

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОТБОРА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ

Думачев Д.В.<sup>1</sup>, Прошаев К.И.<sup>2</sup>, Щербань Э.А.<sup>1</sup>, Ткаченко Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия, 308015, ул. Победы, 85, e-mail: orionim@yandex.ru; andreyella@yandex.ru

<sup>2</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, Россия, 125319, ул. 1-я Аэропортовская, д. 6

<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68, elenatkachen@yandex.ru

На основе концепции старческой астении (англ. *Frailty*), как о плейотропном механизме, многогранно влияющем на весь организм пациентов пожилого и старческого возраста, проведен анализ основных проблем, возникающих при проведении химиотерапии онкологическим пациентам данной возрастной группы. Рассмотрены особенности метаболизма пациентов пожилого возраста, влияющие на эффект применения цитостатиков, ряд современных методов распределения пациентов, исходя из выраженности гериатрической патологии. Выдвинуто предположение о перспективности скрининга старческой астении, как фактора, усиливающего выраженность токсических эффектов антинеопластических агентов. Обоснована необходимость дальнейших исследований по снижению риска химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний, направленных на выработку четких критериев отбора пациентов на химиотерапию, а также целесообразность углубленного обследования пациентов с выявленной старческой астенией на предмет патологии органов и систем, находящихся в зоне наибольшего риска токсического поражения при проведении химиотерапии и дифференциального подхода в назначении цитостатиков данной группе пациентов.

Ключевые слова: обзор, гериатрия, старческая астения, химиотерапия в пожилом возрасте, назначение цитостатиков пожилым пациентам.

## MODERN PROBLEMS OF SELECTION IN ELDERLY AND SENILE ONCOLOGIC PATIENTS TO CHEMOTHERAPY

Dumachev D.V.<sup>1</sup>, Prashchayev K.I.<sup>2</sup>, Shcherban E.A.<sup>1</sup>, Tkachenko E.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod National Research University», Belgorod, Russia (308015, Belgorod, Pobeda str., 85, e-mail: orionim@yandex.ru, andreyella@yandex.ru

<sup>2</sup>«Non-profit organization International Association of Gerontology and Geriatrics Research medical center «Gerontology», Moscow, Russia, 125319, 1<sup>st</sup> Aeroportovskaya ave., 6

<sup>3</sup>Federal state budgetary institution 'Petrov Research Institute of Oncology' of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg; Россия, 197758, Pesotchnyy, Leningradskaya ave., 68.

On the basis conception of frailty, as a pleiotropic mechanism that has many-sided influence on all organism of patients of elderly and senile age, the analysis of basic problems arising up during realization of chemotherapy in oncologic patients of this age group is conducted. The features of patients' metabolism, which have influence on applications of cytostatics, row of modern methods of patients distribution, depending on express of geriatric pathology. An asumption about perspective of screaning on frailty as a factor, aggravating severity of antineoplastic agents's toxic effects of is suggested. An advisability of the thorough survey of patients diagnosed with frailty for diseases of organs and systems, being in the zone of most risk of toxic lesion during chemotherapy, and also differential approach in setting of cytostatics to this group was substantiated.

Keywords: review, geriatrics, frailty, chemotherapy in the elderly, the appointment of cytostatics elderly patients.

Заблеваемость злокачественными новообразованиями неуклонно растет. Вместе с этим, лица в возрасте 65 лет и старше составляют наибольшую долю среди пациентов с выявленным онкологическим заболеванием [31]. Важность этого демографического показателя становится особенно явной, если учесть резкий рост заболеваемости большинством видов злокачественных новообразований среди пациентов в возрасте более 60

лет. В настоящее время в развитых странах примерно 50 процентов всех случаев рака и 70 процентов смертей от рака происходит в возрастной группе  $\geq 65$  лет и в дальнейшем прогнозируется рост этого показателя [12,23,31].

Среди методов терапии злокачественных новообразований одно из ключевых мест занимает химиотерапия, являясь одним из важных подходов к лечению онкологических заболеваний, облегчая болевой синдром, продлевая жизнь, а, зачастую, полностью излечивая от онкологического заболевания [3].

**Цель работы:** провести анализ основных подходов к отбору онкологических пациентов пожилого и старческого возраста на химиотерапию.

### **Материалы и методы исследования**

Проведен анализ научной медицинской литературы за 1979–2014 гг. по проблемам отбора онкологических пациентов пожилого и старческого возраста на химиотерапию.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Задача проведения химиотерапии пациентам со злокачественными новообразованиями, принадлежащим к группе пожилого и старческого возраста, осложняется рядом факторов.

Во-первых, старение, как физиологический процесс, сопряжено с рядом онтогенетически детерминированных изменений организма, неизбежно сказывающихся на функционировании как отдельных органов и систем, так и всего организма в целом. Одним из немаловажных аспектов в данном контексте является такое понятие, как «старческая астения» (англ. *«frailty»*). Наиболее употребляемым определением старческой астении является определение Fried et al. [17], согласно которому данный клинический синдром включает в себя сочетание пяти позиций: потеря веса (саркопения), доказанное динамометрическим методом снижение силы кисти, выраженная слабость и повышенная утомляемость, снижение скорости передвижения, значительное снижение физической активности. Вместе с этим само явление старческой астении является фактором снижения реактивности организма, определяющим варьирующую степень коморбидности состояния пациента и благоприятным фоном для развития самого злокачественного новообразования [18].

При изучении влияния старческой астении на течение постхимиотерапевтического периода у пациентов пожилого и старческого возраста наибольший интерес вызывают: амнезия, анорексия, апатия, аспирационный синдром, брадикинезия, гипобулия, гипомобильность, головокружение, дегидратация, дезориентация /во времени и пространстве, депрессия, дизурия, диспепсия, дисфагия, инсомния, контрактуры, мальнутриция, нарушения походки, зрения, слуха, нестабильности и падения,

ортостатическая гипотензия, обстипация, паранойяльный синдром, развитие когнитивных расстройств, саркопения, хронический болевой синдром и др. Проявления осложнений химиотерапии, а также гериатрических синдромов, характерных для старческой астении, достаточно схожи. Наличие вышеуказанных синдромов может потенцировать усугубление имеющихся осложнений постхимиотерапевтического периода [1].

Второй особенностью, усложняющей проведение химиотерапии в пожилом и старческом возрасте, является сама сущность химиотерапии злокачественных опухолей.

Химиотерапия злокачественных заболеваний – метод фармакотерапии, радикально отличающийся от других методов лекарственного воздействия на организм. Изначальной целью данного вида терапии является активное воздействие на быстро делящийся клон злокачественной клетки. Однако вследствие неполной избирательности цитотоксического действия происходит поражение других клеток организма, также быстро подвергающихся делению. Сниженная реактивность организма предрасполагает к усилению подверженности побочным эффектам терапии, таким как миелосупрессия, токсичность со стороны ЖКТ, кардиотоксичность и др.

Старение ассоциируется с прогрессирующим снижением функциональных резервов организма, что может сказываться на фармакокинетике и фармакодинамике антинеопластических агентов, снижая резистентность неизменных тканей к цитотоксическому воздействию препаратов [6,8,16].

Ряд гериатрических синдромов, таких как мальнутриция, ведущая к гипоальбуминемии, саркопения, дегидратация, приводят к радикальным изменениям таких фармакокинетических параметров, как объем распределения препаратов и период полувыведения. Это неизбежно сказывается на системном эффекте противоопухолевых агентов: вследствие дегидратации уменьшается объем распределения, а вследствие уменьшения уровня фильтрации на уровне гломерулярного аппарата снижается почечный клиренс вещества. В результате возрастает системная токсичность, а также выраженность токсических эффектов препаратов на неизменные опухолевым процессом системы [6,16].

В-третьих, важным фактором принципиального отличия фармакокинетических параметров у пациентов молодого возраста и лиц пожилого и старческого возраста является изменение печеночного метаболизма антинеопластических агентов. Исследователи выделяют несколько причин:

- изменение печеночного кровотока, а также массы печеночной ткани [6];
- снижение активности ферментативной системы цитохрома *P450*, особенно выраженное среди пациентов со старческой астенией [25,30]. В первую очередь это относится к

препаратам, эффект которых опосредован преобразованием в активную форму непосредственно в печени (*eg*, препараты группы оксазофосфоринов);

- увеличение с возрастом риска непредвиденного взаимодействия препаратов при их метаболизме в печени, т.к. с увеличением коморбидной патологии у пожилых пациентов повышается вероятность полипрагмазии при лечении сопутствующей патологии [15].

По данным Rockwell S. et al. [15] фармакодинамические изменения в действии препаратов среди пациентов пожилого и старческого возраста, получающих химиотерапию, включают увеличенную резистентность клеток опухоли к апоптозу [15]. При этом Campisi J. [14] указывает на повышение экспрессии гена, ответственного за усиление синтеза *p*-гликопротеида (*MDR-1*), вытесняющего противоопухолевые агенты из клеток опухоли.

Особенности метаболизма антинеопластических агентов у пациентов пожилого и старческого возраста повышают встречаемость и выраженность поражения неизмененных тканей вследствие токсического воздействия противоопухолевых препаратов. Анализ имеющихся научных данных позволяет выделить ряд факторов, обусловленных старческой астенией:

- снижение числа «стволовых» клеток, которые смогли бы компенсировать потерю клеток вследствие действия цитостатика – механизм может быть ответственным за осложнения, связанные с поражением быстро обновляющихся тканей (кроветворная ткань, слизистые оболочки) [10,27];

- снижение способности к катаболизму цитотоксических препаратов и к репарации клеток, поврежденных этими препаратами, что объясняет поражение слизистых оболочек, манифестирующее мукозитами [27];

- критическое снижение массы функциональной ткани, ведущее к прогрессирующей полиорганной недостаточности при нарастании кахексии – механизм может быть ответственным за увеличение распространенности кардиомиопатии [16] и нейротоксичности [21,24].

К наиболее распространенным в пожилом и старческом возрасте нежелательным эффектам химиотерапии относят миелодепрессию, нейтропению, тромбоцитопению [2,19], мукозиты, орофарингеозофагит, энтероколит, кардиодепрессию, периферическую нейропатию, центральную нейротоксичность, когнитивные нарушения, делирий, мозжечковую дисфункцию [5]. Выявленные особенности проведения химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста диктуют необходимость выработки четких критериев отбора пациентов данной возрастной группы на химиотерапию.

В настоящее время не существует единых стандартизованных критериев отбора онкологических пациентов пожилого и старческого возраста на химиотерапию. Шкалы,

традиционно используемые в гериатрии, не адаптированы для онкологических заболеваний, а шкалы оценки функционального состояния пациента, применяемые в онкологии, не учитывают возрастные изменения [1].

Balducci, Extrmann [8] предлагают подразделять пациентов на три группы, в соответствии с которыми рекомендовать выбор лечебной тактики. В первую группу относят пациентов пожилого и старческого возраста, ведущих активный образ жизни, самостоятельно обслуживающих себя, имеющих адекватный интеллектуальный уровень, без тяжелых сопутствующих заболеваний, гериатрических синдромов и полипрагмазии. В качестве лечебной тактики пациентам данной категории возможно назначение стандартных режимов химиотерапии.

Во вторую группу входят пациенты, частично нуждающиеся в посторонней помощи и страдающие двумя и более сопутствующими заболеваниями. В том случае, если злокачественная опухоль не сокращает продолжительность жизни пациента или имеет место низкая толерантность к лекарственной терапии, рекомендуется назначение симптоматической терапии. В тех случаях, когда злокачественная опухоль является основным заболеванием, определяющим продолжительность жизни, пациентам данной группы может быть назначена химиотерапия с исходной редукцией доз вводимых препаратов и последующей их коррекцией в зависимости от переносимости, часто используется монотерапия.

К третьей группе авторы относят пациентов в возрасте 85 лет и старше; пациентов, нуждающихся в постоянной посторонней помощи хотя бы по одному из пунктов шкалы ADL (*Activities of Daily Living*); пожилых, отягощенных тремя и более сопутствующими заболеваниями или имеющих хотя бы один гериатрический синдром. Лечебная тактика: пациенты данной группы классифицируются как ослабленные, им показана только симптоматическая терапия [1,2,7,9].

Установлено, что старческая астения является фактором, статистически повышающим выраженность побочных реакций и риск их возникновения на фоне применения цитотоксических агентов.

Исследования британских онкологов, посвященные ведению онкологических пациентов пожилого и старческого возраста, показали важность определения степени выраженности старческой астении. С этой целью авторы рекомендуют использовать как критерии многофакторной шкалы гериатрической оценки (CGA), так и фенотипическое определение [4,13,14,22]. Предложенная шкала позволяет проводить оценку функционирования по пунктам ADL, мобильность, наличие синдрома повышенной утомляемости, сохранность когнитивных функций, стабильность настроения, уровень

питания, наличие или отсутствие сопутствующей патологии, полипрагмазия в связи с наличием сопутствующей патологии, степень нужды в постороннем уходе. При этом старческую астению рекомендуют устанавливать при наличии нарушений по 2 и более пунктам этой шкалы.

Ряд других исследователей, в частности Valero S. et al. [29], выделяют также состояние «преастении» (англ. *prefrailty*), которое устанавливается при наличии отклонений хотя бы по одному из пунктов шкалы многофакторной гериатрической оценки CGA. По их мнению, такие пациенты автоматически попадают в группу риска по старческой астении и сопутствующему комплексу физиологических нарушений.

Иной подход к данной проблеме был предложен в работе Topinková E. [28]. Автор сделала упор на определении ряда клинических маркеров в качестве доклинических предикторов старческой астении (гиперэкспрессия ИЛ-6, увеличение концентрации С-реактивного протеина, 25-гидроксивитамина D, определение D-димера в плазме крови), рассматривая старческую астению как патогенетическую цепь взаимосвязанных гормональных, иммунных и поствоспалительных нарушений.

Рассматривая старческую астению как фактор, повышающий вероятность развития нежелательных реакций при проведении химиотерапии [20], необходимо также учитывать непосредственное токсическое воздействие ряда химиопрепаратов на определенные органы и системы (химиопрепараты антрациклиновой группы – на сердечно-сосудистую систему, антагонисты фолиевой кислоты – на гепатобилиарную систему, препараты группы таксанов – на кроветворную систему и др.) [2].

### **Выводы**

- 1) Старческая астения повышает риск развития нежелательных реакций и степень их выраженности, в связи с этим целесообразно проводить скрининг на старческую астению при отборе пациентов на химиотерапию и, в случае ее выявления, применять дифференцированный подход при назначении химиотерапевтического лечения с учётом возникающих рисков.
- 2) В пожилом и старческом возрасте повышается вероятность скомпроментированности ряда органов и систем, которые, в свою очередь, являются объектами поражения химиопрепаратами. Вследствие этого важным звеном в профилактике токсических эффектов цитостатиков должно стать обследование органов и систем, воздействие на которые наиболее ожидаемо при применении определенного вида химиотерапии с учетом сопутствующей патологии, имеющейся у пациента.
- 3) Необходимы дальнейшие исследования в области снижения риска химиотерапевтического лечения онкологических заболеваний, направленные на выработку четких критериев отбора

пациентов на химиотерапию, а также выявление приемлемых схем подбора химиотерапевтического лечения в контексте комплексной оценки состояния пациента.

### Список литературы

1. Алексеев С.М., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н. и др. Потенциальное влияние старческой астении на риск возникновения осложнений химиотерапии у пожилых больных // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3; URL: [www.science-education.ru/117-13193](http://www.science-education.ru/117-13193)
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с.
3. Baba A.I., Cătoi C. Comparative Oncology. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy. 2007. Chapter XIX. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9557/>
4. Baitar A., Van Fraeyenhove F., Vandebroek A., et al. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer // J Geriatr Oncol. 2013. V. 4. P. 32-38.
5. Balducci L. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. // The Oncologist June. 2000. V. 5. № 3. P. 224-237.
6. Balducci L, Corcoran M.B. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2000. V. 14. P. 193-212.
7. Balducci L. Management of cancer in the elderly // Oncology. 2006. V. 20. № 2. P. 135–143.
8. Balducci L, Extermann M. Cancer and aging. An evolving panorama // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2000. V.14. P. 1-16.
9. Balducci L., Extermann M. Management of cancer in older person: practical approach // Onc. 2000. V 5. № 3. P. 224–237.
10. Balducci L., Hardy C.L., Lyman G.H. Hemopoietic reserve in older cancer patients: clinical and economical considerations // Cancer Control. 2000. V.7. P. 539-547.
11. Campisi J. Cancer and age: the double sword of replicative senescence // J. Am. Geriatr. Soc. 1997. V. 45. P. 482-488.
12. Castellón T.D., Sieving K.E. An experimental test of matrix permeability and corridor use by an endemic understory bird // Conserv. Biol. 2006. V. 20. №1. P. 135-45.
13. Clough-Gorr K.M., Thwin S., Stuck A.E., et al. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment // Eur. J. Cancer. 2012. V. 48. P. 805-812.

14. Clough-Gorr K.M., Stuck A.E., Thwin S.S., et al. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up // *Journal of Clinical Oncology*. 2010. V. 28, № 3. P. 380-386.
15. Corcoran M.B. Polypharmacy in the older patient. In: Balducci L., Lyman G.H., Ershler W.B., eds. *Comprehensive Geriatric Oncology*. London: Harwood Academic Publishers. 1997. P.525-532.
16. Duthie E. Physiology of aging: relevance to symptom perceptions and treatment tolerance. In: Balducci L., Lyman G.H., Ershler W.B., eds. *Comprehensive Geriatric Oncology*. London: Harwood Academic Publishers. 1998. P. 247-262.
17. Fried L.P., Ferrucci L., Darer J., et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care // *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*. 2004. № 59 (3). P. 255-263.
18. Gobbens R., Van Assen M., Luijkx K., et al. Determinants of frailty // *JAMDA*. 2010. № 5. P. 356-364.
19. Gottlieb D., Bradstock K., Koutts J., et al. The neurotoxicity of high-dose cytosine arabinoside is age-related // *Cancer*. 1987. V. 60. P.1439-1441.
20. Handforth C., Clegg A., Young C. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review // *Annals of oncology*. Nov. 2014. ISSN 0923-7534.
21. Hoff D.D., Layard M.W., Basa P., et al. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* 1979. V. 91. P. 710-717.
22. Kellen E., Bulens P., Deckx L., et al. Identifying an accurate pre-screening tool in geriatric oncology // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2010. V. 75. P. 243-248.
23. Lichtman S.M. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2006. V. 3(2). P.86-93.
24. Longo D.L., Young R.C., Wesley M., et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's Disease // *J. Clin. Oncol.* 1986. V. 4. P. 1295-1306.
25. Montamat S.C., Cusack B.J., Vestal R.E. Management of drug therapy in the elderly // *N. Engl. J. Med.* 1989 V. 321. P.303-309.
26. Rockwell S., Hughes C.S., Kennedy K.A. Effects of host age on microenvironmental heterogeneity and efficacy of combined modality treatment in solid tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. V. 20. P. 259-263.
27. Stein B.N., Petrelli N.J., Douglass H.O., et al. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity // *Cancer*. 1995. V. 75. P. 11-17.
28. Topinková E. Aging, disability and frailty // *Ann. Nutr. Metab.* 2008. V. 52. Suppl. 1. P. 6-11.
29. Valero S., Migeot V., Bouche G., et al. Who needs a comprehensive geriatric assessment? A French Onco-Geriatric Screening tool (OGS) // *J. Geriatr. Oncol.* 2011. V. 2. P. 130-136.



30. Vestal R.E. Aging and pharmacology // Cancer. 1997. V. 80. P. 1302-1310.

31. Yancik R., Ries L.A. Cancer in older persons: an international issue in an aging world // Semin. Oncol. 2004. Apr. 31(2). P. 128-36.

**Рецензенты:**

Жернакова Н.И., д.м.н., профессор, декан факультета лечебного дела и педиатрии медицинского института ФГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Евдокимов В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-профилактических дисциплин медицинского института ФГОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.