

Leczenie systemowe chorych w podeszłym wieku

Zespół autorski:

Krzysztof Krzemieniecki, Dariusz M. Kowalski, Janusz Meder

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Ogólna charakterystyka i epidemiologia	513
Onkologia geriatryczna	513
Odmienności w populacji osób w starszym wieku	514
Rak piersi u kobiet w podeszłym wieku	516
Badania przesiewowe	516
Leczenie chirurgiczne.....	516
Pooperacyjna radioterapia.....	516
Uzupełniająca hormonoterapia	517
Uzupełniająca chemioterapia.....	517
Systemowe leczenie choroby uogólnionej	518
Badania kontrolne po leczeniu.....	519
Niedrobnokomórkowy rak płuca u chorych w podeszłym wieku.....	519
Leczenie chirurgiczne.....	519
Uzupełniająca chemioterapia.....	520
Uzupełniająca radioterapia	520
Leczenie skojarzone NDRP zaawansowanego miejscowo — radiochemioterapia	520
Leczenie w stadium uogólnienia.....	520
Badania przesiewowe u osób w starszym wieku	522

Ogólna charakterystyka i epidemiologia

Ryzyko choroby nowotworowej rośnie wraz z wiekiem człowieka i stały wzrost liczby osób starszych w społeczeństwie prowadzi do zwiększenia częstości wykrywania przypadków nowotworów. Szacuje się, że w najbliższych latach blisko 70% nowych rozpoznań będzie dotyczyć osób powyżej 65. roku życia. Osoby w tym wieku stanowią — według danych z 2009 roku — 13,5% całej polskiej populacji. W tym czasie w Polsce było blisko 1 400 000 osób w grupie wiekowej między 65. a 69. rokiem życia oraz ponad 3 700 000 powyżej 70. roku życia. Spodziewany czas życia wynosi w Polsce 71,5 roku dla mężczyzn i 80,1 roku dla kobiet. Obserwuje się stosunkowo niewielkie różnice w tym względzie pomiędzy populacją miejską i wiejską oraz poszczególnymi regionami Polski.

Przez wiele lat chorzy w wieku powyżej 65. roku życia nie byli włączani do badań klinicznych z powodu ryzyka nieukończenia zaplanowanej terapii oraz większego prawdopodobieństwa niepowodzenia leczenia lub nasilonej toksyczności. Dodatkowym ograniczeniem udziału w badaniach klinicznych było przeświadczenie o odmiennym — często bardziej dynamicznym — przebiegu choroby nowotworowej w grupie starszych chorych. Wciąż nie są znane rzeczywiste korzyści kliniczne leczenia w grupie chorych w zaawansowanym wieku i stopień nasilenia działań niepożądanych. Uważa się, że osoby starsze są bardziej narażone na powikłania leczenia przeciwnowotworowego ze względu na mniejsze rezerwy narządowe, mniejszą zdolność do naprawy uszkodzeń komórkowych, zmiany w farmakokinetyce leków, nasilone interakcje lekowe oraz współistniejące choroby. Obecnie coraz więcej badań uwzględnia chorych powyżej 65. roku życia oraz posługuje się dodatkową analizą bezpieczeństwa u tych pacjentów otrzymujących innowacyjne terapie.

Onkologia geriatryczna

Starzenie się populacji, wzrost liczby zachorowań na nowotwory w grupie chorych powyżej 65. roku życia oraz zmiany fizjologiczne i patologiczne zachodzące u osób starszych doprowadziły do powstania nowej dyscypliny medycznej, czyli onkologii geriatrycznej. Coraz lepsze metody leczenia powodują, że choroba nowotworowa wielokrotnie ma przewlekły przebieg — osoby, które zachorowały w młodszym wieku, będą potrzebowały wsparcia geriatrycznego. Coraz powszechniej geriatrię onkologiczną uznaje się za podspecjalność onkologii klinicznej, co doprowadziło do powołania Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej (SIOG, *International Society of Geriatric Oncology*). Onkologia geriatryczna posługuje się wielowymiarowym i interdyscyplinarnym podejściem do chorych na nowotwory. Podstawą są 4 zasady: zachowanie autonomii chorego, odnoszenie przez chorego rzeczywistej korzyści klinicznej w trakcie leczenia, nieszkodzenie choremu i sprawiedliwość w podejmowaniu decyzji. Osoby powyżej 65. roku życia stanowią grupę bardzo różnorodną pod względem stanu biologicznego i współwystępujących chorób oraz wydolności narządowej, co ma swoje implikacje podczas kwalifikowania do terapii przeciwnowotworowej. Podejmowanie decyzji o zakresie diagnostyki lub leczenia wyłącznie na podstawie wieku kalendarzowego lub stanu klinicznego chorego, ustalonego za pomocą skali sprawności, jest obarczone błędem i może prowadzić do zaniechania właściwego postępowania u osób potencjalnie się do niego kwalifikujących. Wieloletnie badania i analizy kliniczne stały się podstawą koncepcji oceny geriatrycznej w onkologii, która pozwalałaby na lepszy i zindywidualizowany dobór leczenia przeciwnowotworowego u osób w podeszłym wieku.

Całościowa Ocena Geriatryczna (COG), dzięki swojej kompleksowości i wielodyscyplinarności, pozwala na wykrycie wielu zaburzeń klinicznych, funkcjonalnych, psychicznych oraz problemów socjalnych, które byłyby niezauważone przy standardowym postępowaniu klinicznym. Całościowa Ocena Geriatryczna umożliwia wyodrębnienie grupy chorych, którzy pomimo swojego wieku, mogą otrzymać pełne leczenie bez zwiększonego ryzyka powikłań, oraz osób, które kwalifikują się jedynie do postępowania objawowego. Możliwe jest utworzenie grupy pośredniej, która odnosi korzyści z leczenia zmodyfikowanego i dostosowanego do indywidualnych możliwości chorych (np. zmniejszenie dawek, mniej toksyczne schematy lekowe, tzw. przyjazne leki). Istotny element stanowi prowadzenie edukacji na temat właściwej oceny oraz upowszechnienie COG. Konieczne jest także stosowanie COG w możliwie wielu badaniach klinicznych w celu potwierdzenia jej wartości u chorych powyżej 65.–70. roku życia. Niezbędna jest próba uproszczenia COG przy jednoczesnym uniknięciu utraty mocy statystycznej otrzymywanych wyników.

Odmienności w populacji osób w starszym wieku

Między procesami starzenia a rozwojem nowotworów zachodzą ściśle związki. Wydłużenie życia powoduje, że jest wystarczająco dużo czasu, aby proces karcynogenezy się zakończył i doszło do klinicznej manifestacji nowotworu. W organizmie powstają zmiany molekularne związane z procesem starzenia, które naśladują proces karcynogenezy. Wydłużona, związana z wiekiem kumulacyjna ekspozycja na karcynogeny znajdujące się w środowisku człowieka jest także istotnym elementem prowadzącym do rozwoju nowotworów u osób starszych. Wciąż nie wiadomo zbyt wiele o różnicach w biologii nowotworów w zależności od wieku chorego, a także o skuteczności działań profilaktycznych u osób starszych.

Wiek jest najsilniejszym czynnikiem demograficznym ryzyka choroby nowotworowej. U osób starszych zwraca się uwagę na alternatywną ścieżkę regulacji genowej przez niemutacyjny, epigenetyczny wpływ wyciszający geny (*epigenetic gene silence*) — mechanizm ten prowadzi do unieczynniania genów supresji nowotworzenia. Związek nowotworów z procesem starzenia może tłumaczyć wiele zmian molekularnych i komórkowych (jak np. niestabilność genomu, dysfunkcja podziału komórki i telomerów).

Z upływem lat pojawiają się zmiany fizjologiczne prowadzące do modyfikacji w czynności układu pokarmowego, nerek lub szpiku kostnego. Dochodzi do zmian morfologicznych ciała i zaburzeń emocjonalnych. Wszystkie wymienione czynniki sprzyjają powstawaniu powikłań leczenia przeciwnowotworowego, co dotyczy szczególnie chemioterapii (CTH). Choroby współwystępujące wpływają na stan wydolności organizmu, a stosowane leki zwiększają ryzyko niekorzystnych interakcji z lekami przeciwnowotworowymi.

Zaburzenia absorpcji u osób starszych są jednym z podstawowych problemów w leczeniu wspomagającym u chorych na nowotwory oraz w przypadku CTH i leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych doustnie. Czynnikiem, które poddają się działaniom korekcyjnym, są polipragmazja oraz współpraca chorego podczas terapii (realizacja leczenia wg zaleceń). W trakcie leczenia przeciwnowotworowego często konieczne jest ograniczenie przyjmowania niektórych leków (np. blokerów receptorów H₂, niektórych leków antyserotoninowych). Ważnym elementem jest także edukowanie chorych co do konieczności przyjmowania leków w określonych porach i dawkach. Odpowiednia motywacja chorych, dzięki staraniom lekarzy, pielęgniarek oraz psychologów, zwiększa współodpowiedzialność pacjentów w procesie leczenia i poprawia stopień przestrzegania zaleceń. Zmniejszona sekrecja żołądkowa, trudno-

ści w opróżnianiu żołądka i zaburzenia motoryki w przewodzie pokarmowym należą do czynników trudnych do modyfikowania i wpływających negatywnie na absorpcję leków. Podobnie niekorzystny wpływ wykazują zmniejszone ukrwienie i powierzchnia wchłaniania leków.

Interakcje lekowe są często niedocenianym czynnikiem ograniczającym skuteczność leczenia przeciwnowotworowego (zwłaszcza u starszych chorych). Zwiększają ryzyko dodatkowej hospitalizacji i mogą prowadzić do wzrostu zależności osoby starszej od otoczenia i utraty jej autonomiczności. Planując leczenie przeciwnowotworowe chorych w starszym wieku, należy dokładnie przeanalizować stosowane leki i ograniczyć je do niezbędnego minimum (często w ramach konsultacji z internistą, kardiologiem lub lekarzem innej specjalizacji, który zlecił wcześniejsze leczenie).

Powszechnym zjawiskiem w populacji chorych powyżej 65. roku życia jest tendencja do upośledzenia czynności nerek, a najczęściej obserwowanym jej wykładnikiem jest obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*). Dodatkowo, na zmiany związane z wiekiem nakładają się zmiany wynikające ze współistniejących chorób (np. nadciśnienia, miażdżycy, cukrzycy), co może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności prowadzonego leczenia.

Obserwowane zmiany w farmakokinetyce u osób starszych w małym stopniu wynikają z procesu starzenia, a ich nasilenie zależy głównie od współtowarzyszących chorób i przyjmowanych leków. Odrębne znaczenie dla zmian w farmakokinetyce mogą mieć niektóre objawy zaawansowanej choroby (np. niedokrwistość lub hipoalbuminemia). W krańcowych przypadkach mamy do czynienia ze starczą niewydolnością narządów miękkich, co często wyklucza możliwość terapii przyczynowej.

Podstawowym zagadnieniem farmakodynamiki jest określenie mechanizmu powstania określonych skutków działania leku. W przypadku chorych w podeszłym wieku ten element jest mało przewidywalny i cechuje go duża różnorodność osobnicza, co prowadzi do różnic w odpowiedzi na leczenie i decyduje o znacznych różnicach pod względem działań niepożądanych. Ogólnie, chorzy w wieku powyżej 65. roku życia są bardziej podatni na mielosupresję, zmiany śluzówkowe, kardiotoxycywność oraz neurotoxycywność.

Ze względu na bardzo różny i zindywidualizowany przebieg procesu starzenia oraz odmienny stopień dysfunkcji organizmu u osób w starszym wieku wprowadza się wiele metod oceny indywidualnego ryzyka leczenia przeciwnowotworowego. Możliwe jest określenie tzw. wieku funkcjonalnego (w odróżnieniu od metrykalnego), co ułatwia decyzje terapeutyczne oraz zaplanowanie procedur optymalizujących stan chorego przed leczeniem, zmniejszając ryzyko powikłań lub przedwczesnego zakończenia terapii. Obecnie jedną z najlepszych metod jest COG — wielodyscyplinarna ocena problemów chorych na wielu płaszczyznach życia: mentalnej, emocjonalnej, kliniczno-medycznej, funkcjonalnej oraz socjalnej. Całościowa Ocena Geriatryczna, oprócz katalogowania zebranych informacji, pozwala na ich analizowanie i programowanie działań, które poprawiają dobór poszczególnych metod leczenia, zmniejszając stopień utraty sprawności chorych oraz ograniczając nieplanowane wizyty lekarskie, pielęgniarskie i hospitalizacje. Różnorodność informacji zbieranych podczas COG pozwala na wykrycie większej liczby dysfunkcji niż w przypadku standardowej oceny.

Właściwy proces analizowania danych klinicznych pozwala na wyodrębnienie trzech grup chorych. Pierwszą grupę stanowią chorzy bez ograniczeń funkcjonalnych, mimo ograniczonych rezerw, którzy mogą być leczeni jak młodsze osoby. W drugiej grupie znajdują się chorzy z ograniczeniami funkcjonalnymi i krytycznym zmniejszeniem rezerw, ale wciąż z możliwością naprawy uszkodzeń wywołanych leczeniem — w grupie tej należy stosować możliwie mało

agresywne schematy terapeutyczne, CTH w formie monoterapii i z wykorzystaniem leków mniej toksycznych przy założeniu paliatywnym. Trzecia grupa obejmuje chorych bez jakichkolwiek rezerw i ze znacznym ograniczeniem czynnościowym oraz z cechami zespołu „kruchości” (*fragility*), którzy nie kwalifikują się do leczenia przyczynowego.

W procesie podejmowania decyzji o optymalnym sposobie przeciwnowotworowego postępowania u chorych w podeszłym wieku powinno się brać pod uwagę cel leczenia (zwłaszcza CTH — radykalna lub paliatywna), charakterystykę farmakologiczną leków, możliwość indywidualizacji leczenia i stosowania alternatywnych metod (zwłaszcza wobec CTH), ocenę geriatryczną, leczenie wspomagające, utrzymanie właściwego nawodnienia organizmu, obecność interakcji lekowych oraz preferencje i współpracę chorego.

Rak piersi u kobiet w podeszłym wieku

Okolo 50% nowotworów piersi rozpoznaje się u kobiet po 65. roku życia, ale nie ma powszechnie uznanych zaleceń na temat postępowania w tej grupie chorych. Dopiero w ostatnich latach zaczęto włączać kobiety powyżej 65. roku życia do kontrolowanych badań klinicznych, dlatego dostępność informacji potwierdzonych naukowo jest niewielka.

Nadal nieznanne są rzeczywiste korzyści kliniczne i charakter działań niepożądanych u chorych w starszym wieku.

Badania przesiewowe

W Polsce i w wielu innych krajach przesiewowe programy wczesnego wykrywania raka piersi zalecają zakończenie badań mammograficznych (MMG) w wieku 70 lat. Jednak systematyczne wydłużanie się życia kobiet spowodowało, że coraz częściej proponuje się przedłużanie okresu prowadzenia badań przesiewowych z uwzględnieniem osób starszych w dobrym stanie zdrowia oraz wyrażających chęć udziału w programach przesiewowych.

Leczenie chirurgiczne

Obecnie coraz częstszy jest pogląd, że chore z rozpoznaniem wczesnego raka piersi w dobrym stanie ogólnym i bez przeciwwskazań medycznych mogą być poddane leczeniu chirurgicznemu z możliwością uzyskania korzyści klinicznych porównywalnych z kobietami młodszymi. W uzasadnionych przypadkach braku możliwości lub odmowy przeprowadzenia leczenia chirurgicznego należy rozważyć hormonoterapię (HTH) u chorych z ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (standard — tamoksyfen).

Pooperacyjna radioterapia

Chore w podeszłym wieku poddane leczeniu chirurgicznemu z oszczędzeniem gruczołu piersiowego powinny otrzymać radioterapię według zasad stosowanych u młodszych kobiet. W przypadku zastosowania bardziej rozległego leczenia chirurgicznego (mastektomia, limfadenektomia pachowa) można przeprowadzić radioterapię (RTH), ale pod warunkiem dobrego stanu ogólnego zdrowia i przynajmniej 5-letniego spodziewanego przeżycia.

Uzupełniająca hormonoterapia

Powszechnie uważa się, że pooperacyjna HTH jest postępowaniem z wyboru u większości chorych w podeszłym wieku z hormonowrażliwym rakiem piersi. Podobnie jak u pozostałych chorych po menopauzie, stosuje się tamoksyfen, inhibitory aromatazy lub sekwencyjne połączenie obu wymienionych grup leków. Pierwszorazowe zastosowanie inhibitorów aromatazy uzasadniają wyniki badania *Breast International Group (BIG) 1–98*, w którym wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu choroby po zastosowaniu letrozolu w porównaniu z tamoksyfenem, niezależnie od wieku chorych. Z drugiej strony, w grupie kobiet powyżej 75. roku życia istnieje wyższe ryzyko nieukończenia zaplanowanego leczenia. Postuluje się, aby u chorych w podeszłym wieku otrzymujących inhibitory aromatazy wykonywać co 18–24 miesiące badanie densytometryczne kośćca oraz okresowo badanie profilu lipidowego.

Uzupełniająca chemioterapia

Chore w podeszłym wieku bez ekspresji receptorów hormonalnych i o szczególnie wysokim ryzyku nawrotu/rozsiewu raka piersi mogą być kandydatkami do CTH uzupełniającej. Ograniczone rezerwy organizmu, fizjologiczne zmiany wielonarządowe związane z wiekiem, współistniejące schorzenia oraz ryzyko interakcji farmakologicznych z lekami stosowanymi powszechnie w tej grupie wiekowej prowadzą do zwiększonego ryzyka powikłań CTH. Uzupełniająca CTH powinna być stosowana u chorych z przynajmniej kilkuletnim spodziewanym przeżyciem, w dobrym stanie ogólnym i bez współwystępujących chorób o niedostatecznym stopniu kontroli. Decyzja o leczeniu powinna być uzależniona od preferencji chorych, które w większości wypadków pragną zachowania zadowalającej jakości życia, integralności oraz utrzymania samodzielności.

Podejmowano próby stosowania leków potencjalnie mniej toksycznych i wygodniejszych w podawaniu. W jednym z badań porównano skuteczność i bezpieczeństwo kapecytabiny ze schematami CMF w grupie chorych powyżej 65. roku życia — pomimo nieco lepszej tolerancji leczenia kapecytabiną, odsetek chorych przeżywiających 3 lata bez nawrotu po jej zastosowaniu wynosił 68% w porównaniu z 85% u chorych otrzymujących schemat CMF, a całkowite przeżycia 3-letnie wyniosły odpowiednio 86% i 91% (różnice znamienne).

W uzupełniającym leczeniu raka piersi podkreśla się rolę taksoidów. W jednym z niedawno opublikowanych badań wykazano, że docetaksel można bezpiecznie stosować w ramach leczenia uzupełniającego u kobiet między 65. a 79. rokiem życia. Porównano bezpieczeństwo docetakselu w dawce 35 mg/m² podawanego w dniach 1., 8., 15. co 4 tygodnie z typowym schematem CMF. W przypadku chemioterapii CMF częściej obserwowano powikłania hematologiczne, zaparcia, zapalenie błon śluzowych, nudności oraz wymioty. W przypadku docetakselu częściej występowały biegunka, neuropatia oraz podwyższenie stężenia transaminaz. Powikłania hematologiczne w stopniach 3. lub 4. obserwowano u 76% chorych otrzymujących chemioterapię według schematu CMF i 37% chorych leczonych docetaksem.

Istotnym problemem klinicznym w grupie starszych chorych otrzymujących chemioterapię jest neutropenia. Wiek, współistniejące choroby oraz często niezadowalający stan odżywienia stwarzają ryzyko gorączki neutropenicznej u więcej niż połowy starszych chorych (ryzyko zgonu wynosi blisko 10%). Wprowadzenie granulocytarnych czynników wzrostu do profilaktyki pierwotnej lub wtórnej gorączki neutropenicznej pozwala na bezpieczne prowadzenie chemioterapii także u chorych w podeszłym wieku.

Systemowe leczenie uogólnionej choroby

Leczenie choroby uogólnionej ma charakter paliatywny, a jego podstawowym celem jest łagodzenie objawów nowotworu oraz — o ile to możliwe — opóźnienie progresji choroby i wydłużenie całkowitego przeżycia. Obowiązuje zasada kompromisu między osiąganym efektem klinicznym a toksycznością wywołaną leczeniem. Dolegliwości związane z leczeniem nie mogą przeważać nad objawami towarzyszącymi chorobie nowotworowej. Zachowanie jakości życia, integralności i niezależności stanowi istotny element decyzji terapeutycznych. Wymienione zasady dotyczą szczególnie starszych chorych. Ogólnie lepszy stan zdrowia w populacji osób w starszym wieku, większe możliwości terapii wspomagającej oraz zmiany społeczno-kulturowe powodują, że w tej grupie chorych częściej rozważa się leczenie systemowe.

Paliatywna HTH jest leczeniem z wyboru u chorych na uogólnionego raka piersi w podeszłym wieku. Jeżeli zaobserwowano dobry efekt leczenia hormonalnego pierwszej linii, to warto rozważyć HTH drugiej linii. Chemioterapia może stanowić element leczenia paliatywnego u starszych chorych z pierwotnie hormonooporną postacią raka piersi lub po wyczerpaniu możliwości HTH. Kwalifikacja chorych do CTH powinna być szczególnie staranna i uwzględniać ryzyko zespołu wyczerpania rezerw. W wybranych przypadkach można rozważyć monoterapię lub zmniejszenie dawek. Inną możliwością stanowi metronomiczna CTH z wykorzystaniem niskich dawek leków, która jest mniej toksyczna i w przypadku której uzyskiwany efekt terapeutyczny (najczęściej stabilizacja choroby) jest wywołany mechanizmem antyangiogennym. Podczas CTH konieczne jest ścisłe monitorowanie bezpieczeństwa. Chemioterapia powinna być stosowana w postaci skróconej (3–4 kursy) w celu uzyskania kontroli objawów, bez nadmiernego obciążania chorej działaniami niepożądanymi.

W onkologii klinicznej coraz powszechniej stosuje się terapię ukierunkowaną molekularnie. U chorych na raka piersi z dodatnim stanem HER2 szerokie zastosowanie znalazł trastuzumab, który w skojarzeniu z CTH zwiększa odsetek remisji oraz przedłuża życie. Dawkowanie trastuzumabu nie jest związane z wiekiem chorej. Decyzja o zastosowaniu tego leku u starszych chorych powinna być oparta na racjonalnej analizie spodziewanego czasu przeżycia oraz spodziewanym indywidualnym zysku klinicznym. U części chorych z rozsiewem raka piersi (szczególnie w tzw. raku potrójnie ujemnym — bez ekspresji receptorów hormonalnych i HER2) podejmowane są próby stosowania bewacyzumabu w połączeniu z paklitakselem, jednak chore powyżej 65. roku życia nie odnoszą istotnych korzyści z tego leczenia. W badaniach klinicznych z losowym doбором chorych wiek powyżej 65. roku życia był związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wielu niepożądanych działań bewacyzumabu w porównaniu z młodszymi kobietami.

Nową możliwością leczenia chorych na uogólnionego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych i ujemnym stanem HER2 po menopauzie jest skojarzenie ewerolimusu z eksemestanem w przypadkach bezobjawowego zajęcia narządów wewnętrznych oraz po wystąpieniu nawrotu lub progresji choroby po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Korzyści (zwiększenie wskaźnika odpowiedzi i wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia progresji oraz całkowitego) należy interpretować w zestawieniu z powikłaniami, które mogą odpowiadać za przerwanie leczenia u około 20% chorych. W grupie starszych chorych szczególnie istotna jest więc rozsądna kwalifikacja do terapii (dokładna ocena stanu klinicznego).

Badania kontrolne po leczeniu

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) badania kontrolne po leczeniu chorych na raka piersi w podeszłym wieku powinny być przeprowadzane co 3–6 miesięcy przez pierwsze 3 lata, co 6–12 miesięcy przez kolejne 2 lata i następnie raz w roku. Poza zbieraniem wywiadu oraz badaniem przedmiotowym, jedynym rekomendowanym badaniem obrazowym u bezobjawowych chorych po przebytej mastektomii jest MMG.

Niedrobnokomórkowy rak płuca u chorych w podeszłym wieku

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80–85% wszystkich pierwotnych nowotworów w tym umiejscowieniu. Ocenia się, że ponad połowę chorych z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP stanowią osoby powyżej 65. roku życia, a średni wiek w chwili rozpoznania wynosi około 70 lat.

Podczas kwalifikowania do leczenia — oprócz klasycznych czynników prognostycznych (sprawności fizycznej, stopnia zaawansowania klinicznego, stopnia utraty masy ciała) — w grupie starszych chorych należy uwzględnić czynniki dodatkowe (choroby współwystępujące, stan funkcjonalny, stan mentalny, stan funkcji poznawczych, stan odżywienia, możliwość uzyskania pomocy socjalnej). Szacunkowa ocena ryzyka wpływu obciążeń internistycznych u chorych z NDRP jest najczęściej przeprowadzana za pomocą skali Charlsona, zawierającej punktową ocenę wpływu zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, chorób naczyń obwodowych, chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego, zespołu otępienia, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, chorób układowych tkanki łącznej, choroby wrzodowej oraz cukrzycy. Do oceny stopnia sprawności używa się również skali Katza — Skali Diennej Aktywności Życiowej (ADL, *Activities of Daily Living*) oraz skali Lawtona — Instrumentalnej Skali Aktywności Diennej (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*). Skala ADL obejmuje ocenę podstawowych czynności (samodzielne mycie i ubieranie się, zdolność do poruszania się po domu, jedzenie). Skala IADL obejmuje ocenę czynności bardziej złożonych (używanie telefonu, samodzielne zakupy, przygotowanie posiłków, sprząatanie, pranie, prawidłowe przyjmowanie zapisanych leków). Wszystkie wymienione metody służą Całościowej Ocenie Geriatrycznej (COG). Wyniki badań wskazują, że w zaawansowanym NDRP korzystną wartością rokowniczą mają dobra jakość życia i wysoki wskaźnik IADL (niekorzystne czynniki rokownicze to duża liczba okolic zajętych przerzutami i zły stan sprawności).

Leczenie chirurgiczne

W większości badań na temat leczenia chirurgicznego chorych z rozpoznaniem NDRP wiek nie był czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego. Negatywne znaczenie rokownicze wieku w niektórych badaniach może być tłumaczone niższym odsetkiem resekcji radykalnych u starszych chorych oraz wyższym odsetkiem zgonów pooperacyjnych. W największej analizowanej grupie chorych operowanych z powodu NDRP w stopniu zaawansowania I i II (ok. 14 555 osób) porównano przeżycia w zależności od wieku w 3 grupach (< 65 lat, 65–74 lat i ≥ 75 lat), radykalną resekcję przeprowadzono odpowiednio u 92%, 86% i 70% chorych (u 30% chorych w starszym wieku wykonano tylko operacje zwiadowcze lub o charakterze paliatywnym wobec jedynie 8% u młodszych chorych). Mediany czasu przeżycia dla chorych w wieku poniżej 65 lat, 65–74 lat i ≥ 75 lat wyniosły odpowiednio 71, 47

i 28 miesięcy. W grupie chorych powyżej 75. roku życia wyniki lobektomii i resekcji oszczędzających nie różniły się istotnie w odróżnieniu od obu grup młodszych osób.

Uzupełniająca chemioterapia

Wyniki badań klinicznych z losowym doбором chorych oraz metaanaliza pozwoliły na wprowadzenie do standardu leczenia pooperacyjnego CTH uzupełniającej. Metaanaliza badań nie wykazała różnic dotyczących toksyczności pooperacyjnej CTH i przeżycia całkowitego w grupach chorych poniżej 65 lat, 65–69 lat i powyżej 70 lat. Chorzy powyżej 70. roku życia otrzymywali znamienne niższą dawkę całkowitą cisplatyny oraz mniejszą liczbę cykli CTH, ale nie miało to znamienego wpływu na wyniki.

Uzupełniająca radioterapia

Jedynym udokumentowanym naukowo wskazaniem do RTH uzupełniającej zabieg operacyjny jest cecha R1 (brak mikroskopowej doszczętności wycięcia). Nie ma wskazań do radioterapii uzupełniającej w grupie chorych po operacji radykalnej (R0) oraz z cechą N0 lub N1.

Leczenie skojarzone NDRP zaawansowanego miejscowo — radiochemioterapia

Brak prospektywnych badań klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego z zastosowaniem RTH i CTH obejmujących chorych w podeszłym wieku. Dostępne dane kliniczne pochodzą jedynie z retrospektywnych analiz podgrup. W badaniu grupy RTOG porównującym samodzielną RTH konwencjonalną z RTH hiperfrakcjonowaną i radiochemioterapią (RCH) uczestniczyło jedynie 15% chorych w wieku powyżej 70. roku życia. Nie wykazano różnicy w przeżyciu w analizowanej populacji w zależności od wieku, natomiast stwierdzono wyższy odsetek powikłań 3.–5. stopnia u starszych chorych.

Leczenie w stadium uogólnienia

Chemioterapia pierwszej linii oparta na schematach 2-lekowych zawierających pochodną platyny (cisplatyna, karboplatyna) i lek nowej generacji wpływa na wydłużenie przeżycia oraz poprawę jakości życia. Dane dotyczące wartości CTH u chorych w wieku podeszłym pochodzą, niestety, jedynie z nielicznych badań z doбором losowym. Większość danych uzyskuje się z retrospektywnych analiz podgrup badań ogólnopopulacyjnych oraz z systematycznych przeglądów. Na podstawie analizy danych bazy *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), obejmującej ponad 21 000 chorych w wieku 66 lat lub starszych, wykazano, że jedynie około 25% otrzymało CTH pierwszej linii. Najczęściej (63%) stosowano monoterapię gemcytabiną (31%), docetakselem (33%) i winorelbiną (24%). Schematy 2-lekowe z pochodną platyny otrzymało jedynie 23% chorych. Schematy 2-lekowe bez zastosowania pochodnych platyny wykorzystano u 14% chorych. Z tej grupy tylko 37% chorych otrzymało CTH drugiej linii. Zastosowanie CTH wobec najlepszego leczenia wspomagającego powodowało znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (różnica ok. 4,5 miesiąca; 7 wobec 2,5 miesiąca) i zwiększenie odsetka przeżyć jednego roku (27% wobec 12%). Zastosowanie CTH 2-lekowej wobec monoterapii skutkowało kolejnym wydłużeniem mediany przeżycia (7,7 wobec

5,3 miesiąca). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że starszy wiek, obecność innych chorób i zły stan ogólny były niezależnymi czynnikami ograniczającymi stosowanie CTH 2-lekowej.

Analizę wartości monoterapii wobec leczenia objawowego podjęto w badaniu klinicznym III fazy *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group Study* (ELVIS), wykazując znamienne różnicę w zakresie czasu całkowitego przeżycia na korzyść stosowania winorelbiny (28 wobec 21 tygodni) oraz znamienne poprawę jakości życia. W innym badaniu stwierdzono podobną skuteczność winorelbiny i docetakselu.

Analiza podgrup chorych w wieku podeszłym przeprowadzona na podstawie wyników 9 badań III fazy nie wykazała znamiennej różnicy w odniesieniu do młodszych chorych.

Porównanie schematów 2-lekowych (karboplatyna z gemcytabiną wobec karboplatyny z paklitaksemem) nie wykazało u chorych w zaawansowanym wieku różnicy pod względem jakości życia, a wskaźniki skuteczności leczenia osiągały zbliżone wartości. Potwierdzono rokownicze znaczenie stanu ogólnego chorych (mediana przeżycia całkowitego chorych w stopniach sprawności 0., 1. i 2. — 9, 7 i 3,5 miesiąca). Podobne znaczenie miały skale oceny *Groningen Frailty Indicator* (GFI) oraz *Geriatric Depression Scale* (GDS).

Ze względu na wysoką częstość występowania chorób dodatkowych w populacji starszych chorych, często niższy stan sprawności fizycznej i konieczność zastosowania wielu dodatkowych leków podejmowane są próby zmniejszenia toksyczności przez zastąpienie cisplatyny karboplatyną lub stosowanie schematów 2-lekowych bez pochodnych platyny. Wyniki wspomnianych badań są sprzeczne i wydaje się, że decyzje o zastosowaniu określonego schematu 2-lekowej CTH lub monoterapii powinny się opierać na indywidualnej ocenie charakterystyki klinicznej chorych.

Analizy wyników leczenia drugiej linii nie wykazały różnic pod względem skuteczności pemetreksedu lub docetakselu między chorymi w wieku powyżej 70. roku życia i młodszymi, ale chorzy w wieku podeszłym stanowili jedynie 15% ocenianej populacji.

Nie stwierdzono również znamienych różnic w zakresie skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) u chorych poniżej lub powyżej 70. roku życia.

Wiek nie powinien być czynnikiem o decydującym znaczeniu podczas kwalifikowania do CTH chorych na NDRP w stadium zaawansowania miejscowego lub uogólnienia. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu starszych chorych należy uwzględnić inne czynniki (choroby towarzyszące i wskaźniki COG). W przypadku kwalifikacji chorego do leczenia należy rozważyć zastosowanie CTH 2-lekowej opartej na pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna) w połączeniu z winorelbina, gemcytabiną, pemetreksedem lub docetakselem. W wybranej grupie chorych, szczególnie powyżej 75. roku życia, warto rozważyć zastosowanie monoterapii winorelbina lub gemcytabiną. U chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR* zawsze w pierwszej i kolejnych liniach leczenia należy rozważyć zastosowanie erlotynibu lub gefitynibu. Kwalifikacja starszych chorych do drugiej linii leczenia powinna być wyjątkowo ostrożna i — oprócz wymienionych czynników — należy ocenić toksyczność oraz skuteczność wcześniejszego leczenia oraz przewidywany czas przeżycia. W ramach leczenia paliatywnego należy rozważyć zastosowanie RTH (metoda o wysokim współczynniku skuteczności i małej toksyczności). U części chorych w zaawansowanym wieku należy rozważyć jedynie postępowanie objawowe.

Badania przesiewowe u osób w starszym wieku

Dane dotyczące badań przesiewowych prowadzonych w populacji osób starszych są dostępne wyłącznie na podstawie przeprowadzonych analiz dodatkowych z ogólnopopulacyjnych programów badań przesiewowych. Brak dostępnych programów skriningowych dla osób powyżej 65., 70. lub 75. roku życia. Przy kwalifikacji do programów badań przesiewowych należy uwzględnić wiele czynników (przede wszystkim wiek, współczynnik przewidywanego zysku/straty, obecność chorób współistniejących oraz świadomą zgodę uczestniczących osób). Podkreśla się wartość informacji udzielanych osobom starszym, którym proponowany jest udział w programach przesiewowych. W wielu opracowaniach o charakterze wytycznych podkreśla się również brak zgodności w odniesieniu do badań przesiewowych (np. w kwestii górnej granicy wieku osób uczestniczących w badaniach).

Przewidywany czas przeżycia ma szczególne znaczenie w kwalifikowaniu do badań przesiewowych z zastosowaniem MMG w kierunku raka piersi i badania kału na krew utajoną w kierunku raka jelita grubego — korzyści z badań przesiewowych odnoszą osoby z przewidywanym przeżyciem ponad 5 lat. Podkreśla się również czułość i specyficzność wykonywanych testów. Istotnym problemem jest narażenie na stany depresyjne osób badanych w kierunku nowotworu złośliwego z fałszywie ujemnym wynikiem końcowym.

Udział osób starszych w badaniach przesiewowych powinien zależeć od wielu czynników demograficzno-populacyjnych.

Zalecane piśmiennictwo

- Albrand G., Terret C. Early breast cancer in the elderly: assessment and management considerations. *Drugs Aging* 2008; 25: 35–45.
- Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82: 424–429.
- Davidoff A.J., Tang M., Seal B. i wsp. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2191–2197.
- Fruh M., Rolland E., Pignon J.P. i wsp. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3573–3581.
- Gridelli C., Langer C., Maione P. i wsp. Lung cancer in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1898–1907.
- Gridelli C., Perrone F., Gallo C. i wsp. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003; 95: 362–372.
- Hamberg P., Verweij J., Seynaeve C. Cytotoxic therapy for the elderly with metastatic breast cancer: a review on safety, pharmacokinetics and efficacy. *Eur. J. Cancer* 2007; 10: 1514–1528.
- Khosravi P., Pérez G. A new therapeutic strategy in breast cancer: metronomic chemotherapy. *Ann. Med. Intern.* 2007; 6: 261–262.
- Krzemieniecki K. Całościowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii — systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Gerontol. Pol.* 2009; 1: 1–7.
- Kümmel S., Elling D., Jeschke S. i wsp. Chemotherapy treatment options for elderly women with breast cancer. *Anticancer Res.* 2006; 2: 1673–1676.
- Lurie J.D., Welch H.G. Diagnostic testing following fecal occult blood screening in the elderly. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 1641–1646.
- Marchewka A., Dąbrowski Z., Żołądź J.A. Fizjologia starzenia się. PWN, Warszawa 2012: 1–32.
- Muss H.B. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 20: 2055–2065.
- Pallis A.G., Gridelli C., van Meerbeeck J.P. i wsp. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) expert's opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 692–706.
- Scott L.J. Bevacizumab in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Drugs* 2007; 12: 1793–1799.

- Tan A.R., Swain S.M. Therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *Cancer J.* 2008; 6: 343–351.
- Tonini G., Schiavon G., Silletta M. i wsp. Antiangiogenic properties of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Future Oncol.* 2007; 2: 183–190.
- Walter L. Cancer screening in elderly patients. A framework for individualized decision making. *JAMA* 2001; 285: 2750–2756.
- Wheatley-Price P., Ding K., Seymour L. i wsp. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2350–2357.

