].

В последние годы накоплен достаточный опыт применения таргетных препаратов (цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб) у пожилых больных, страдающих РТК. Данные о клинической эффективности сопоставимы с таковыми у больных среднего возраста. В то же время назначение бевацизумаба больным старше 70 лет сопровождалось повышенным риском развития тромбоэмболических осложнений III-IV степени, кровотечений и артериальной гипертензии.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

В соответствии с современными рекомендациями стандартом адъювантного лечения больных пожилого и старческого возраста является комбинированная химиотерапия платиносодержащими дуплетами [4, 15].

В последние годы платиносодержащие комбинации цитостатиков заняли место «терапии выбора» и в лекарственном лечении распространенных и метастатических форм НМРЛ у больных старших возрастных групп, вытеснив с этой позиции монотерапию винорельбином или гемцитабином. Так, по результатам рандомизированного клинического исследования с участием 451 больного в возрасте 70–89 лет, медиана общей выживаемости больных, получавших комбинацию карбоплатина и паклитаксела, составила 10.3 месяца, превысив на 4 месяца аналогичный показатель в группе пациентов, подвергавшихся монотерапии винорельбином ($p < 0.0001$) [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая увеличение общей продолжительности жизни в развитых странах, проблема лекарственной терапии больных пожилого возраста будет сохранять высокую актуальность в ближайшие годы. Хронологический возраст, безусловно, не может являться единственным критерием оценки ожидаемой продолжительности жизни пациента, его функциональных резервов и риска осложнений лекарственного лечения. Выбор оптимальной лечебной тактики в отношении данной категории больных должен иметь максимально индивидуализированный характер и учитывать биологические характеристики злокачественной опухоли, физиологический статус пациента и его предпочтения.

Список литературы:

1. Алексеев С.М., Процаев К.И., Ильницкий А.Н., Полторацкий А.Н., Смагина М.В., Горелик С.Г., Волков Д.В. Потенциальное влияние старческой астении на риск возникновения осложнений химиотерапии у пожилых больных // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3.
2. Моусеенко В.М., Проценко С.А. Химиотерапевтические аспекты лечения опухолей в пожилом возрасте // Биомедицинский журнал. – 2002. – Т. 3. – С. 25–29.
3. Balducci L. Management of cancer in the elderly // Oncology. – 2006. – Vol. 20. – № 2. – P. 135–143.
4. Davidoff A.J., Tang M., Seal B., Edelman M.J. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer // Cancer. – 2010. – Vol. 28. – P. 2191–2197.
5. Extermann M., Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1824–1831.
6. Figier A., Perez-Staub N., Carola E. et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study // Cancer. – 2007. – Vol. 110. – P. 2666–2671.
7. Gonsalves W., Ganti A.K. Targeted anti-cancer therapy in the elderly // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2011. – Vol. 78. – P. 227–242.
8. Hershman D.L., Shao T., Kushi L.H. et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer // Breast Cancer Res Treat. – 2011. – Vol. 126. – P. 529–537.
9. Hurria A., Togawa K., Mobile S.G. et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 3457–3465.
10. Lichtman S.M., Wildiers H., Chatelut E. et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1832–1843.
11. Maggiore R.J., Gross C.P., Hardt M. et al. Polypharmacy, potentially inappropriate medications, and chemotherapy-related adverse events among older adults with cancer // J. Clin. Oncol. – Vol. 29. – e19501.
12. Mobile S.G., Fan L., Reeve E. et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 1458–1464.
13. Muss H.B., Berry D.A., Cirrincione C.T. et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2055–2065.
14. Nanda A., Chen M.H., Braccioforte M.N. et al. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 866–873.
15. Pepe C., Hasan B., Winton T.L. et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10 // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1553–1561).
16. Quoix E., Zalcman G., Oster J.F. et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial // Lancet. – 2011. – Vol. 378. – P. 1078–1088.
17. Sanoff H.K., Carpenter W.R., Strumer T. et al. Effects of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 2624–2634.
18. Serrano C., Cortes J., De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors // Ann Oncol. – 2012. – Vol. 23 (4). – P. 897–902.
19. Soubeyran P., Fonck M., Blanc-Bisson C. et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – P. 1829–1834).
20. Walter L.C., Covinsky K.E. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2750–2756.
21. Yood M.U., Owusu C., Buist D.S.M. et al. Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients // J. Am. Coll. Surg. – 2008. – Vol. 206. – P. 66–75).