

Ю.С. Русаякина, А.А. Завьялов, А.И. Тырышкин, С.Е. Варламова

## УЧЕТ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Русаякина Юлия Сергеевна: rysoul@mail.ru

### Резюме

Проблема лечения пациентов пожилого старческого возраста является одной из актуальнейших в современной клинической медицине.

Колоректальный рак является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. При этом заболеваемость опухолями толстой и прямой кишки неуклонно увеличивается с возрастом. До начала лечения пациентов пожилого старческого возраста необходимо особенно тщательно взвешивать потенциальные риски и возможность достижения положительных результатов противоопухолевой терапии.

Цель: Обобщение данных литературы об использовании комплексной гериатрической оценки, включая оценку токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) для прогнозирования рисков развития нежелательных явлений при проведении лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов старческого возраста с диагнозом-колоректальный рак.

Материалы и методы: Поиск научных источников осуществлялся в PubMed / Medline / UpToDate по следующим ключевым словам: «malignant tumors», «metastatic colorectal cancer», «senile age», «antitumor drug therapy». Временной горизонт охватывал 2016–2023 гг. С помощью временного фильтра были отобраны наиболее актуальные и инновационные исследовательские работы, посвященные вопросам химиотерапевтического лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Результаты: Большинство современных данных демонстрируют важность проведения комплексной гериатрической оценки (CGA), оценки токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) для пациентов пожилого и старческого возраста. Информация, полученная в результате гериатрической оценки, должна быть использована для прогнозирования токсичности от проводимого лечения и управления ею. А также для оценки и прогнозирования общей выживаемости.

Мероприятия, основанные на CGA, позволяют снизить токсичность химиотерапии, улучшить качество жизни пациентов, увеличить показатели выполнения врачебных рекомендаций. Несомненно, комплексная гериатрическая оценка (CGA) может помочь достичь необходимого баланса между потенциальной эффективностью и нежелательными явлениями от проведения химиотерапии.

Выбор тактики лечения онкологического пациента пожилого и старческого возраста должен основываться на функциональном статусе пациента (PS), общем соматическом статусе по шкале ECOG, риске токсичности по шкале CARG. При наличии колоректального рака у пациентов с хорошим функциональным статусом, которым необходимо противоопухолевое системное воздействие, может быть назначена полихимиотерапия дуплетами FOLFOX, XELOX, FOLFIRI с добавлением таргетных препаратов: бевацизумаб или цетуксимаб (в зависимости от результатов генного профилирования опухоли).

Больным, которые не являются кандидатами на проведение полихимиотерапии в стандартных дозах, имеющие общий соматический статус по шкале ECOG 1-2 и средний риск развития токсичности 3 степени по шкале CARG, возможно проведение ПХТ дуплетами FOLFOX, XELOX, FOLFIRI с редукцией стартовой дозы на 20%, либо монохимиотерапии антиметаболитами: капецитабин, 5-фторурацил; ингибитором топоизомеразы I- иринотекан.

Пациенты с плохим функциональным статусом, общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4, высоким риском развития токсичности по шкале CARG, не являются кандидатами для системной комбинированной химиотерапии. Особое внимание в данной подгруппе пациентов следует уделить поддерживающей терапии. Однако, если снижение уровня PS непосредственно связано со злокачественным новообразованием и PS  $\geq 2$ , может быть оценена возможность проведения монохимиотерапии путем инфузионного введения комбинации 5-фторурацила и лейковорина FU/LV.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, метастатический колоректальный рак, противоопухолевая лекарственная терапия, старческий возраст

**Для цитирования:** Русаякина Ю.С., Завьялов А.А., Тырышкин А.И., Варламова С.Е. Учет индекса коморбидности при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком (обзор литературы) // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №4. С. 52–60. DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-52-60

Yu.S. Rusayaykina, A.A. Zavialov, A.I. Tyryshkin, S.E. Varlamova

## Taking into Account the Comorbidity Index when Performing Anti-Tumor Drug Therapy in Elderly and Senile Patients with Colorectal Cancer (Literature Review)

International Office, State Research Center - Burnasyan Federal Medical Biophysical Center  
of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Contact person: Rusayaykina Yulia Sergeevna: rysoul@mail.ru

### Abstract

The problem of treating elderly patients is one of the most pressing in modern clinical medicine.

Colorectal cancer is one of the main causes of mortality from malignant neoplasms in Russia and other developed coun-

tries. At the same time, the incidence of tumors of the colon and rectum steadily increases with age. Before starting treatment for elderly patients, it is necessary to carefully weigh the potential risks and the possibility of achieving positive results of antitumor therapy.

**Objective:** To summarize the literature on the use of a comprehensive geriatric assessment, including the Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity assessment, to predict the risk of adverse events during anticancer drug treatment in elderly patients diagnosed with colorectal cancer.

**Materials and methods:** The search for scientific sources was carried out in PubMed / Medline / UpToDate using the following keywords: “malignant tumors”, “metastatic colorectal cancer”, “senile age”, “antitumor drug therapy”. The time horizon covered 2016–2023. Using a time filter, the most relevant and innovative research papers on the issues of chemotherapy treatment of elderly and senile patients were selected.

**Results:** Most current evidence demonstrates the importance of performing a comprehensive geriatric assessment (CGA), Cancer and Aging Research Group (CARG) toxicity assessment in elderly and geriatric patients. Information obtained from geriatric assessment should be used to predict and manage treatment toxicity. And also for assessing and predicting overall survival.

Activities based on CGA can reduce the toxicity of chemotherapy, improve the quality of life of patients, and increase compliance with medical recommendations. Undoubtedly, a comprehensive geriatric assessment (CGA) can help achieve the necessary balance between the potential effectiveness and adverse events of chemotherapy.

The choice of treatment tactics for an elderly and senile cancer patient should be based on the patient’s functional status (PS), general somatic status according to the ECOG scale, and the risk of toxicity according to the CARG scale.

In the presence of colorectal cancer, patients with good functional status who need antitumor systemic effects can be prescribed polychemotherapy with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI doublets with the addition of targeted drugs: bevacizumab or cetuximab (depending on the results of gene profiling of the tumor).

Patients who are not candidates for polychemotherapy in standard doses, who have a general somatic status on the ECOG scale of 1-2 and an average risk of developing toxicity of grade 3 on the CARG scale, can undergo PCT with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI doublets with a reduction in the starting dose by 20%, or monochemotherapy with antimetabolites: capecitabine, 5-fluorouracil; topoisomerase I inhibitor irinotecan.

Patients with poor functional status, general somatic status on the ECOG scale 3-4, and a high risk of developing toxicity on the CARG scale are not candidates for systemic combination chemotherapy. Particular attention should be paid to maintenance therapy in this subgroup of patients. However, if the decrease in PS level is directly related to malignancy and PS  $\geq 2$ , the possibility of monochemotherapy by infusion of a combination of 5-fluorouracil and leucovorin FU/LV can be evaluated.

**Keywords:** *malignant tumors, metastatic colorectal cancer, senile age, antitumor drug therapy*

**For citation:** RusyaykinaYuS, Zavialov AA, Tyryshkin AI, Varlamova SE. Taking into Account the Comorbidity Index when Performing Anti-Tumor Drug Therapy in Elderly and Senile Patients with Colorectal Cancer (Literature Review). A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.4:52-60. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2024-1-52-60

## Введение

Проблема лечения пациентов старческого возраста является одной из актуальнейших в современной клинической медицине. Показатель распространенности злокачественных новообразований (ЗНО) В России в 2022 г. составил 2 758,3 на 100 тыс. населения, что выше уровня 2012 г. (2 091,9) на 31,9%. Рост данного показателя обусловлен, как ростом заболеваемости и выявляемости ЗНО, так и увеличением выживаемости и продолжительности жизни пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Колоректальный рак (КРР) является одной из основных причин смертности от злокачественных новообразований в России и других развитых странах. Заболеваемость КРР неуклонно увеличивается с возрастом. Почти 60 % случаев развиваются в возрасте старше 65 лет; 30% пациентов — люди в возрасте 75 лет и старше [1].

Несмотря на то, что значительную часть больных с онкологическими заболеваниями, составляют пациенты пожилого и старческого возраста, это группа пациентов недостаточно представлена в клинических рекомендациях [2,3]. При этом, пациенты пожилого возраста, участвующие в клинических исследованиях, представляют собой тщательно отобранную, относительно небольшую, подгруппу.

Систематический обзор 345 совместных групповых исследований не выявил доказательств ухудшения выживаемости или увеличения смертности, связанной с химиотерапевтическим лечением, пациентов старческого возраста по сравнению с молодыми пациентами, несмотря на опасения по поводу повышенного риска токсичности[3]. Однако, даже при включении более значительного числа пожилых пациентов в проводимые исследования, полученные результаты не могут быть экстраполированы на все пожилое население. Это особенно верно для пациентов старше 80 лет.

В этом тематическом системном обзоре рассмотрены вопросы, связанные с выбором противоопухолевой лекарственной терапии неоперабельного метастатического колоректального рака у пациентов пожилого и старческого возраста.

Старение — это прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам, в том числе и к химиотерапии.

Хронологический возраст не является показателем для изменения плана терапии или дозирования препарата у пожилых людей. Если функция почек нормальная и нет признаков декомпенсации сопутствующих заболеваний, большинство химио-

терапевтических препаратов можно назначать в полных дозах. Однако зачастую требуется модификация дозы или изменение схемы лечения, когда токсичность препарата накладывается на сопутствующие заболевания и имеется повышенный риск осложнений.

Сопутствующие состояния, которые могут повлиять на лечение химиотерапевтическими препаратами:

1. *Нарушение функции почек.* Химиотерапевтические препараты, которые в основном выводятся почками, должны применяться с особой осторожностью у пожилых пациентов из-за высокой частоты скрытой почечной недостаточности. Однако, пациентам с почечной недостаточностью, но хорошими показателями эффективности лечения, химиотерапию можно назначать с коррекцией дозы, без ухудшения исходов заболевания или чрезмерной токсичности [4,5].

2. *Нарушение функции печени.* Пациенты с умеренной или тяжелой печеночной дисфункцией, вследствие сопутствующей патологии или опухолевого поражения, могут быть неспособны метаболизировать и выводить из организма определенные препараты, тем самым увеличивая риск системной токсичности. Кроме того, пациенты с уже существующими заболеваниями печени могут быть более предрасположены к гепатотоксичности, вызванной химиотерапией.

3. *Асцит и плевральный выпот.* Необходима крайняя осторожность при применении метотрексата пациентам с асцитом или плевральным выпотом, как у пожилых, так и у молодых пациентов. Метотрексат накапливается в скоплениях жидкости, которые затем действуют как резервуар для медленного распределения препарата в плазме, тем самым увеличивая системное воздействие и риск токсичности.

4. *Снижение функционального резерва системы кроветворения.* Снижение функционального резерва может увеличить риск развития осложнений, связанных с химиотерапией. С возрастом может уменьшаться количество костномозговых стволовых клеток, это способствует усилению гематологической токсичности миелосупрессивных средств, приводя к нейтропении и /или анемии [6].

Частота тяжелой нейтропении повышена у пациентов пожилого и старческого возраста по сравнению с пациентами молодого возраста, получающими схожие режимы химиотерапии [7,8]. В свою очередь, тяжелая нейтропения может привести к инфекционным осложнениям и более высокой смертности.

В большинстве случаев для предотвращения тяжелой нейтропении используется редукция дозы, а не факторы роста лейкоцитов. Рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) поддерживают использование гемопоэтических факторов роста, когда риск фебрильной нейтропении составляет примерно 20% или выше [9]. Руководящие принципы Национальной комплексной сети по борьбе с раком (NCCN) рекомендуют использовать факторы роста для всех пожилых пациентов, которые проходят химиотерапевтическое лечение, препаратами: циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон (CHOP) [10].

5. *Сердечно-сосудистые заболевания.* Существующие скрытые заболевания сердца чаще встречаются у пожилых пациентов, в отличие от молодых. Наличие такого заболевания сердца может увеличить риск сердечной недостаточности, связанной с приемом антрациклиноподобных препаратов и трастузумаба, или спазма коронарных артерий из-за приема фторпиримидинов. Риски развития кардиотоксичности у пожилых пациентов, необходимо соотносить с преимуществами химиотерапии, и использовать новые методы профилактики и лечения такой токсичности [11].

6. *Полипрагмазия.* Пожилые пациенты используют примерно в три раза больше лекарств, чем молодые пациенты [12]. Применение большого количества лекарств пациентами старческого возраста, увеличивает вероятность вредных лекарственных взаимодействий, особенно для препаратов, которые метаболизируются через систему цитохрома P450 [13]. Препараты, которые ингибируют ферменты цитохрома P450 (особенно CYP3A4), потенциально могут повышать токсичность химиотерапевтических препаратов либо за счет снижения их превращения в нетоксичные метаболиты, либо за счет увеличения их превращения в токсичные метаболиты. С другой стороны, средства, индуцирующие ферменты в пути P450 (например, дексаметазон, противосудорожные препараты, алкоголь), могут снижать терапевтическую эффективность химиотерапевтического средства за счет усиления метаболизма активного лекарственного средства.

Кроме того, из-за большого количества лекарств, используемых пожилыми людьми, соблюдение режима терапии является важным вопросом [14].

### **Комплексная гериатрическая оценка.**

Хронологический возраст является предвестником «плохих» показателей функционального состояния пациента. До начала лечения требуется тщательная оценка общесоматического статуса [15].

Доступно несколько методов оценки функционального состояния организма. Наиболее распространенным методом измерения физиологического резерва и функционального статуса у онкологических больных является состояние работоспособности, оцениваемое врачом (PS).

Существуют две широко используемые шкалы: оценка статуса Карновского (KPS) и шкала Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG).

Единогласного инструмента измерения комплексной гериатрической оценки CGA не существует, но все они включают некоторую междисциплинарную оценку следующих областей: физическая функция, сопутствующие заболевания, психологическое состояние, социальная поддержка, когнитивные функции, питание и полипрагмазия [16].

Для прогнозирования токсичности химиотерапии были разработаны модели, основанные на гериатрической оценке [17].

Инструмент токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) может быть полезен для прогнозирования того, какие пациенты подвергаются по-

вышенному риску развития тяжелой или смертельной токсичности от химиотерапии [18]. Параметры, включенные в эту модель: возраст, тип злокачественного новообразования, предполагаемый режим химиотерапии, почечную и гематологическую функцию, слух и уровни активности CGA (способность принимать лекарства, физическая активность, социальная активность). Этот подход оказался значительно лучше, чем оценка KPS клиницистом для прогнозирования токсичности химиотерапии.

Другим важным инструментом, который используется для оценки гериатрических пациентов при подготовке к противоопухолевому лечению, является шкала G8. Инструмент скрининга G-8 был разработан для выявления пожилых онкологических пациентов, которым будет полезна комплексная гериатрическая оценка (CGA). В ряде случаев данная шкала позволяет и вовсе исключить проведение комплексной гериатрической оценки, значительно упрощая взаимодействие врача и гериатрического пациента. Так, исследователи отмечают самостоятельную ценность данной шкалы в оценке таких важных показателей, как, к примеру, общая выживаемость.

Однако существуют работы, демонстрирующие значимые отличия эффективности применения данной шкалы с учётом локализации и распространённости опухолевого процесса. Так, по данным Evelyn Liuet al., чувствительность шкалы варьировалась от 65,2% при раке простаты до 95,1% при раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта/печени; а специфичность от 23,1% при колоректальном раке до 95,7% при раке простаты. Метастатический статус также оказал значительное влияние на эффективность применения шкалы: чувствительность и специфичность 93,8% и 53,3% у пациентов с метастазами против 79,5% и 63,3% у пациентов без метастазов соответственно [19].

В целом, можно утверждать, что на данный момент существует большое количество шкал и методик, которые позволяют своевременно оценить гериатрические синдромы пациентов пожилого и старческого возраста.

Стандартизация подходов позволяет с большей точностью прогнозировать исходы лечения и возможные неблагоприятные реакции. Однако стоит отметить, что в ряде случаев такая стандартизация невозможна и принятие решения о возможности противоопухолевого лечения у конкретного пациента остаётся сложным вопросом для любого практикующего онколога.

#### **Пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1, риск токсичности по шкале CARG -низкий**

Выбор тактики химиотерапевтического лечения у пациентов старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1 такой же, как и у более молодых пациентов. Полихимиотерапия (ПХТ) дуплетом FOLFOX аналогично эффективна как у пациентов старшего возраста, участвующих в клинических исследованиях, так и у пациентов мо-

лодого и среднего возраста [20]. Однако, частота нежелательных явлений может быть немного выше у пожилых пациентов [21]. При анализе побочных эффектов после проведения химиотерапии у пациентов пожилого и старческого возраста с колоректальным раком (КРР), показано, что у больных в возрасте 70 лет и старше увеличивается частота нежелательных явлений, таких как: тошнота, нейтропения, нейропатия при проведении химиотерапии по схеме, включающей алкилирующий агент оксалиплатин [22].

Доказана эффективность проведения полихимиотерапии дуплетом FOLFIRI у пациентов старческого возраста при колоректальном раке.

В объединенном анализе 1259 пациентов, получавших ПХТ по схеме FOLFIRI по поводу метастатического колоректального рака (мКРР), получено отсутствие различий в частоте объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (17 и 18 месяцев для пациентов старческого и молодого возраста соответственно). Убедительных данных за увеличение частоты нежелательных явлений таких, как нейтропения, анемия, диарея, полинейропатия у пациентов пожилого и старческого возраста, по сравнению с более молодым возрастом получено не было [23].

ПХТ по схеме XELOX является разумной заменой схемы FOLFOX у пациентов пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1. Однако, ПХТ дуплетом XELOX не является менее токсичной и более удобной при проведении по сравнению с химиотерапией дуплетом FOLFOX по следующим причинам:

Соответствующая доза капецитабина четко не определена.

Центральный венозный доступ часто необходим по причинам, не связанным с инфузионным введением фторурацила у пациентов с мКРР, поскольку значительное количество пациентов сообщают о местной боли при введении оксалиплатина через периферическую вену.

Эффективность лечения и частота нежелательных явлений при проведении ПХТ по схеме XELOX у пациентов старческого возраста рассматривалась в небольшом числе научных работ.

В испанском исследовании при проведении химиотерапии по схеме: оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в первый день + капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в два приема 1-14 дни, курс каждые 3 недели в качестве первой линии лечения метастатического колоректального рака у 50 пациентов в возрасте 70 лет и старше частота объективного ответа составила 36%, медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 6 и 13 месяцев соответственно. Нежелательные явления 3 или 4 степени включали диарею (22%), астению (16%), тошноту и рвоту (14%), нейтропению или тромбоцитопению (6%) и ладонно-подошвенный синдром (4%) [24]. Сопоставимые результаты были получены в итальянском исследовании аналогичного режима у 76 пациентов в возрасте  $\geq 70$  лет. Частота объективного ответа составила 41%, медиана выживаемости без прогрессирования и медиана общей

выживаемости составили 9 и 14 месяцев соответственно. Частота нежелательных явлений 3 или 4 степени: гематологическая токсичность - 5 % пациентов, нейропатия - 8 % пациентов, ладонно-подошвенный синдром - 13 % пациентов [25].

### Таргетная терапия.

Учитывая генное профилирование опухоли, к химиотерапевтическому лечению добавляется таргетный препарат (бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб). Несмотря на то, что пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1 могут получить те же преимущества, что и пациенты молодого возраста, у них потенциально возрастает риск серьезных осложнений, непосредственно связанных с лечением.

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, нацеленное на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Добавление бевацизумаба к схемам, содержащим фторпиримидины, иринотекан или оксалиплатин, улучшает показатели частоты ответа, выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Однако, за эти достижения приходится платить побочными эффектами, связанными с лечением, включая кровотечения, гипертонию, протеинурию, перфорацию кишечника, артериальные тромбоэмболические явления (АТЭ) и осложнения заживления ран.

Эффективность лечения при добавлении бевацизумаба к МХТ капецитабином была рассмотрена в исследовании AVEK, где 280 пациентов в возрасте 70 лет и старше с ранее не леченным мКРР были рандомизированы на две подгруппы. Первая подгруппа принимала МХТ капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в два приема с 1-14 дни, каждые 21 день. Вторая подгруппа получала ПХТ по схеме: капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> в сутки внутрь в два приема с 1-14 дни, каждые 21 день + бевацизумаб 7,5 мг/кг в 1 день, каждые 21 день [26]. В подгруппе пациентов, которым проводилась комбинированная химиотерапия, было отмечено статистически значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (9,1 месяцев против 5,1 месяцев) и медианы общей выживаемости (21 месяц против 17 месяцев). Тем не менее, во второй подгруппе пациентов было значительно больше событий, приводящих к прекращению лечения (25% против 15%), а также более высокая частота кровотечений (25 % против 7%), гипертоний (19% против 5%) и венозных тромбоэмболических событий (19% против 5%).

Химиотаргетное лечение по схеме капецитабин и бевацизумаб является хорошим вариантом для пациентов пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 0-1. Однако, требуется осторожность при проведении лечения у пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе. Следует отметить, что риск серьезных осложнений и летального исхода у пациентов с ОНМК или инфарктом миокарда в анамнезе в течение предшествующих

6-12 месяцев перевешивает пользу от проведения химиотаргетного лечения.

В крупном исследовании Pilar García-Alfonso et al. использованы объединенные данные пяти исследований, проведенных Испанской кооперативной группой по лечению опухолей пищеварительной системы. Все исследования проводились у взрослых с неоперабельным КРР, которые получали химиотерапию первой линии в сочетании с бевацизумабом, цетуксимабом или панитумумабом, стратифицированных по возрасту ( $\geq 65$  против  $<65$  лет). Конечные точки включали выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ), частоту объективных ответов (ЧОО) и безопасность. Всего в анализ было включено 999 пациентов: 480 (48%) были в возрасте  $\geq 65$  лет и 519 (52%) были в возрасте  $<65$  лет. Медиана ВБП существенно не отличалась между пациентами в возрасте  $\geq 65$  и  $<65$  лет (9,9 против 9,4 месяцев; отношение рисков [ОР] 1,01; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,88–1,17). Медиана ОВ была значительно короче у пожилых пациентов, чем у молодых (21,3 против 25,0 месяцев; ОР 1,21; 95% ДИ 1,04–1,41). Не было значительной разницы между пожилыми и молодыми пациентами в ЧОО (59 против 62%). Однако исследователи отмечают, что у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет наблюдалось значительно больше связанных с лечением нежелательных явлений 3-й степени и выше (61,67%), чем у пациентов в возрасте  $<65$  лет (45,86%).

Несмотря на это авторы утверждают, что возраст сам по себе не должен рассматриваться как препятствие для использования таргетных препаратов, а токсичность в целом можно контролировать [27].

В отношении такого препарата как панитумумаб был проведен целый ряд масштабных исследований, в том числе включающих в себя оценку эффективности и безопасности в когорте гериатрических пациентов. Так, в исследовании Metges JP et al. наблюдение включало в себя 342 пациента с мКРР. Пациенты были в возрасте 18 лет и старше, с мКРР, носителями KRAS Wt, а также уже получавшими ранее химиотерапию на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана. Экспрессия гена EGFR не была критерием включения. Пациентам была предложена монотерапия панитумумабом. Результаты исследования наглядно демонстрируют, что никаких статистических различий в ответе на лечение, выживаемости и токсичности не было обнаружено для гериатрической популяции ( $> 75$  лет) по сравнению с лицами моложе 75 лет [28].

Другим исследованием, демонстрирующим схожие результаты, можно считать работу A. Raimondi et al., в которой помимо возраста изучалось влияние пола на исходы лечения и развитие возможных осложнений. Интересно отметить, что, согласно полученным данным, влияние пола было более значимым, нежели влияние возраста. Так, во время лечения, в заранее определенные сроки 8, 16, 24, 32 и 40 недель, а также при прогрессировании заболевания, между двумя возрастными группами (более и менее 70 лет) не было обнару-

жено существенных различий с точки зрения средних изменений по сравнению с исходным уровнем общего качества жизни. Стоит отметить, что нейтропения, чаще встречалась в когорте пациентов моложе 70 лет [29].

Другие, менее масштабные исследования, также подтверждают идею о том, что возраст не является значимым фактором при оценке исходов лечения или возникновения неблагоприятных реакций при применении панитумумаба. Например, в исследовании J Sastre et al., включавшем в себя 33 пациента со средним возрастом 81 год, панитумамаб использовался в монорежиме по причине того, что пациенты имели значимые противопоказания для проведения стандартной химиотерапии. Частота объективных ответов составила 9,1% (95% ДИ: 0–18,9), стабилизация заболевания зарегистрирована у 18 пациентов (54,5% от общего числа). Медиана ВБП составила 4,3 месяца (95% ДИ: 2,8–6,4), а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 7,1 месяца (95% ДИ: 5,0–12,3). Смертельных случаев или нежелательных явлений (НЯ) 4–5 степени, связанных с панитумумабом, не было, а наиболее частым НЯ 3 степени тяжести была угревая сыпь (15,2%). Результаты, касающиеся исходов лечения, нельзя назвать впечатляющими, однако, с точки зрения оценки нежелательных явлений, они демонстрируют относительную безопасность применения панитумамаба у гериатрических пациентов [30].

**Пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 1-2, риск токсичности по шкале CARG- средний**

Пациенты пожилого и старческого с общими соматическим статусом по шкале ECOG 1-2 балла представляют собой самую сложную подгруппу пациентов.

Основной вопрос, который встает перед лечащим врачом: сокращает ли злокачественная опухоль продолжительность жизни больного? Если нет, то назначается оптимальная симптоматическая терапия, поскольку большую угрозу для жизни представляют прогрессирующие сопутствующие заболевания.

Если ведущим заболеванием, определяющим продолжительность жизни и качество жизни пациента, является злокачественная опухоль, то необходимо, с учетом состояния конкретного больного, подобрать оптимальную схему лечения: комбинированная химиотерапия (ПХТ) или последовательная монокимиотерапия (МХТ).

ПХТ в данной подгруппе пациентов проводят в режимах: модифицированный mFOLFOX6, XELOX. В качестве монокимиотерапии используются фторпиримидины, иринотекан.

В исследовании MRC FOCUS2 было рассмотрено преимущество схемы лечения с редукцией дозы оксалиплатина на 20%, по сравнению со схемой, не содержащей оксалиплатина. Дизайн исследования: 459 пациентов, которые были признаны непригодными для проведения ПХТ в стандартных режимах, были рандомизированы с использованием фактор-

ного плана 2x2 для проведения химиотерапевтического лечения в режимах: краткосрочная инфузия фторурацил+лейковорин (режим де Грамона); модифицированный mFOLFOX6; XELOX; капецитабин. Начальные дозы были снижены на 20% во всех группах, при этом повышение дозы до 100 % от стандартной, разрешенной через шесть недель, не приводило к нежелательным явлениям 2-3 степени [31].

При сравнении mFOLFOX6 с режимом де Грамона, отмечена более высокая частота объективного ответа (38 % против 11%). Наблюдалась тенденция к увеличению медианы выживаемости без прогрессирования (5,8 против 3,5 месяцев) и медианы общей выживаемости (10,7 против 10,1 месяцев). Общий риск развития нежелательных явлений (диареи, нейропатии, тошноты, рвоты, нейтропении) 3-4 степени в течение первых 12 недель лечения был немного выше (33% против 27%).

Проведение ПХТ по схеме XELOX было связано с более низкой частотой объективного ответа (32% против 38%), медиана выживаемости без прогрессирования (5,8 месяцев в каждой группе), медиана общей выживаемости (12,4 против 10,7 месяцев). Риск возникновения нежелательных явлений 3-4 степени был выше при проведении химиотерапии в режиме XELOX, чем при mFOLFOX (43% против 33%).

**Пациенты пожилого и старческого возраста со сниженным функциональным статусом ECOG 3-4, риск токсичности по шкале CARG- высокий риск**

Пациенты пожилого и старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4, плохо переносят химиотерапию и имеют плохой краткосрочный прогноз. Большинству пациентов в данной подгруппе следует уделять особое внимание поддерживающей терапии. Тем не менее, пациенты с мКРП, у которых PS  $\geq 2$ , могут быть рассмотрены для проведения химиотерапии, особенно если снижение уровня PS непосредственно связано со злокачественным новообразованием.

При анализе 65 пациентов старческого возраста с общим соматическим статусом по шкале ECOG 3-4, использование химиотерапии привело к увеличению медианы общей выживаемости (6,8 месяцев против 2,3 месяцев для наилучшей поддерживающей терапии) [32].

Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента. Кратковременное инфузионное введение фторурацил и лейковорин FU/LV является предпочтительным из-за его более благоприятного профиля токсичности по сравнению с другими схемами монотерапии фторпиримидинами [33].

Исходя из полученных данных, становится очевидным, что редукция дозы является возможным вариантом, позволяющим снизить возможность возникновения нежелательных реакций у гериатрических пациентов без потери в показателях общей выживаемости. Также продемонстрировано, что одной из терапевтических опций для ослабленных пациентов может быть монотерапия пре-

паратами таргетного действия, такими как пани-тумумаб. Препарат демонстрирует умеренные результаты на фоне относительно низкой частоты возникновения нежелательных реакций. Однако, учитывая умеренные результаты применения пани-тумумаба, стоит отметить, что зачастую наиболее приемлемым вариантом терапии в случае имеющихся серьёзных противопоказаний является симптоматическая терапия [34].

### Заключение

Старческий возраст не должен быть критерием, препятствующим эффективному лечению, которое приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни пациентов. Биологический возраст не является абсолютным прогностическим признаком эффективности и токсичности лечения.

Выбор режима химиотерапии должен быть индивидуальным для каждого пациента. Исходя из полученных данных, становится очевидным, что редукция дозы является возможным вариантом, позволяющим снизить возможность возникновения не-

желательных реакций у гериатрических пациентов без потери в показателях общей выживаемости.

Комбинированные режимы химиотерапии более эффективны, чем последовательная монокимиотерапия. Однако, у ослабленных пациентов старческого возраста добавление оксалиплатина или иринотекана к фторпиримидинам не приводит к увеличению выживаемости – предпочтительно проведения последовательной монотерапии.

Комплексная гериатрическая оценка, а также прогностические инструменты токсичности Cancer and Aging Research Group (CARG) с целью определения рисков развития нежелательных явлений при проведении лекарственного противоопухолевого лечения (полихимиотерапии и последовательной монокимиотерапии) у пациентов старческого возраста должны быть обязательно использованы до начала лечения. Несомненно, комплексная гериатрическая оценка (CGA) помогает достичь необходимого баланса между потенциальной эффективностью и нежелательными явлениями от проведения химиотерапии.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Старостин Р.А., Гатауллин Б.И., Валитов Б.Р., Гатауллин И.Г. Колоректальный рак: эпидемиология и факторы риска // Поволжский онкологический вестник. 2021. Т.12, № 4. С. 52-59.
2. Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Старческая астения и артериальная гипертония: вопросы клинической практики // Артериальная гипертензия. 2023. Т.29, № 3. С. 246-252.
3. Манукян М.Ш., Базин И.С., Трякин А.А. Химиотерапия распространенного рака поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы (обзор литературы) // Тазовая хирургия и онкология. 2022. Т.12, № 3. С. 51-55.
4. Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы) // Онкогематология. 2021. Т.16, № 4. С. 59-63.
5. Бурашова Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии // Нефрология. 2018. Т.22, № 5. С. 17-24.
6. Гривцова Л.Ю., Ларионова В.Б., Фалалеева Н.А. Возможности иммунокорригирующего лечения в профилактике гематологических и инфекционных осложнений химиотерапии у онкогематологических больных // Онкогематология. 2021. Т.16, № 4. С. 23-30.
7. Волкова М.И., Грднева Я.В., Ольшанская А.С. Кабазитаксел в лечении кастрационнорезистентного рака: как найти баланс эффективности и безопасности? // Медицинский Совет. 2019. № 10. С. 146-154.
8. Королева О.А., Когония Л.М., Бяхова М.М., Титов А.Г. Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка // Злокачественные опухоли. 2018. Т.8, № 2. С. 64-75.
9. Бабицева Л.Г., Подвизников С.О. Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи // Опухоли головы и шеи. 2021. Т.11, № 3. С. 72-82.
10. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н., Михайлова Н.Б., Мякова Н.В., Румянцев А.Г. и др. Лимфома Ходжкина: Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т. 22, № 2. С. 6-33.
11. Остроумова О.Д., Голобородова И.В. Лекарственно-индуцированная сердечная недостаточность (часть 2: механизмы развития, клиническая картина, дифференциальная диагностика, факторы риска, лечение и профилактика) // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т.8, № 2. С. 57-65.
12. Парамонова О.В., Коренская Е.Г. Лечение гипотиреоза в гериатрической практике // Клиническая геронтология. 2019. Т.25, № 5-6. С. 52-59.
13. Шнайдер Н.А., Хасанова А.К., Насырова Р.Ф. Первая фаза метаболизма антипсихотиков в печени: роль окисления // Фармакогенетика и фармакогеномика. 2022. № 1. С. 15-30.
14. Wong J.D., Bajcar J.M., Wong G.G., Alibhai S.M.H., Huh J.H., Cesta A., et al. Medication Reconciliation at Hospital Discharge: Evaluating Discrepancies // Ann. Pharmacother. 2008. V.42, No. 10. P. 1373-1379.
15. Дмитриева Н.В., Агинова В.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С. Автоматизация микробиологической лаборатории – путь к снижению летальности онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2020. Т.10, № 3s1. С. 49-53.
16. Elsayy B., Higgins K. E. Geriatric assessment // American Family Physician. 2011. V.83, No. 1. P. 48-56.
17. Пензин О.В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т.26, № 1. С. 112-118.
18. Остапенко В.С., Абсаямов Р.И. На стыке гериатрии и онкологии: состояние проблемы // Российский журнал гериатрической медицины. 2023. Т.2, № 14. С. 86-91.
19. Van Walree I.C., Scheepers E., Van Huis-Tanja L., et al. A Systematic Review on the Association of the G8 with Geriatric Assessment, Prognosis and Course of Treatment in Older Patients with Cancer // J. Geriatr Oncol. 2019. No. 10. P. 847-858.
20. Алексеева Ю.В., Семглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Ткаченко Е.В., Каспаров Б.С., Бриш Н.А. и др. 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.
21. Савченко И.В., Бредер В.В., Стилиди И.С., Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е., Егорова А.В. и др. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака // Медицинский Совет. 2022. № 22. С. 136-147.
22. Станоевич У.С., Горелик С.Г., Звягин И.Н., Полянский М.Б., Рукавишников А.С. Распространенность колоректального рака у пациентов старших возрастных групп // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021. № 4. С. 235-250.
23. Секачева М.И., Нуриев Р.И., Рожков А.А., Семенов А.В., Багмет Н.Н., Борода А.М. Современные перспективы в последовательной терапии метастатического колоректального рака с акцентом на использование регорафениба // Современная Онкология. 2020. Т.22, № 3. С. 109-113.
24. Бесова Н.С., Титова Т.А., Калинин А.Е., Шаленков В.А., Стилиди И.С. Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамудирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномы желудка // Медицинский совет. 2021. № 9. С. 130-136.
25. Алексеева Ю. В., Семглазова Т.Ю., Шарашенидзе С.М., Мгарь

- Е.А., Ткаченко Е.В., Кондратьев С.В. и др. Применение адаптированного гериатрического опросника для выбора тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком // Вопросы онкологии. 2022. Т.68, № S3. С. 27-29.
26. Моисеенко В. М., Моисеенко Ф.В., Волков Н.М., Янус Г.А., Кулигина Е.Ш., Соколенко А.П. и др. Проспективное исследование II фазы по оценке эффективности монотерапии цетуксимабом в первой линии лечения у больных метастатическим колоректальным раком с диким типом генов KRas, NRas и BRAF // Фарматека. 2018. № 7. С. 82-88.
27. García-Alfonso P., Díaz-Rubio E., Abad A., Carrato A., Massutí B., Ortiz-Morales MJ., et al. First-Line Biological Agents Plus Chemotherapy in Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Pooled Analysis // *Drugs Aging*. 2021. V.38, No. 3. P. 219-231.
28. Metges J.P., Douillard J.Y., Ramée J.F., Dupuis O., Senellart H., Porneuf M., et al. Efficacy and Safety of Panitumumab in a Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer in France: PANI OUEST, a Post-EMA Approval Descriptive Study with a Geriatric Oncology Focus // *Turk. J. Gastroenterol.* 2020. V.31, No. 10. P. 695-705.
29. Raimondi A., Fucà G., Leone AG., Lonardi S., Antoniotti C., Smirardo V., et al. Impact of Age and Gender on the Efficacy and Safety of Upfront Therapy with Panitumumab Plus FOLFOX Followed by Panitumumab-Based Maintenance: a Pre-Specified Subgroup Analysis of the Valentino Study // *ESMO Open*. 2021. V.6, No. 5. P. 100246.
30. Sastre J., Massuti B., Pulido G., Guillén-Ponce C., Benavides M., Manzano J.L., et al. First-Line Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients with Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer and Poor Prognostic Factors: A Phase II Study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours // *Eur. J. Cancer*. 2015. V.51, No. 11. P. 1371-1380.
31. Idrees M., Tejani M. Current Treatment Strategies for Elderly Patients with Metastatic Colon Cancer // *Cureus*. 2019. V.11, No. 5. P. e4713.
32. Невольских А.А., Авдеев В.А., Белохвостова А.С., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Зибилов Р.Ф., и др. Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных раком прямой кишки с факторами неблагоприятного прогноза // Современная Онкология. 2022. Т.24, № 3. С. 389-398.
33. Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П. Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития кардиотоксического профиля на примере человеческого рекомбинированного моноклонального антитела бевацизумаб // *Innova*. 2023. Т.9, № 1.
34. Русайкина Ю.С., Варламова С.Е., Завьялов А.А. Эффективность химиотерапии у пациентов старческого возраста с учетом коморбидности // Ильинские чтения 2023: Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, 2023. С. 95-97.

## REFERENCES

1. Starostin R.A., Gataulin B.I., Valitov B.R., Gataulin I.G. Colorectal Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Povolzhskiy Onkologicheskii Vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2021;12;4:52-59 (In Russ.).
2. Kotovskaya Ju.V., Tkacheva O.N. Frailty and Arterial Hypertension: Clinical Practice Issues. *Arterialnaya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29;3:246-252 (In Russ.).
3. Manukyan M.Sh., Bazin I.S., Tryakin A.A. Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer in Older Patients (Literature Review). *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12;3:51-55 (In Russ.).
4. Gromova E.G. Renal Failure in Patients with Hematological Malignancies (Literature Review). *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;16;4:59-63 (In Russ.).
5. Burnasheva E.V., Shatokhin Yu.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney Injury in Cancer Therapy. *Nefrologiya = Nephrology*. 2018;22;5:17-24 (In Russ.).
6. Grivtsova L.Yu., Larionova V.B., Falaleyeva N.A. Immunocorrective Treatment Use in the Prevention of Hematological and Infectious Complications of Chemotherapy in Cancer Patients. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2021;16;4:23-30 (In Russ.).
7. Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Olshanskaya A.S. Cabazitaxel in the Treatment of Castration-Resistant Cancer: Hitting the Balance of Efficacy and Safety? *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2019;10:146-154 (In Russ.).
8. Koroleva O.A., Kogoniya L.M., Byakhova M.M., Titov A.G. Chemotherapy in Elderly Patients with Stomach Cancer. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumours*. 2018;8;2:64-75 (In Russ.).
9. Babicheva L.G., Podvyaznikov S.O. Prevention of Neutropenia as an Important Factor in Successful Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Opuholi Golovy i Shei = Head and Neck Tumors (HNT)*. 2021;11;3:72-82 (In Russ.).
10. Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseyeva T.N., Mikhaylova N.B., Myakova N.V., Romyantsev A.G., et al. Hodgkin Lymphoma. Clinical Recommendations. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22;2:6-33 (In Russ.).
11. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. Drug-Induced Heart Failure (Part 2: Mechanisms of Development, Clinical Signs, Differential Diagnosis, Risk Factors, Treatment and Prevention). *Bezopasnost i Risk Farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8;2:57-65 (In Russ.).
12. Paramonova O.V., Korenskaya E.G. Treatment of Hypothyroidism in Geriatric Practice. *Klinicheskaya Gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2019;25;5-6:52-59 (In Russ.).
13. Shnayder N.A., Khasanova A.K., Nasyrova R.F. First Phase of Antipsychotic Metabolism in the Liver: the Role of Oxidation. *Farmakogenetika i Farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2022;1:15-30 (In Russ.).
14. Wong J.D., Bajcar J.M., Wong G.G., Alibhai S.M.H., Huh J.H., Cesta A., et al. Medication Reconciliation at Hospital Discharge: Evaluating Discrepancies. *Ann. Pharmacother.* 2008;42;10:1373-1379.
15. Dmitriyeva N.V., Aginova V.V., Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Bagirova N.S. Automation of the Microbiological Laboratory Is a Way to Reduce the Mortality Rate of Cancer Patients. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumours*. 2020;10;3s1:49-53 (In Russ.).
16. Elsayy B., Higgins K.E. Geriatric Assessment. *American Family Physician*. 2011;83;1:48-56.
17. Penzin O.V., Shvyrev S.L., Zarubina T.V. Results of Implementation in the Clinical Practice the Prognostic Model for Assessing the Risk Development of Mielotoxic Complications of Chemotherapy. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2019;26;1:112-118 (In Russ.).
18. Ostapenko V.S., Absalyamov R.I. At the Turn of Geriatrics and Oncology: State of the Problem. *Rossiyskiy Zhurnal Geriatricheskoy Meditsiny = Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 2(14): 86-91. (In Russ.).
19. Van Walree I.C., Scheepers E., Van Huis-Tanja L., et al. A Systematic Review on the Association of the G8 with Geriatric Assessment, Prognosis and Course of Treatment in Older Patients with Cancer. *J. Geriatr Oncol*. 2019;10:847-858.
20. Alekseyeva Yu.V., Semiglazova T.Yu., Sharashenidze S.M., Tkachenko E.V., Kasparov B.S., Brish N.A., et al. Assessment and Correction of the Geriatric Status of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Against the Background of 1st Line of Systemic Therapy. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2021;23;1:133-140 (In Russ.).
21. Savchenko I.V., Breder V.V., Stilidi I.S., Laktionov K.K., Kudashkin N.E., Egorova A.V., et al. Second Line Drug Therapy for Biliary Cancer. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2022;22:136-147 (In Russ.).
22. Stanoyevich U.S., Gorelik S.G., Zvyagin I.N., Polyanskiy M.B., Rukavishnikov A.S. Prevalence of Colorectal Cancer in Older Age Patients. *Sovremennyye Problemy Zdravookhraneniya i Meditsinskoy Statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;4:235-250 (In Russ.).
23. Sekacheva M.I., Nuriyev R.I., Rozhkov A.A., Semenov A.V., Bagmet N.N., Boroda A.M. Modern Perspectives in Sequential Therapy for Metastatic Colorectal Cancer with Reference to the Use of Regorafenib. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22;3:109-113 (In Russ.).

24. Besova N.S., Titova T.A., Kalinin A.E., Shalnikov V.A., Stilidi I.S. Case Report of Partial Response on Second Line with Ramucirumab and FOLFIRI in Treatment of 74 Year Old Male with Metastatic HER2-Negative Gastric Adenocarcinoma. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2021;9:130–136 (In Russ.).
25. Alekseyeva Yu. V., Semiglazova T.Yu., SHarashenidze S.M., Mgar E.A., Tkachenko E.V., Kondratyev S.V., et al. Application of an Adapted Geriatric Questionnaire to Select Treatment Tactics for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022;68;S3:27–29 (In Russ.).
26. Moiseyenko V. M., Moiseyenko F.V., Volkov N.M., Yanus G.A., Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., et al. Prospective II Phase Study on the Evaluation of the Efficacy of Monotherapy with Cetuximab as the First-Line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer with Wild-Type KRas, NRas, and BRAF Genes. *Farmateka = Farmateka*. 2018;7:82–88 (In Russ.).
27. García-Alfonso P., Díaz-Rubio E., Abad A., Carrato A., Massutí B., Ortiz-Morales MJ., et al. First-Line Biological Agents Plus Chemotherapy in Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Pooled Analysis. *Drugs Aging*. 2021;38;3:219–231.
28. Metges J.P., Douillard J.Y., Ramée J.F., Dupuis O., Senellart H., Porneuf M., et al. Efficacy and Safety of Panitumumab in a Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer in France: PANI OUEST, a Post-EMA Approval Descriptive Study with a Geriatric Oncology Focus. *Turk. J. Gastroenterol*. 2020;31;10:695–705.
29. Raimondi A., Fucà G., Leone AG., Lonardi S., Antoniotti C., Smirardo V., et al. Impact of Age and Gender on the Efficacy and Safety of Upfront Therapy with Panitumumab Plus FOLFOX Followed by Panitumumab-Based Maintenance: A Pre-Specified Subgroup Analysis of the Valentino Study. *ESMO Open*. 2021;6;5:100246.
30. Sastre J., Massutí B., Pulido G., Guillén-Ponce C., Benavides M., Manzano J.L., et al. First-Line Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients with Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer and Poor Prognostic Factors: A Phase II Study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur. J. Cancer*. 2015;51;11:1371–1380.
31. Idrees M., Tejani M. Current Treatment Strategies for Elderly Patients with Metastatic Colon Cancer. *Cureus*. 2019;11;5:e4713.
32. Nevolskikh A.A., Avdeyenko V.A., Belokhvostova A.S., Mikhaleva Yu.Yu., Pochuyev T.P., Zibirov R.F., et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Treatment Patients with Rectal Cancer with Adverse Prognostic Factors: A Review. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2022;24;3:389–398 (In Russ.).
33. Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P. Chemotherapy for Oncological Diseases and the Risk of Developing a Cardiotoxic Profile on the Example of the Human Recombined Monoclonal Antibody Bevacizumab. 2023;9;1 (In Russ.).
34. Rusyaykina Yu.S., Varlamova S.E., Zavyalov A.A. The Effectiveness of Chemotherapy in Elderly Patients, Taking into Account Comorbidity. *Ilinskiye Chteniya 2023: Sbornik Materialov Mezhdunarodnoy Nauchno-Prakticheskoy Konferentsii Molodykh Uchenykh i Spetsialistov = Ilyinsky Readings 2023: Collection of Materials from the International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists*. Moscow, A.I. Burnazyana FMBC Publ., 2023. P. 95–97 (In Russ.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 28.01.2024. Принята к публикации: 26.02.2024.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 28.01.2024. Accepted for publication: 26.02.2024.