

На правах рукописи

АЛЕКСЕЕВА

Юлия Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
ПУТЕМ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент **Семиглазова Татьяна Юрьевна**

Официальные оппоненты:

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», (г. Москва)

Рыков Иван Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и паллиативной помощи федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (г. Санкт-Петербург).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <https://www.nioncologii.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По причине стремительного старения человечества примерно 50% всех злокачественных новообразований (ЗНО) развивается в возрастной группе старше 65 лет (Анисимов В.Н., 2017; Van Herck Y., 2021). Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (XXI век), пожилым считается возраст в пределах 60-74 лет, старческий – 75-90 лет (Журавлева Т.П., 2007).

В мире за 2020 год ЗНО среди населения старше 60 лет страдают более 8,5 млн. человек, тогда как среди лиц молодого и среднего возраста распространенность составляет примерно 1,3 и 3,4 млн. соответственно. В России за 2020 год распространенность колоректального рака (КРР) среди больных пожилого и старческого возраста составила 16,3%, среди лиц молодого и среднего возраста – 4,3% и 10,6% соответственно. Смертность больных КРР в России среди пациентов старше 60 лет составляет 15,1%, среди пациентов среднего и молодого возраста – 5% и 9,2% соответственно (Cancer today, 2021. URL: <http://gco.iarc.fr/today/home>).

Старение – прогрессивное полиорганное снижение функциональных резервов организма с соответствующим снижением толерантности к стрессам. На организм пациента пожилого и старческого возраста влияют: само ЗНО, сопутствующие заболевания и гериатрические синдромы. Онкологическое заболевание и противоопухолевая терапия являются потенциальными патофизиологическими стрессорными факторами, ухудшающими течение или ускоряющими развитие ранее компенсированных сопутствующих заболеваний и гериатрических синдромов (Magnuson A., 2019), и как следствие снижающими эффективность противоопухолевой терапии (Переводчикова Н.И., 2018; Magnuson A., 2019). При этом, больные пожилого и старческого возраста значительно различаются по физическому, психическому и интеллектуальному статусу. Это обстоятельство свидетельствует в пользу того, что выбор лечебной тактики должен в большей степени основываться не на хронологическом, а на биологическом возрасте, более точно отражающем индивидуальные особенности пациента (Balducci L., 2000).

Классические онкологические методы оценки функционального статуса, такие как Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) или индекс Карновского, не отражают функциональные нарушения у больных старшей возрастной группы (Repetto L., 2002). В отличие от стандартного обследования пациентов старшей возрастной группы комплексная гериатрическая оценка (КГО) включает в себя всеобъемлющую и междисциплинарную оценку состояния физического, психического здоровья, социальных отношений и удовлетворенности качеством жизни. Комплексная

гериатрическая оценка позволяет (Hurria A., 2014): диагностировать нарушения, не выявленные при рутинном физическом осмотре и сборе анамнеза; прогнозировать тяжелую токсичность, связанную с проведением лечения; оценивать общую выживаемость онкологических больных с учетом различных методов лечения; выбирать оптимальную интенсивность лечения. Поэтому необходима адаптация гериатрической оценки для больных ЗНО пожилого и старческого возраста, что позволит учитывать не только функциональный, но и гериатрический статус при разработке плана лечения онкологических больных старше 60 лет.

Существующие стратегии лечения не предполагают проведения мероприятий, направленных на коррекцию гериатрического статуса больного и оценку влияния этих мероприятий на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого является повышение эффективности и переносимости первой линии системного противоопухолевого лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР) в пожилом и старческом возрасте путем оценки и коррекции гериатрических синдромов.

Степень разработанности темы исследования

Данные мировой статистики GLOBOCAN 2020 подтверждают высокую распространенность (12,2%) колоректального рака у больных старше 60 лет.

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) и Международное общество гериатрической онкологии (SIOG) разработали совместные рекомендации по лечению пациентов пожилого и старческого возраста, первое издание которых было опубликовано в 2012 году, второе в 2014 году (Decoster L., 2015; Hurria A., 2012). В 2017 году опубликовано коллективное руководство для врачей по онкогеронтологии, обобщающее многолетний опыт ученых и клиницистов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Анисимов В.Н., 2017). В 2020 году были опубликованы национальные рекомендации по выбору тактики лечения пожилых онкологических больных (Dotan E., 2021). Оценка сопутствующих заболеваний, выявление отдельных гериатрических синдромов у больных пожилого и старческого возраста позволяет прогнозировать возможные риски осложнений, разработать индивидуальный план лечения, что способствует повышению безопасности различных методов лечения у пациентов старше 60 лет. Однако существующие методы оценки состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста не объединены в единую систему. Отсутствует адаптированная комплексная гериатрическая оценка

функционального состояния онкологических больных пожилого и старческого возраста на основе гериатрических опросников для выбора тактики лечения. Отсутствуют данные о том, какие основные гериатрические синдромы характерны для больных с различными злокачественными новообразованиями. Кроме того, на сегодняшний день нет исследований, посвященных оценке влияния коррекции гериатрических синдромов (КГС) на эффективность и переносимость лечения больных КРР в пожилом и старческом возрасте.

Цель исследования

Повышение эффективности и переносимости первой линии системного противоопухолевого лечения больных метастатическим колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте путем оценки и коррекции гериатрического статуса.

Задачи исследования

1. Оценить у больных метастатическим колоректальным раком частоту встречаемости основных гериатрических синдромов в зависимости от возраста.
2. Оценить влияние коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус, эффективность лечения и токсический профиль первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста.
3. Сравнить эффективность и токсический профиль первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов.
4. Разработать адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения.

Научная новизна в диссертационной работе

Показано, что определение тактики лечения с учетом комплексной оценки и коррекции гериатрических синдромов улучшает токсический профиль химиотерапии и функциональное состояние больных мКРР пожилого и старческого возраста, что способствует повышению эффективности первой линии системного противоопухолевого лечения у больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста.

С целью определения тактики лечения в комплексное обследование онкологических больных пожилого и старческого возраста включен адаптированный гериатрический опросник. Получен патент РФ № 2766664 на «Способ оценки

функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» заявка от 09.06.2021, опубликовано 15.03.2022, бюл. № 8.

Научно-практическая значимость работы

1. Проведение комплексной гериатрической оценки с помощью адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния и выбора тактики лечения больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста, позволяет снизить частоту развития побочных эффектов химиотерапии и повысить эффективность первой линии системного противоопухолевого лечения.
2. Определение тактики лечения больных пожилого и старческого возраста мультидисциплинарной командой, с учетом оценки и коррекции гериатрических синдромов, позволяет добиться улучшения токсического профиля химиотерапии и улучшения функционального состояния больных мКРР пожилого и старческого возраста, что способствует лучшей переносимости первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev и соблюдению режима запланированного лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных метастатическим колоректальным раком в пожилом и старческом возрасте выявлена высокая частота встречаемости различных гериатрических синдромов. Наиболее часто встречаемые из них – когнитивные нарушения, мальнутриция, хронический болевой синдром, гипомобильность.
2. На фоне противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов у больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста улучшается функциональное состояние и снижается токсичность химиотерапии, что способствует соблюдению запланированного режима лечения и повышению его эффективности.
3. Применение адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста позволяет принять решение о необходимости исходной редукции доз препаратов, что способствует снижению частоты развития осложнений химиотерапии тяжелой степени, соблюдению запланированного режима химиотерапии и улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Методология и методы исследования

Методологической основой квалификационного исследования является использование методов научного познания. Диссертационная работа выполнена в дизайне проспективного исследования с учетом основных клинических, морфологических и гериатрических характеристик пациентов мКРР пожилого и старческого возраста.

В исследование включены сведения о 180 больных мКРР, которым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ проводилась первая линия противоопухолевой лекарственной терапии по схеме FOLFOX-6±Bev (период наблюдения с 2015 по 2021 гг.). В проспективную группу с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов (КГС) включено 62 больных метастатическим КРР (2018 по 2020 гг.): 41 пациент пожилого и старческого возраста (средний возраст 67,6, колебания от 60 до 81 лет), из них только 5 старческого возраста (12,1%); 21 пациент среднего возраста (53,8 [45;59] лет). В группу без оценки и КГС (исторический контроль) в соотношении 1:2 включено 118 однотипно пролеченных больных мКРР (2015 по 2019 гг.): 63 пациента пожилого и старческого возраста (67,5 [60;76] лет), из них только 2 старческого возраста (3,2%); 55 пациентов среднего возраста (52,8 [45;59] лет).

Оценка и коррекция гериатрических синдромов проводилась мультидисциплинарной командой с участием врача-онколога, клинического психолога, врача-ЛФК, невролога, гастроэнтеролога и других специалистов отделения реабилитации. Изучена частота встречаемости основных гериатрических синдромов у больных мКРР среднего, пожилого и старческого возраста, выполнена оценка эффективности и токсичности системного лечения в группах больных с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов.

Степень достоверности результатов

Статистическая достоверность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным объемом выборки. В диссертационном исследовании использованы современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, современные критерии оценки эффективности (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) последняя версия 1.1. 2016) и токсичности системного противоопухолевого лечения (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017), а также статистической обработки результатов исследования.

Апробация исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII-онкологическом форуме «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020); на IV ежегодной конференции «Эволюция лекарственной терапии злокачественных опухолей: гормонотерапии, химиотерапии, таргетной терапии и иммунотерапии» с международным участием (Санкт-Петербург, 2020); на XXIV Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2020); XII Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н. (Москва, 2021); конкурсе научных работ молодых ученых России (Санкт-Петербург, 2021); XI съезде онкологов России (Ярославль, 2021); научно-практической конференции «Три кита противоопухолевой терапии: принципы и лечение» (Санкт-Петербург, 2021); конгрессе «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» (Санкт-Петербург, 2021); XXV Российском онкологическом конгрессе (Москва, 2021); ESMO Congress (Lugano, 2021).

Внедрение результатов в практическую деятельность

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе отделения краткосрочной химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Акт внедрения от 27.12.2021).

Личный вклад автора

Автор лично разработала цель и задачи исследования, смоделировала дизайн исследования, проводила выполнение всех этапов работы: проведение комплексного гериатрического обследования, координирование больных для проведения мероприятий по коррекции выявленных гериатрических синдромов, проведение системной противоопухолевой терапии, анализ токсичности и эффективности лечения. Самостоятельно осуществила сбор данных больных для набора в группу исторического контроля, проводила анализ и обработку полученных материалов, анализ и интерпретацию статистических данных, обсуждение результатов исследования, сформировала выводы исследования. По материалам исследования опубликованы 3 учебных пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Автор лично разработала адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных ЗНО пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения (получен патент РФ). Результаты диссертационного исследования доложены автором на отечественных и

международных конференциях. Автор прошла повышение квалификации «Основы реабилитации онкологических пациентов».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научно-квалификационная работа (диссертация) «Оптимизация лечения больных метастатическим колоректальным раком путем оценки и коррекции гериатрических синдромов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует паспорту специальности – 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия по следующим пунктам:

6 – Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 14 таблиц и 18 рисунков. Библиографический указатель включает 17 отечественных и 81 зарубежных источников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика материала

Научно-исследовательская работа выполнена в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России, одобрена локальным этическим комитетом (выписка №9/170 от 29.10.2018, протокол заседания №13).

В исследование были включены сведения о 180 больных мКРР T1-4N1-2M1 (IV стадия), которые получали системную химиотерапию первой линии по схеме FOLFOX-6±Bev в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2015 по 2020 гг. В группу «FOLFOX-6±Bev+КГС» включено 62 больных мКРР (2018 по 2020 гг): 41 пациент пожилого и старческого возраста (67,6 [60; 81] лет), из них только 5 старческого возраста (12,1%); 21 пациент среднего возраста (53,8 [45;59] лет). В группу «FOLFOX-6±Bev без КГС» (исторический контроль) в соотношении 1:2 включено 118 однотипно пролеченных больных мКРР (2015 по 2019 гг): 63 пациента пожилого и старческого возраста (67,5 [60;76] лет), из них только 2 старческого возраста (3,2%); 55 пациентов среднего возраста (52,8 [45;59] лет). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

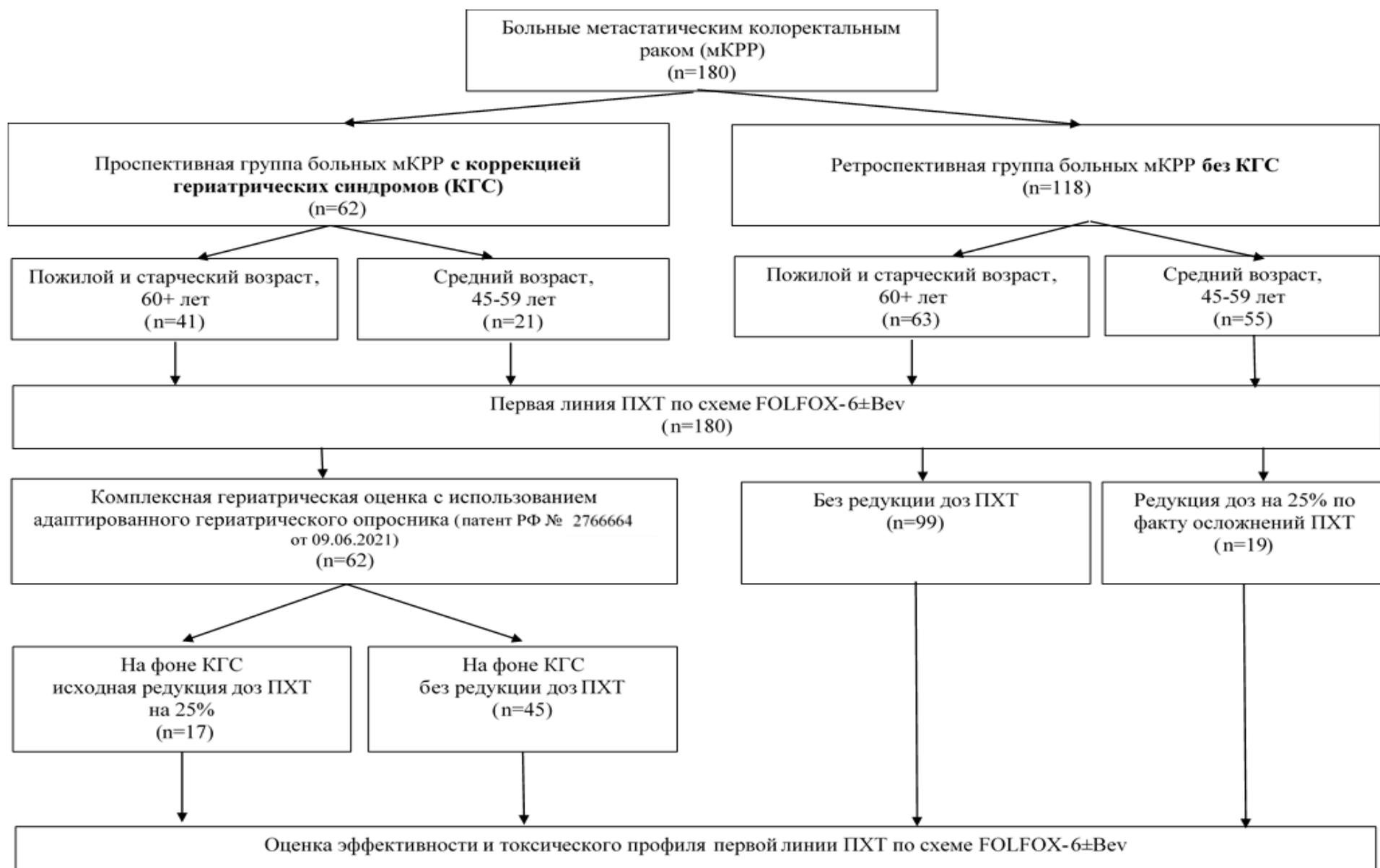


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В обеих группах больные были сопоставимы по основным клинико-патологическим характеристикам: полу, возрасту, локализации первичной опухоли, локализации отдаленных метастазов, гистологическому типу опухоли, молекулярно-генетическим особенностям, проведенному системному лечению и коморбидности. Представленные различия в группах недостоверны ($p>0,005$).

Таблица 1 – Общая характеристика больных мКРР на фоне первой линии системной терапии

Фактор	«FOLFOX-6±Bev+КГС» n=62	«FOLFOX-6±Bev без КГС» n=118
Пол		
Мужской	26 (41,9%)	54 (45,8%)
Женский	36 (58,1%)	64 (54,2%)
Возраст		
>60	67,6 [60;81]	67,5 [60;76]
<60	53,8 [45;59]	52,8 [45;59]
Локализация опухоли		
Правый фланг	17 (27,4%)	31 (26,3%)
Левый фланг	45 (72,6%)	87 (73,7%)
Локализация метастазов		
Олигометастазы в печени	26 (41,9%)	46 (39,0%)
Олигометастазы в легких	4 (6,5%)	7 (5,9%)
Комбинированные метастазы	32 (51,6%)	58 (49,2%)
Гистологический тип опухоли		
Аденокарцинома G1	38 (61,2%)	29 (24,6%)
G2	12 (19,4%)	79 (66,9%)
G3	7 (11,3%)	9 (7,6%)
Перстневидноклеточная	5 (8,1%)	1 (0,9%)
Молекулярно-генетическое исследование		
KRAS	31 (50%)	59 (50%)
NRAS	3 (4,8%)	8 (6,8%)
BRAF	2 (3,2%)	3 (2,5%)

При оценке коморбидного статуса в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия –

у 29 (46,8%) больных, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 15 (24,2%) больных, анемия (как симптом ЗНО) – у 30 (48,4%) больных, язвенная болезнь – у 18 (29%) больных, сахарный диабет – у 12 (19,4%) больных; реже встречались: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 1 (1,6%) больного; остеоартроз – у 4 (6,5%) больных; ревматоидный артрит – у 2 (3,2%) больных; бронхиальная астма – у 4 (6,5%) больных; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 5 (8,1%) больных. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» чаще встречались следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия – у 65 (55,1%) больных, ИБС – у 41 (34,7%) больных, анемия (как симптом ЗНО) – у 64 (54,2%) больных, язвенная болезнь – у 30 (25,4%) больных, сахарный диабет – у 42 (35,5%) больных, ХСН – у 13 (11,0%) больного, остеоартроз – у 18 (15,2%) больных; реже встречались: ревматоидный артрит – у 1 (0,84%) больного; бронхиальная астма – у 2 (1,7%) больных; ХОБЛ – у 10 (8,4%) больных. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» составил 26,6 кг/м²; в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС», 25,8 кг/м².

В исследование были включены больные со статусом по шкале ECOG (1-3 балла). Всего в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» статус состояния по шкале ECOG-1 соответствовал 55 (88,7%) больным, ECOG-2 – 6 (9,7%) больным, ECOG-3 – 1 (1,6%) больному. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» статусу по шкале ECOG-1 соответствовали 101 (85,6%) больной, ECOG-2 – 15 (12,7%) больных, ECOG-3 – 2 (1,7%) больных.

Контрольное обследование проводилось каждые 3 цикла химиотерапии и включало оценку клинической эффективности первой линии химиотерапии по критериям RECIST 1.1. Под объективным ответом (ОО) понимали полный или частичный регресс. Под клинически значимым ответом (КЗО) понимали ОО + стабилизацию опухолевого процесса. Оценка бессобытийной выживаемости (БСВ) проводилась от начала терапии до возникновения события (прогрессирование, ТЭЛА, острая кишечная непроходимость, непереносимая токсичность, требующая отмены терапии или смены линии). Оценка токсичности противоопухолевой терапии выполнялась на каждом цикле химиотерапии по общепринятой шкале «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017 г.).

Всем пациентам в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС», независимо от возраста, проводилась комплексная гериатрическая оценка по балльной системе перед началом лечения и в процессе первой линии противоопухолевой лекарственной терапии после каждого 3 цикла (в группе исторического контроля «FOLFOX-6±Bev

без КГС» оценка и коррекция гериатрических синдромов не проводились). Для гериатрического обследования использовались наиболее удобные шкалы, рекомендованные к использованию SIOG (2014), ESMO (2014), ASCO (2018), NCCN (2021) и Министерством здравоохранения России (2019). Методы оценки и коррекции гериатрических синдромов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Методы оценки и коррекции гериатрических синдромов

Синдромы	Шкала	Метод коррекции
Соматические синдромы	<ul style="list-style-type: none"> • Краткая шкала оценки питания (MNA); • Способность выполнения основных функций; • Индекс Кетле кг/м² (ИМТ); • Артериальное давление; • Болевой синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • нутритивная поддержка и коррекция питьевого режима; • поддерживающая и сопроводительная терапия; • лечение болевого синдрома
Психические синдромы	<ul style="list-style-type: none"> • Краткая шкала психического статуса (MMSE); • Тест рисования часов (CDT); • Гериатрическая шкала депрессии (GDS); • Визуально аналоговая шкала. 	<ul style="list-style-type: none"> • исключение социальной изоляции и чувства одиночества; • лечение соматической патологии; • ревизия и коррекция лекарственной терапии; • индивидуальные и групповые занятия с клиническим психологом; • школа пациентов
Социальные синдромы	<ul style="list-style-type: none"> • Активность повседневной жизни (ADL); • Повседневная инструментальная активность (IADL); • Способность выполнения основных функций. 	<ul style="list-style-type: none"> • лечебная физкультура • физиотерапевтические методы

По результатам комплексной гериатрической оценки, больным, у которых выявлены 1-2 сопутствующих заболевания и 1-2 гериатрических синдрома, согласно классификации Balducci и Extermann (Переводчикова Н.И., 2018; Balducci L., 2000), выполнялась исходная редукция доз препаратов на 25%.

Все пациенты в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» находились под наблюдением мультидисциплинарной команды с участием врача-онколога, терапевта, невролога, гастроэнтеролога, клинического психолога, врача ЛФК и других профильных

специалистов отделения реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Методы коррекции соматических, психических и социальных гериатрических синдромов указаны в таблице 2.

Методы статистического анализа

Данные по рассматриваемым пациентам хранились в базе данных Microsoft Excel Office 2019. Анализ полученных данных проводился с использованием методов биомедицинской статистики с помощью программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., USA).

В процессе анализа данных использовались следующие статистические методы: расчет описательных статистик (частоты, среднее значение, медиана, стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение); оценка распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения с помощью теста Шапиро-Уилка; сравнительный анализ количественных показателей до и после лечения при помощи парного t-критерия для нормальных выборок и критерия Вилкоксона для выборок, не согласованных с нормальным распределением; достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных данных и по критерию Манна-Уитни для данных, не согласованных с нормальным распределением; проверка гипотезы о разности частот с помощью критерия хи-квадрат, если все ожидаемые значения были не меньше 10 и точного критерия Фишера в противном случае. Для парных сравнений качественных признаков применяли разновидность критерия хи-квадрат – критерий МакНемара; многомерный анализ связи качественных показателей исхода с изучаемыми факторами методом логистической регрессии.

Все различия принято считать достоверными при доверительной вероятности не менее 95% (уровень значимости $p < 0,05$). Кривые выживаемости по Каплану-Майеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты встречаемости основных гериатрических синдромов у больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста

По результатам комплексного гериатрического обследования до начала лечения среди больных старше 60 лет и среднего возраста (45-59 лет) в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» гериатрические синдромы отсутствовали у 24,4% (10/41) больных против 33,3% (7/21) больных; один гериатрический синдром (ГС) был зарегистрирован у 21,9% (9/41) больных против 38,1% (8/21) больных; 2 ГС – у

9,7% (4/41) больных против 14,3% (3/21) больных; ≥ 3 ГС – у 41,4% (17/41) больных против 14,3% (3/21) больных ($p=0,03$).

До начала системного лечения и коррекции гериатрических синдромов у больных пожилого и старческого возраста ($n=41$) синдром мальнутриции (по шкале MNA $\leq 23,5$ балла) был у 23 (56,1%) больных; хронический болевой синдром – у 21 (51,2%) больных; синдром гипомобильности (снижение физической активности до 2-3 раз в неделю) – у 16 (39,1%) больных, когнитивные нарушения (по шкале MMSE ≤ 27 , баллов) – у 29 (70,7%) больных, депрессия (по шкале GDS ≥ 5 баллов) – у 13 (31,7%) больных, зависимость от посторонней помощи (по шкале ADL ≤ 99 баллов) – у 22 (53,7%) больных.

Среди больных среднего возраста ($n=21$) до начала химиотерапии и коррекции синдромом мальнутриции был у 9 (42,8%) больных, хронический болевой синдром – у 4 (19%) больных, синдром гипомобильности – у 12 (57,1%) больных, когнитивные нарушения – у 7 (33,3%) больных, депрессия – у 7 (33,3%), зависимость от посторонней помощи – у 8 (38,1%) больных.

Статистически значимые отличия между больными старше 60 лет и среднего возраста (45-59 лет) наблюдались в частоте выявления когнитивных нарушений ($p<0,01$) и хронического болевого синдрома ($p=0,01$).

Таким образом, частота встречаемости гериатрических синдромов, не связанных с нарушением функции органа в связи с онкологической патологией, коррелирует с возрастом. Распространенность основных клинических гериатрических синдромов выше у больных старше 60 лет.

Оценка влияния коррекции гериатрических синдромов на гериатрический статус больных метастатическим колоректальным раком в зависимости от возраста

На фоне первой линии противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов у больных старше 60 лет в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» ($n=41$) значимо улучшились показатели гериатрического статуса: физическая активность возросла у всех больных ($p<0,001$); показатель когнитивных функции повысился до ≥ 27 баллов (отсутствие когнитивных нарушений по шкале MMSE) у 56% ($p=0,01$); показатель нутритивного статуса – до 25,9 баллов (отсутствие недостаточности питания по шкале MNA) у 85% больных ($p<0,001$); снизились зависимость от посторонней помощи на 23,7% ($p=0,035$) и частота депрессии – на 24,4% ($p<0,01$).

Среди больных среднего возраста ($n=21$) также наблюдалось улучшение показателей гериатрической оценки на фоне коррекции гериатрических синдромов, однако все эти изменения были статистически не значимы ($p>0,05$).

Таким образом, гериатрический статус больных мКРР пожилого и старческого возраста значимо улучшается на фоне проведения коррекции гериатрических синдромов, что, несомненно, приводит к улучшению функционального состояния данной группы больных, которое выражается в снижении болевого синдрома, повышении физической активности, отсутствии недостаточности питания и социальной адаптации.

Сравнение токсического профиля первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов

В рамках исследования больным проводилась первая линия химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev. В группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» исходная редукция доз препаратов на 25% была выполнена у 27,4% (17/62) больных с учетом гериатрического статуса, в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» редукция доз препаратов выполнялась в процессе лечения у 16,1% (19/118) больных в связи с непереносимой токсичностью.

У больных старше 60 лет ($n=41$) в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» профиль токсичности первой линии химиотерапии был ниже по сравнению с группой без КГС ($n=63$): нейтропения не развивалась у 80,5% (33/41) больных против – 35,0% (22/63) ($p<0,01$), нейтропения 1 степени встречалась у 17,1% (7/41) больных против 39,7% (25/63) ($p<0,05$), нейтропения 2 степени – у 2,4% (1/41) больных против 14,3% (9/63) ($p<0,05$), нейтропения 3 степени не зарегистрирована против 11% (7/63) ($p<0,05$) соответственно. Анемия 1-3 степени развивалась у 56,1% (23/41) против 82,5% (52/63) ($p<0,01$) соответственно. Гепатотоксичность была выше у больных пожилого и старческого возраста без коррекции: 1 степень у 35% (22/63) больных, 2 степень у 7,9% (5/63), 3 степень у 3,1% (2/63); на фоне КГС у больных старше 60 лет была выявлена гепатотоксичность только 1 степень у 2,4% (1/41) больных ($p<0,001$).

У больных среднего возраста (45-59 лет) на фоне коррекции ($n=21$) по сравнению с группой без коррекции ($n=55$) были выявлены значимые отличия в частоте развития нейтропении 1 степени – у 9 (42,8%) больных против 4 (7,3%) больных ($p<0,01$); а также анемии 1 степени – у 13 (61,9%) больных против 10 (18%) больных ($p<0,01$).

Значимых отличий в частоте развития тошноты, рвоты, диареи, стоматита и нейропатии выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, у больных мКРР старше 60 лет проведение оценки и коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии привело к снижению профиля токсичности по сравнению с группой без КГС, что способствовало соблюдению запланированного режима лечения. Общее количество циклов первой линии химиотерапии в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» составило 477, на одного больного приходилось 7,7 (3;16) циклов. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» общее количество циклов составило 825, на одного больного приходилось 6,9 (1;12) циклов.

Сравнение эффективности первой линии химиотерапии у больных метастатическим колоректальным раком в группе с коррекцией и без коррекции гериатрических синдромов

В группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» ($n=62$) возраст и редукция доз препаратов не оказывали влияния на объективный ответ ($p>0,05$), клинически значимый ответ ($p>0,05$) и бессобытийную выживаемость ($p=0,99$). У больных старше 60 лет ($n=41$) стабилизация была в 16 (39%) случаев, частичный регресс (ЧР) – в 21 (51,2%), прогрессирование – в 4 (9,8%). Среди больных среднего возраста ($n=21$) чаще наблюдалась стабилизация – в 12 (57,1%) случаев, ЧР – 8 (38,1%), прогрессирование – 1 (4,8%).

Для оценки влияния КГС на эффективность первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev, был выполнен сравнительный анализ эффективности между группой «FOLFOX-6±Bev+КГС» ($n=62$) и группой исторического контроля «FOLFOX-6±Bev без КГС» ($n=118$).

В группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» ($n=62$) наблюдались следующие показатели ОО: стабилизация – у 28 (45,1%) больных, ЧР – у 29 (46,8%) больных, прогрессирование – у 5 (8,1%) больных. В группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» ($n=118$) показатели ОО были ниже: стабилизация – у 48 (40,7%) больных, частичный регресс – у 47 (39,8%) больных, прогрессирование – у 23 (19,5%) больных. Однако статистически значимые отличия наблюдались в показателях КЗО (ОО + стабилизация) ($p=0,04$).

Также КГС у больных мКРР, позволила достоверно чаще выполнить резекцию изолированных метастазов в печени – у 13/62 (21%) больных, по сравнению с группой без коррекции – у 7/118 (5,9%) больных $p<0,01$.

Проведение КГС на фоне первой линии противоопухолевой терапии достоверно улучшает двухлетнюю бессобытийную выживаемость больных мКРР. Без учета возраста медиана БСВ в группе больных «FOLFOX-6±Bev+КГС» составила 9,9 месяцев, в группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» – 7,2 месяца ($p=0,02$) (рисунок 2).

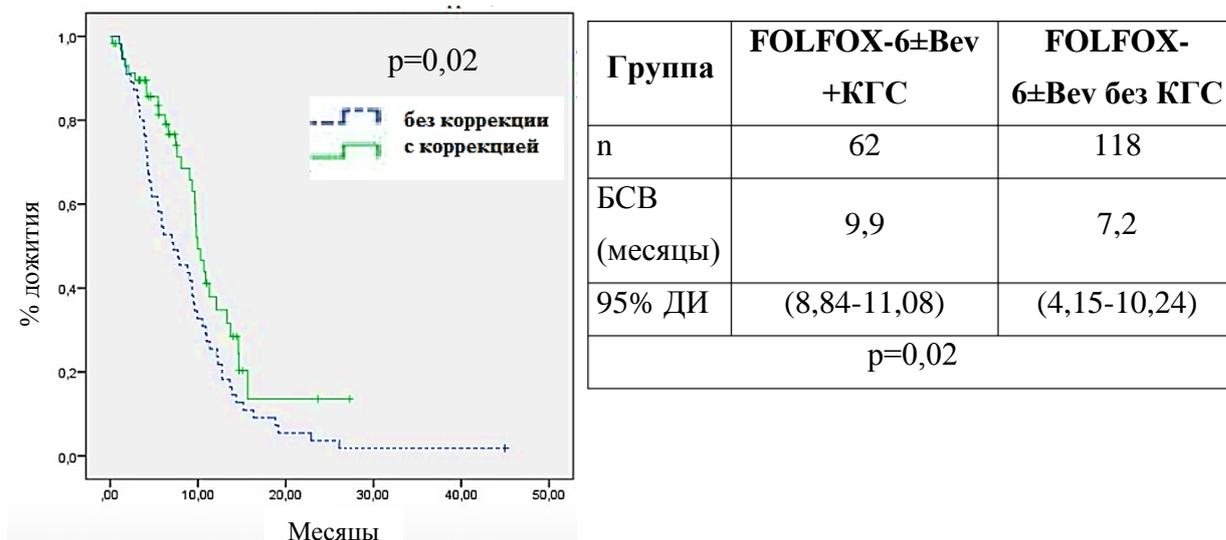


Рисунок 2 – Двухлетняя БСВ выживаемость больных мКРР в группе «FOLFOX-6±Bev+КГС» ($n=62$) и группе «FOLFOX-6±Bev без КГС» ($n=118$).

Выполнен многофакторный анализ влияния возраста, коррекции гериатрических синдромов, статуса ECOG, и сопутствующей патологии на двухлетнюю бессобытийную и общую выживаемость больных мКРР ($n=180$).

Данный анализ показал, что КГС способствует увеличению медианы бессобытийной выживаемости (ОР 0,5 [95% ДИ 0,325; 0,801], $p=0,003$) (рисунок 3).

Бессобытийная выживаемость, два года

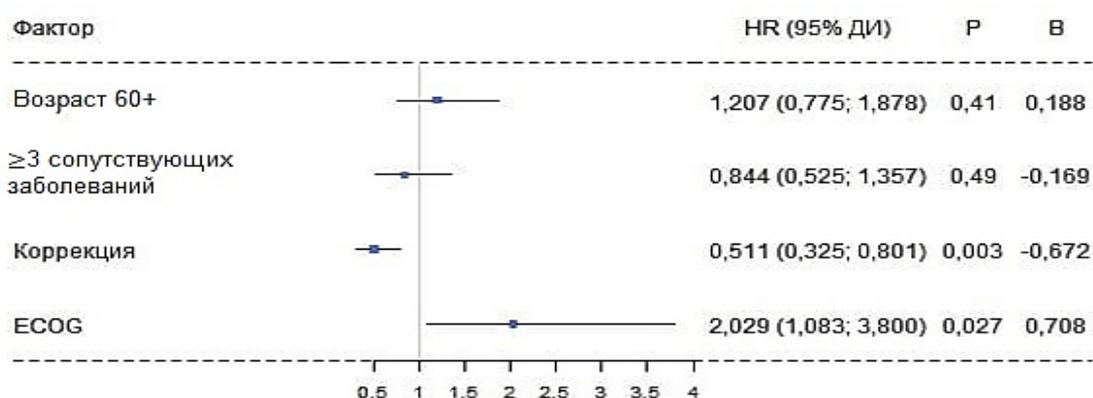


Рисунок 3 – Многофакторный анализ двухлетней бессобытийной выживаемости больных мКРР на фоне первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev.

При анализе общей выживаемости больных мКРР многофакторный анализ показал значимое влияние возраста (ОР 3,5 [95% ДИ 1,411; 8,824], $p < 0,01$) и статуса ECOG (ОР 5,02 [95% ДИ 2,04; 12,25], $p < 0,001$) на двухлетнюю общую выживаемость. Однако коррекция гериатрических синдромов способствует увеличению общей выживаемости (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], $p < 0,05$) (рисунок 4).

Общая выживаемость, два года

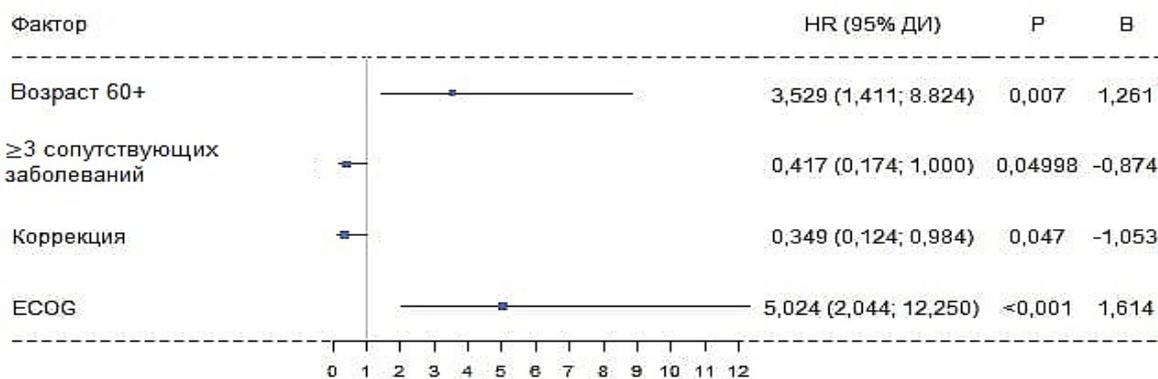


Рисунок 4 – Многофакторный анализ двухлетней общей выживаемости больных мКРР на фоне первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev.

Таким образом проведение коррекции гериатрических синдромов в процессе первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev у больных мКРР пожилого и старческого возраста положительно сказывается на непосредственных и отдаленных результатах лечения.

Разработка адаптированного гериатрического опросника для оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения

В рамках настоящего исследования разработан адаптированный гериатрический опросник для оценки функционального состояния больных ЗНО пожилого и старческого возраста и выбора тактики лечения. Получен патент РФ «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» (таблица 3). Присвоение баллов тому или иному критерию, осуществлялось на основании, ранее использованных для гериатрической оценки шкал, литературных данных, а также согласно уровню значимости каждого параметра, при проведении ROC-анализа.

Оценка чувствительности и специфичности адаптированного гериатрического опросника выполнена путем ROC-анализа. Данные ROC-анализа показывают, что оптимальное значение адаптированного гериатрического опросника для принятия решения о необходимости исходной редукции доз препаратов на 25% составляет >10 баллов. Чувствительность представленного опросника составляет 88,24%, специфичность – 93,18% ($p < 0,001$).

Значимых отличий в чувствительности и специфичности между отдельными компонентами адаптированного гериатрического опросника (способность пациента к самообслуживанию, когнитивные функции и недостаточность питания) и альтернативными гериатрическими тестами (краткая шкала психического статуса (MMSE), повседневная инструментальная активность (IADL), краткая шкала оценки питания (MNA)) не выявлено ($p > 0,05$).

Данный способ позволяет выбрать тактику лечения больных пожилого и старческого возраста, имеющих ЗНО, учитывая как функциональный, так и гериатрический статус онкологического больного, прогнозировать риск развития осложнений на фоне системной химиотерапии и принять решение о редукции доз противоопухолевых препаратов с учетом гериатрического и функционального состояния больного.

Таблица 3 – Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения

КРИТЕРИИ		БАЛЛЫ				
СПОСОБНОСТЬ ПАЦИЕНТА К САМО-ОБСЛУЖИВАНИЮ	Пользование общественным транспортом	Легко	С частичной помощью		Нет	
		0	1	2		
	Передвижение по квартире	0	1	2		
	Вставание с кровати	0	2	3		
	Одевание/раздевание	0	2	3		
	Принятие пищи	0	2	3		
КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ	Ориентация в пространстве и во времени	Есть	Частично		Нет	
		0	2	3		
	Тест рисования часов <*>	Выполнен (10 баллов)	Выполнен частично (6-9 баллов)		Не выполнен (0-5 баллов)	
		0	2	3		
ХРУПКОСТЬ	Нарушения походки	Нет	Хромота		С тростью	
		0	1	2		
	Тест "встань и иди" <***>	Выполнен	Выполнен с помощью		Не выполнен	
		0	1	2		
ВОЗРАСТ - АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Инвалидность	Нет		Есть		
		0		1		
	Нарушения слуха	Нет	Умеренные		Сильные	
		0	1	2		
	Нарушение зрения	Нет	Умеренные		Сильные	
		0	1	2		
	Нарушения мочеиспускания	Нет	Есть		Недержание мочи	
		0	1	2		
	Наличие переломов в анамнезе после 60 лет	Нет	Один		Больше одного	
		0	1	2		
	Наличие ОИМ в анамнезе	Нет	Один		Больше одного	
		0	1	2		
Наличие инсультов в анамнезе	Нет	Без парезов		Наличие параличей		
	0	2	3			
Сахарный диабет	Нет	Компенсирован		Декомпенсирован		
	0	1	2			
Анемия	Нет	1 степень		2 степень		
	0	1	2			
НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС	ИМТ	19-25	>25		<19	
		0	1	2		
	Снижение веса за последние 3 месяца	Нет	1-3 кг		>3	
		0	1	2		
ЕСОГ		0	1	2	3	4
ВОЗРАСТ		До 70 лет			Старше 70 лет	
		0			1	
ИТОГО (сумма баллов):						
РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ:						
– 0-10 баллов – пациент не нуждается в редукации доз препаратов;						
– 11-30 баллов – необходима редукация доз препаратов на 25%;						
– 31-53 балла – пациент нуждается в паллиативной медицинской помощи.						

Продолжение таблицы 3

Примечание к таблице 3:**<*> Тест рисования часов**

Пациенту дают чистый лист нелинованной бумаги и карандаш. Медицинский работник говорит: "Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате, и чтобы стрелки часов показывали без пятнадцати два". Пациент самостоятельно должен нарисовать круг, поставить в правильные места все 12 чисел и нарисовать стрелки, указывающие на правильные позиции.

Тест выполнен: нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время, незначительные неточности расположения стрелок. **Тест выполнен частично:** более заметные ошибки в расположении стрелок, стрелки показывают совершенно неправильное время, стрелки не выполняют свою функцию (например, нужное время обведено кружком), неправильное расположение чисел на циферблате: они следуют в обратном порядке (против часовой стрелки) или расстояние между числами неодинаковое.

Тест не выполнен: утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или расположена вне круга, числа и циферблат более не связаны друг с другом, деятельность пациента показывает, что он пытается выполнить инструкцию, но безуспешно, или не делает попыток выполнить инструкцию.

Интерпретация результатов теста рисования часов:

10 баллов – норма, нарисован круг, цифры в правильных местах, стрелки показывают заданное время.

9 баллов – незначительные неточности в расположении стрелок.

8 баллов – более заметные ошибки в расположении стрелок.

7 баллов – стрелки показывают совершенно неправильное время.

6 баллов – стрелки не выполняют свою функцию (время обведено кружком).

5 баллов – неправильное расположение чисел на циферблате или расстояние между числами неодинаковое.

4 балла – утрачена целостность часов, часть чисел отсутствует или вне круга.

3 балла – числа и циферблат не связаны друг с другом.

2 балла – пациент пытается выполнить тест, но безуспешно.

1 балл – пациент не делает попыток выполнить тест.

<*> Тест "встань и иди"**

Пациента просят за 15-20 секунд встать со стула, пройти расстояние 3 метра, развернуться, возвратиться и снова сесть.

Исходя из результатов исследования можно сделать вывод что, с целью повышения эффективности лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста в клинической практике врачей-онкологов целесообразно проводить комплексное гериатрическое обследование, альтернативой которого в рутинной клинической практике может служить адаптированный «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения».

Заключение

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что определение тактики лечения с учетом гериатрического статуса, работа мультидисциплинарной команды и проведение мероприятий направленных на коррекцию гериатрических синдромов на фоне химиотерапии позволяет улучшить не только функциональное состояние больных мКРР пожилого и старческого возраста, но и переносимость противоопухолевого лечения. Это способствует соблюдению запланированного режима химиотерапии, что положительно сказывается на непосредственных и отдаленных результатах первой линии химиотерапии по схеме FOLFOX-6±Bev у больных мКРР пожилого и старческого возраста.

ВЫВОДЫ

1. У больных метастатическим колоректальным раком пожилого и старческого возраста (старше 60 лет) и у больных среднего возраста (45-59 лет) перед началом противоопухолевого лечения по схеме FOLFOX-6±Bev выявлены следующие гериатрические синдромы: когнитивные нарушения – 70,7% и 33,3% ($p<0,01$); депрессия – 31,7% и 33,3% ($p>0,05$); зависимость от посторонней помощи – 53,7% и 38,1% ($p>0,05$); мальнутриция – 56,1% и 42,8% ($p>0,05$), болевой синдром 51,2% и 19% ($p=0,01$), соответственно.
2. На фоне первой линии противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов значительно улучшились показатели гериатрического статуса у больных пожилого и старческого возраста: физическая активность возросла у всех больных ($p<0,001$); показатель когнитивных функции повысился до ≥ 27 баллов у 56% ($p=0,01$); показатель нутритивного статуса – до 25,9 баллов у 85% больных ($p<0,001$); снизилась зависимость от посторонней помощи на 23,7% ($p=0,035$) и частота депрессии – на 24,4% ($p<0,01$).
3. В группе больных на фоне первой линии противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов (КГС) возраст и редукция доз препаратов не оказывали влияния на объективный ответ ($p>0,05$), клинически значимый ответ ($p>0,05$) и бессобытийную выживаемость ($p=0,99$).
4. У больных мКРР старше 60 лет проведение оценки и коррекции гериатрических синдромов на фоне противоопухолевой терапии привело к снижению профиля токсичности по сравнению с группой без КГС: анемия 1-3 степени развивалась у 56,1% против 82,5% ($p<0,01$); нейтропения 3 степени не зарегистрирована против 11% ($p<0,05$); гепатотоксичность 1 степени – у 2,4% против гепатотоксичности 1-3 степени – у 46% ($p<0,001$), соответственно.
5. По данным многофакторного анализа у больных метастатическим колоректальным раком ($n=180$) на фоне противоопухолевого лечения с оценкой и коррекцией гериатрических синдромов отмечено увеличение медианы двухлетних бессобытийной выживаемости (ОР 0,5 [95% ДИ 0,325; 0,801], $p=0,003$) и общей выживаемости (ОР 0,35 [95% ДИ 0,12; 0,98], $p<0,05$).
6. Адаптированный гериатрический опросник «Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» позволяет прогнозировать риск развития осложнений на фоне системной химиотерапии и принять решение о редукции доз противоопухолевых препаратов с учетом

гериатрического и функционального состояния больного (чувствительность – 88,24%, специфичность – 93,18%, $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности лечения больных метастатическим колоректальным раком в клинической практике врачей-онкологов целесообразно проводить комплексное гериатрическое обследование, альтернативой которого в рутинной клинической практике может служить адаптированный гериатрический опросник.
2. В лечении больных мКРР пожилого и старческого возраста должна принимать участие мультидисциплинарная команда: врач-онколог, терапевт, невролог, гастроэнтеролог, клинический психолог, врач ЛФК и другие профильные специалисты. Необходимо проведение мероприятий, направленных на коррекцию гериатрических синдромов и оценка влияния этих мероприятий на переносимость и эффективность лечения пациентов пожилого и старческого возраста.
3. Необходима апробация адаптированного гериатрического опросника у больных пожилого и старческого возраста с различными ЗНО для оценки функционального состояния и выбора тактики лечения.
4. Целесообразно внедрить в программу дополнительного профессионального образования всех сотрудников, участвующих в процессе оказания помощи людям пожилого и старческого возраста с метастатическим колоректальным раком тематических курсов по вопросам геронтологии и гериатрии в онкологической практике.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Необходимо дальнейшее проведение исследований по выявлению основных клинических гериатрических синдромов у больных пожилого и старческого возраста с другими злокачественными новообразованиями для принятия решения при выборе химиотерапевтического, хирургического и лучевого лечения.
2. Необходима оценка влияния работы мультидисциплинарной команды и проведения мероприятий по коррекции гериатрических синдромов на непосредственные и отдаленные результаты химиотерапевтического, хирургического и лучевого лечения больных ЗНО пожилого и старческого возраста.

3. Внедрение «Способа оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения» в клиническую практику врачей онкологов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алексеева Ю.В.** Роль комплексной оценки гериатрического статуса в лечении онкологических больных пожилого и старческого возраста / Ю.В. Алексеева, Т.Ю. Семиглазова, Б.С. Каспаров, Е.В. Ткаченко, К.И. Прощаев, Н.А. Бриш, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов, Е.А. Воронина, Р.Х. Касымов, А.М. Беляев // *Успехи геронтологии.* – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 65-73.
2. **Alekseeva Yu.V.** The Role of Comprehensive Geriatric Assessment in the Treatment of Cancer Patients of Elderly and Senile Age (англ) / Yu. V. Alekseeva, T. Yu. Semiglazova, B. S. Kasparov, E. V. Tkachenko, K. I. Proschaev, N. A. Brish, L. V. Filatova, V. V. Semiglazov // *Adv. Gerontol.* – 2020. – Vol. 33, № 1. – С. 65-73.
3. **Алексеева Ю.В.** Оценка и коррекция гериатрического статуса больных метастатическим колоректальным раком на фоне 1-й линии системной терапии / Ю.В. Алексеева, Т.Ю. Семиглазова, С.М. Шарашенидзе, Е.В. Ткаченко, Б.С. Каспаров, Н.А. Бриш, Г.М. Телетаева, Л.В. Филатова, М.И. Служев, В.В. Семиглазов, С.А. Проценко, А.М. Беляев // *Современная Онкология.* – 2021; – Т. 23, № 1. – С. 133–140.
4. Семиглазова Т.Ю. Особенности обследования и системного лечения злокачественных новообразований у больных геронтологического профиля // Т.Ю. Семиглазова, **Ю.В. Алексеева**, Е.В. Ткаченко, С.М. Шарашенидзе, И.А. Балдуева, С.А. Волчёнков, А.К. Ковязин, Л.В. Филатова, Б.С. Каспаров, В.В. Семиглазов, С.А. Проценко, В.Н. Анисимов, А.М. Беляев // *Фарматека* – 2021. – Т. 7 – С. 135-145.
5. **Алексеева Ю.В.** Способ оценки функционального состояния больных злокачественными новообразованиями пожилого и старческого возраста для выбора тактики лечения / Ю.В. Алексеева, Т.Ю. Семиглазова, Е.В. Ткаченко, Б.С. Каспаров, Н.А. Бриш, Л.В. Филатова, и др. Всего 13 чел. // Патент РФ № 2766664, заявление № 2021116934 от 09.06.2021, опубликовано 15.03.2022, бюл. № 8.
6. Комплексная гериатрическая оценка пациентов онкологического профиля: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного

- профессионального образования / Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Н.А. Бриш, М.И. Служев, С.В. Кондратьев, С.М. Шарашенидзе, и др. Всего 34 чел. // Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 116 с // ISBN 978-5-6045023-3-4
7. Особенности проведения противоопухолевого лечения у пациентов геронтологического профиля: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Н.А. Бриш, М.И. Служев, С.В. Кондратьев, С.М. Шарашенидзе, и др. Всего 34 чел. // Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 84 с // ISBN 978-5-6045023-5-8
 8. Особенности лечения злокачественных новообразований у больных пожилого и старческого возраста: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Е.В. Ткаченко, Ю.В. Алексеева, Н.А. Бриш, М.И. Служев, С.В. Кондратьев, С.М. Шарашенидзе, и др. Всего 34 чел. // Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 164 с // ISBN 978-5-6045023-6-5
 9. Alekseeva Yu.V. The role of continuity of systematic treatment and rehabilitation in patients with metastatic colorectal cancer in elderly and senile age (Тезисы, англ.) / Yu.V.Alekseeva, T.Yu.Semiglazova, E.V.Tkachenko, B.S.Kasparov, K.I.Proschaev, N.A.Brish, L.V.Filatova, V.V.Semiglazov, A.M.Belyaev // J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 38. – e16041.
 10. Alekseeva Yu.V. Correction of geriatric status in patients with metastatic colorectal cancer (Тезисы (англ.) / Yu.V.Alekseeva, T.Y. Semiglazova, S.M. Sharashenidze, E.V. Tkachenko, S.V. Kondratiev, N.A. Brish, et al. // Annals of Oncology. – 2021. – Vol. 32, № 5. – P. 576.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГС	– гериатрический синдром
КГО	– комплексная гериатрическая оценка
КГС	– коррекция гериатрических синдромов
ADL	– activity daily live – шкала повседневной активности
CDT	– тест рисования часов
G8	– опросник Geriatric 8
GDS	– Гериатрическая шкала оценки депрессии
IADL	– шкала повседневной инструментальной активности
MMSE	– Краткая шкала оценки психического статуса
MNA	– Краткая шкала оценки питания
SIOG	– Международное общество гериатрической онкологии