

2 000 SLOV O NIEKTORÝCH PROBLÉMOCH GERIATRICKEJ ONKOLÓGIE

Mária Wagnerová

Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a. s., Košice

Malígne nádory sú predovšetkým ochorenia vyššieho veku, kde je incidencia aj mortalita vysoká. Definícia staroby je založená na zmene fyziologických funkcií jednotlivcov. Incidencia malígnych nádorov vo vyššom veku je 11 krát častejšia ako u mladšej vekovej kategórie, a preto predstavuje veľmi vážny celospoločenský problém. Počet malígnych ochorení vo vyššom veku sa bude trvalo zvyšovať. Faktory súvisiace s vekom, ako sú funkčná rezerva, sociálne zázemie, kognitívne poruchy, ovplyvňujú a sťažujú stratégiu liečby. Účinnosť, bezpečnosť a pohodlnosť liečby u starších pacientov možno optimalizovať primeranou podpornou liečbou. K identifikácii benefitu onkologickej liečby u seniorov sú nutné ďalšie klinické štúdie so zohľadnením špecifických kritérií a problémov geriatrického veku.

Kľúčové slová: malígny nádor, vyšší vek, výskyt, úmrtie, liečba.

Kľúčové slová MeSH: nádory – terapia, úmrtnosť, ľudia vyššieho veku; incidencia.

GERIATRIC PATIENTS WITH ADVANCED CANCER IN 2 000 WORDS

Cancer is primarily a disease of the elderly, in whom its incidence and mortality are high. The definition of “elderly” is highly individualized process. The incidence of cancer in elderly is 11 times higher than that in younger persons. Cancer is a major public health problem that affects disproportionately older than younger person. The number of elderly patients will continue to increase. Age-related factors, such as functional, social, cognitive impairment, might complicate the management of older patients. The safety, efficacy, and convenience of therapy can be optimized with appropriate supportive care interventions. Further studies are needed in order to assess activity and toxicity of combined modality in elderly as well as to determine specific criteria to select those older patients that will likely benefit from treatment.

Key words: cancer, elderly, incidence, mortality, treatment.

Key words MeSH: neoplasms – therapy, mortality, elderly; incidence.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (2): 103–104

Malígne nádory sú predovšetkým ochorenia vyššieho veku, kde je incidencia aj mortalita vysoká. Za posledných niekoľko desiatok rokov sa predĺžil priemerný vek o 20 rokov. Stredná dĺžka života pre mužov je dnes 72 rokov a pre ženy 79 rokov. (2) Zavedenie nových moderných vedeckých poznatkov do bežnej klinickej praxe sa priaznivo odrážalo v zvyšovaní priemerného veku života. Zmena geriatrickej demografie v posledných rokoch spôsobila aj narastanie incidencie nádorových ochorení, k čomu nemalou mierou prispela aj zlepšujúca sa diagnostika a liečba. (18) Až 50 % nádorov sa vyskytuje vo veku nad 65 rokov. Mortalita nad 65 rokov je pripisovaná na vrub malígnych nádorov až v 70 %. Kým populačný prírastok do r. 2010 – 20 sa očakáva 9 – 12 %, incidencia nádorov až o 30 až 60 % vyššia. (5)

Starnutie je zložitý biologický proces, preto je veľmi ťažko definovať vekovú hranicu staroby. Definícia staroby je založená na zmene fyziologických funkcií, súvisí s ich dramatickou zmenou medzi 70. – 75. rokom života. Približne 50 % malígnych nádorov sa objavuje v populácii nad 65 rokov a 30 % vo veku nad 70 rokov. Príčiny úmrtia v seniu predstavujú kardiovaskulárne ochorenia asi v 50 % a onkologické ochorenia asi v 30 %. (3)

Senium je charakterizované znížením funkčných homeostatických rezerv. Starší ľudia dávajú prednosť maximálnemu funkčnému stavu a kvalite života. (3) Toto obdobie býva sprevádzané geriatrickými syndrómami, ktoré zahŕňajú zložku:

- somatickú,
 - psychickú,
 - sociálnu.
- Vyšší vek môže byť spojený:
- s polymorbiditou rôznych chorôb,
 - poruchou pamäti,
 - so zhoršeným nutričným stavom,
 - so zníženou kvalitou života,
 - limitáciou predpokladanej dĺžky života,
 - so zhoršeným sociálnym pohodlím.

Odhad a pochopenie interakcii komorbidity, nádorov a ich liečby predstavuje veľkú výzvu pre onkológov a dáva priestor pre vytvorenie onkogeriatrických pracovných skupín a neskôr pravdepodobne aj samostatnú špecializáciu. (8)

V roku 1999 renomovaní onkológovia z Európy a Ameriky (Monfardini, lancik, Muss, Aapro, Pritchard, Balducci, Piccart) založili medzinárodnú spoločnosť geriatrickej onkológie (SIOG – *International Society of Geriatric Oncology*). Cieľom práce tejto spoločnosti je zabezpečiť prenos výsledkov pokroku vo vede do praktickej činnosti pre geriatrických pacientov ako aj zabezpečiť rovnakú príležitosť pre liečbu seniorov. Vek nesmie byť bariérou liečby onkologickej choroby. (2, 3, 4)

Pacienti vyššieho veku nebývajú zaradení do klinických štúdií. Existuje len veľmi málo randomizovaných klinických skúšok u pacientov nad 70 rokov veku. Pre pacientov viac ako 85 ročných neexistujú vôbec. (11) Retrospektívne štúdie sú obyčajne za-

ťažné známymi chybami. Na základe metaanalýzy 30 klinických štúdií pacientov v seniu možno konštatovať, že vek nie je signifikantným prediktívnym faktorom pre liečebnú odpoveď ani toleranciu.

V súvislosti so zvyšujúcim sa vekom a zvyšujúcim sa výskytom malignómov zaujímajú u mužov popredné miesta nádory pľúc, čreva a konečníka, prostaty a u žien nádory prsníka, čriev, maternice a vaječníkov. Častejšie sa u starých ľudí vyskytujú súčasne solídne nádory a systémové postihnutie. Vzácné nie sú ani duplicitné a triplicitné nádory alebo generalizovaný nádorový proces bez známeho origa. (1, 7)

S rozvíjajúcimi sa metódami včasnej diagnostiky, pooperačnej starostlivosti, šetrných operačných výkonov, špeciálnych protokolov chemoterapie, rádioterapie a podpornej liečby sa zvyšuje šanca i pre populáciu geriatrických onkologických pacientov zvládnuť celý systém onkologickej diagnostiky a liečby so zachovaním sebestačnosti a kvality života. (15)

Na indikáciu liečebnej stratégie je u geriatrických onkologických pacientov najdôležitejšie určiť tzv. „staging“ potenciál na liečbu. V literatúre je publikovaných niekoľko, najčastejšie sa však používa Hammermanov z r. 1999, ktorý rozdeľuje pacientov do štyroch skupín (4, 5, 6):

Primárna skupina – zahrňuje pacientov bez ťažkostí so 100 % výkonnostným stavom podľa Karnofského.

Intermediárna skupina je najzložitejšia pre určenie liečebnej taktiky. Patria sem pacienti s miernymi

funkčnými odchýlkami s výkonnostným stavom 70 % podľa Karnofského. Toto je skupina pacientov, u ktorej možno zvažovať aj kuratívny liečebný postup.

Sekundárna skupina je rezervovaná pre pacientov neschopných samostatne žiť, s výkonnostným stavom 30 – 40 %. V tejto skupine je indikovaná len paliatívna liečba.

Terciárna skupina patrí terminálnym stavom so zabezpečením dôstojného umierania.

Rozvoj medicínskych odborov umožňuje použiť agresívnejšie výkony, ktoré donedávna boli spojené s vysokým rizikom a limitované vekom. Logicky narastá počet seniorov, ktorí sa vďaka multimediálnej vedenej osвете sami rozhodujú pre radikálnejší liečebný postup. A teda ak nie je jednoznačná kontraindikácia alebo nespochybniteľne vysoké riziko operačnej záťaže, nie je dôvod pacientov vo vyššom veku odradiť od radikálnych chirurgických výkonov.

Radikálna rádioterapia je možná u pacientov s dobrou funkčnou rezervou, s predpokladanou dobrou liečebnou odpoveďou, s dobrým sociálnym zázemím bez zjavnej komorbidity a bez rozvinutých geriatrických symptómov. U geriatrických pacientov nie je vhodná konkomitantná chemorádioterapia, individuálne však možno zvážiť aj tento liečebný postup. (19)

Pre rádioterapiu sa odporúča použiť štandardné frakčionačné režimy. Paliatívna rádioterapia u symptomatických seniorov sa používa na zlepšenie kvality života (ovplyvnenie dušnosti, bolesti, krvácania, intrakraniálnej hypertenzie). Tu sa odporúčajú individualizované frakčionačné režimy (hypofrakčné, jednorazové).

Z pohľadu farmakologickej liečby je vek jedným z faktorov, ktorý významne ovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku cytostatík. (12) Zmeny na tejto úrovni môžu mať u starších pacientov dramatické následky. (1) Na jednej strane môžu viesť k ekcesívnej plazmatickej koncentrácii liečiva s možnými výraznými nežiaducimi účinkami alebo naopak k subterapeutickým hladinám a neefektívnej liečbe. (16) Farmakokinetika cytostatík je ovplyvnená na úrovni:

- **Absorpcie**

- pri zníženom prekrvení sliznice v dôsledku primárnych kardiálnych príčin – znížením sekrecie tráviacich enzýmov,
- zmenou motility či pH;

- **distribúcie**

- zmenou pomeru tuk – voda,
- úbytkom váhy,
- celkovým znížením intracelulárnej tekutiny, príkladom sú lipofilné látky (ifosfamid, etoposid),
- znížením hladín plazmatických proteínov, príkladom sú taxány (v seniú majú vyššie množstvo voľných frakcií – vyššia toxicita);

- **metabolizmu**

- znížením objemu a prietoku krvi heparom pri malnutriícii,

- ovplyvnením aktivity enzýmového systému P 450 (teniposid, etoposid, ifosfamid, vinblastin, vindristin, cyclofosfamid, paklitaxel, docetaxel);

- **konečnej eliminácie**

- zmeny exkrécie u seniorov vyžadujú úpravu dávky u renálnej a hepatálnej dysfunkcie.

V súčasnosti nemáme dostatok údajov pre prípadnú úpravu dávky cytostatík pre seniorov. V klinickej praxi je preto modifikácia dávky v rukách skúsených onkológov. (15)

V roku 2005 boli zverejnené NCCN (*National Comprehensive Cancer Network – USA*) „guidelines“ na onkologickú liečbu seniorov. Tieto odporúčania zahŕňajú:

- povinné geriatrické vyšetrenie pre všetkých pacientov starších ako 70 rokov,
- adjustáciu dávkovania podľa renálnych a hepatálnych parametrov,
- profylaktické použitie rastových faktorov,
- udržanie hladiny hemoglobínu nad 12 g/dl,
- prednostné použitie ANEL s nízkou hematologickou toxicitou.

Zaradenie nových antineoplastických látok (dobre tolerovaných za podpory protektív) do liečebných režimov seniorov vyžaduje klinické štúdie.

Cielená liečba je potenciálne ideálna liečba pre seniorov. Je menej toxická obvykle v perorálnej forme, ktorá je dobre tolerovaná a prijateľnejšia.

Vek je individuálne rozhodujúcim parametrom vo vzťahu k toxicite onkologickej liečby. Prirodzená redukcia hematopoetických kmeňových buniek a nižšia schopnosť ich mobilizácie je podkladom hematologickej toxicity. Podobne redukovaný počet kmeňových slizničných

buniek zvyšuje možnosť mukozitídy. Retrospektívne analýzy klinických trialov liečby malígnych lymfómov potvrdili, že vek je definitívne nezávislý rizikový faktor pre neutropéniu u pacientov liečených režimom CHOP (cyclofosfamid, doxorubicin, onkovin, prednison). (14) Vek je podobne nezávislým rizikovým faktorom u starších pacientok liečených pre karcinóm prsníka režimom CMF. (10) Rovnaké riziko znamená vek pre pacientov s pľúcny karcinómom liečených gemcitabínom a vinorelbínom. Riziko kardiotoxicity sa zvyšuje s vekom. Redukcia glomerulárnej filtrácie u seniorov je rovnako rizikom pre periférnu a centrálnu neurotoxicitu. (9, 17)

Toxické účinky onkologickej liečby u seniorov vyžadujú veľmi precíznu koreláciu s komorbiditou týchto pacientov a náležitú a včasnú podpornú liečbu.

S predĺžovaním ľudského veku bude výskyt malígnych nádorov stúpať. Výskyt rakoviny však možno ovplyvňovať. Zásadné odporúčania sú jasne formulované v *Európskom kódexe boja proti rakovine*. (2)

Súčasťou reformných opatrení pri reštrukturalizácii zdravotníctva by mala byť lepšia propagácia a podpora dodržiavania zdravých životných zásad, aby dnešná mladá a v budúcnosti staršia generácia nevnímala svoj vek z pohľadu komorbidity a nádorov, ale aby s predĺžovaním ľudského veku dokázala zachovať potrebnú kvalitu svojho života.

Dokážu koncepčné opatrenia rezortu zdravotníctva zabezpečiť dostupnosť a kvalitu života pre dnešných i budúcich seniorov?

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSC.

Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a. s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
e-mail: maria.wagnerova@vou.sk

Literatúra

1. Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Fuchs CS, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1293–1300.
2. Balducci L, Extermann M. Cancer and aging: an evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1–16.
3. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5: 224–237.
4. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000; 14: 221–227.
5. Balducci L. Geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 211–220.
6. Balducci L. New paradigms for treating elderly patients with cancer: the Comprehensive Geriatric Assessment and guidelines for supportive care. *J Support Oncol* 2003; 1 (suppl 2): 30–37.
7. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
8. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 453–471.
9. Gridelli C, Maione P, Barletta E. Individualized chemotherapy for elderly patients with nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 199–203.
10. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 121–126.
11. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1383–1389.
12. Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. *Cancer Control* 2000; 7: 548–556.
13. Mahoney T, Kuo YH, Topilov A, Davis JM. Stage III colon cancers: why adjuvant chemotherapy is not offered to elderly patients. *Arch Surg* 2000; 135: 182–185.
14. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma* 2001; 2: 47–56.
15. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2412–2418.
16. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 2003; 1 (suppl 2): 18–24.
17. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091–1097.
18. Yancik R, Ries LA. Aging and cancer in America: demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 17–23.
19. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaaji GV, et al. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1125–1129.