

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w onkologii geriatrycznej

Compliance and adherence to therapeutic recommendations in geriatric oncology

Monika Krzysik¹, Anna Wiela-Hojeńska²

¹ 4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Farmakoterapia indywidualizowana stanowi podstawę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego. Jej realizacja w istotny sposób zależy od przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Na proces ten wpływa jednocześnie kilka czynników, takich jak: wiek, zdolności poznawcze i motywacyjne pacjenta lub jego opiekuna, rodzaj schorzenia, terapii, czynniki socjoekonomiczne oraz inne związane z systemem opieki medycznej. Kontynuację leczenia u pacjentów onkologicznych determinuje również ryzyko wystąpienia niepożądanych działań chemioterapii, które w populacji pacjentów po 65 roku życia jest większe z powodu zmienionych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-7)

Słowa kluczowe: przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, onkologia geriatryczna

Summary

The personalized pharmacotherapy is the basis of efficacy and safety of pharmacologic treatment. Its implementation depends on medications compliance. This process is simultaneously affected by several factors such as age, cognitive abilities and motivation of the patient or his caregiver, type of disease, treatment, socio-economic and others factors associated with the health care system. Continuation of the treatment in cancer patients depends also on the risk of chemotherapy side effects, increased in patients over 65 years old because of altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. (*Farm Współ* 2015; 8: 1-7)

Keywords: adherence, compliance, geriatric oncology

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, często w piśmiennictwie określane zamiennie jako *compliance* i *adherence*, oznacza stopień, w jakim zachowanie pacjenta, czyli przyjmowanie leków, wypełnianie wskazań żywieniowych lub zmiana stylu życia odpowiadają uzgodnionym zaleceniom medycznym. Według raportu Światowej Organizacji Zdrowia WHO (*World Health Organization*) wymienione pojęcia nie oznaczają jednak synonimów. Pierwsze z nich zakłada bierny udział pacjenta w procesie terapii, który polega tylko na respektowaniu zaleceń lub dostosowywaniu się do nakazów lekarza. W takiej relacji jest on obar-

czony odpowiedzialnością za efekt leczenia. Zwłaszcza w przypadku długoterminowego procesu skuteczność takiego postępowania nierzadko zawodzi. Drugie określenie odzwierciedla współpracę lekarza z pacjentem w zakresie tworzenia planów terapeutycznych, zgodnych z obowiązującymi zaleceniami, oraz ocenę ich realizacji przez zainteresowanego. Termin ten podkreśla aktywną rolę pacjenta w podejmowaniu decyzji związanych ze swoim stanem zdrowia. Zrozumienie sensu działań diagnostyczno-leczniczych, zaakceptowanie ich, sprzyja większemu prawdopodobieństwu ich przestrzegania. Niestety pacjenci onkologiczni często

zatrzymują się na początkowym etapie adaptacji do choroby nowotworowej, nie chcą pamiętać o diagnozie, nie zdają sobie sprawy z powagi sytuacji, nie podejmują współpracy z lekarzami, co prowadzi do poważnych problemów zdrowotnych, nasila objawy choroby podstawowej i schorzeń współistniejących oraz powoduje negatywne odległe konsekwencje. Szacuje się, że około 50% chorych przewlekłe nie przestrzega zaleceń terapeutycznych, 20-30% chorych na nowotwory złośliwe tak postępuje, a ponad 40% przerywa terapię w okresie krótszym niż jeden rok. Skala problemu jest poważna, jak również wiele jest czynników odpowiedzialnych za jego występowanie [1].

W leczeniu onkologicznym, dotychczas zdominowanym przez dożylną chemioterapię, pojawia się coraz więcej opcji terapeutycznych z wykorzystaniem preparatów do stosowania *per os*. Do niewątpliwych zalet terapii doustnych należy łatwość podawania, większa niezależność pacjenta, mniejsza potrzeba wizyt w szpitalu, oszczędność czasu oraz unikanie powikłań po wlewach dożylnych [2]. Towarzyszy im jednak komplikacja nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (*non-compliance, non-adherence*), która wymaga szczególnej uwagi wśród chorych na schorzenia nowotworowe należących do populacji geriatrycznej.

Starzenie się jest nieodwracalnym postępującym procesem biologicznym, psychicznym i socjalno-społecznym zachodzącym w rozwoju każdego człowieka. Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej w tym okresie życia jest znacznie większe w porównaniu do młodszych osób. Około 60% wszystkich nowotworów diagnozuje się w populacji po 65 roku życia, a śmiertelność z powodu raka w tej grupie wiekowej wynosi średnio 70% [3]. Niepomyślne rokowanie może być spowodowane brakiem lub zbyt małą liczbą badań przesiewowych w kierunku nowotworu, późną diagnozą, ale również rezygnacją z leczenia, stosowaniem suboptymalnych dawek leków cytotoksycznych [4]. Terapię przeciwnowotworową u osób w starszym wieku komplikują zmiany fizjologiczne, osłabienie funkcji poznawczych, choroby współistniejące i wielolekowość, a zniechęcenie pacjentów do kontynuacji leczenia wynika z braku przekonania co do potrzeby zażywania leku, niepożądanych działań terapii, jej kosztów oraz postawy opiekuna nieuważnej na problemy pacjenta i przestrzegania zaleceń [5].

Czynniki związane z pacjentem i chorobą

Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń związane z pacjentem geriatrycznym mogą mieć podłoże psy-

chologiczne, psychopatologiczne oraz fizjologiczne. Deficyt funkcji poznawczych, podobnie jak ryzyko zachorowania na raka, rośnie wraz z wiekiem. Dodatkowo obserwuje się zaburzenia pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych związanych z procesem nowotworowym i chemioterapią. W piśmiennictwie określane jako *chemobrain* lub *chemo-fog* mogą mieć charakter łagodny lub ciężki, czasowy lub stały, stabilny lub progresywny. Upośledzenie funkcji poznawczych uniemożliwia w pełni zrozumienie diagnozy, celowości leczenia oraz zapamiętanie zaleceń terapeutycznych. Chemioterapia u starszych pacjentów z istniejącymi już wcześniej zaburzeniami poznawczymi może nasilać stany depresyjne oraz otępienne i w rezultacie prowadzić do ograniczenia lub utraty samodzielności [6].

Rozpoznanie i leczenie depresji wpływa na poprawę jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową, lepsze przestrzeganie zaleceń medycznych, większą samodzielność chorego oraz skrócenie hospitalizacji. W onkologii geriatrycznej proces ten często opóźnia i komplikuje uznawanie depresji za typową reakcję na wiadomość o zachorowaniu lub za naturalną konsekwencję starzenia, a także niechęć do stosowania psychoanaleptyków, ograniczony dostęp do świadczeń opieki psychiatrycznej oraz brak wsparcia bliskich [7]. Ponadto depresja często ma związek z bólem nowotworowym, którego doświadcza w wymiarze codziennym ponad 80% starszych pacjentów w zaawansowanym stadium choroby [8].

Zaburzenia depresyjne i otępienne zaliczane są obok upośledzenia wzroku, słuchu, upadków, problemów nietrzymania moczu i stolca do tak zwanych wielkich problemów geriatrycznych. Częstość ich występowania u pacjentów onkologicznych jest większa niż u seniorów nieobciążonych chorobą nowotworową. U około 65% osób w starszym wieku występują co najmniej 2 schorzenia przewlekłe, a ich liczba rośnie wraz z upływem lat. Wstępne dane wskazują na powiązanie między późnym stadium diagnozowania raka piersi a występowaniem depresji i demencji, rakiem płuca a zaburzeniami wzroku, słuchu i przyjmowania pokarmu, rakiem prostaty a nietrzymaniem moczu, upadkami i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, rakiem szyjki macicy a upadkami i osteoporozą, rakiem jelita grubego, rakiem piersi a otyłością, anemią, depresją i osteoporozą. Stwierdzono, że zaburzenia geriatryczne, niepełnosprawność i choroby współistniejące częściej obserwowane są w przypadku nowotworu prostaty niż piersi [9,10,11].

Problemy natury medycznej, umiejętności społeczne i funkcjonalne osób starszych o istotnym znaczeniu w procesie *compliance* pozwala zidentyfikować kompleksowa ocena geriatryczna (KOG). Jej stosowanie wpływa na poprawę diagnostyki, prognozowania wyników leczenia i monitorowania przebiegu terapii, co prowadzi do zmniejszenia śmiertelności, liczby przyjmowanych leków, hospitalizacji i wizyt pielęgniarstkich oraz kosztów opieki medycznej [12]. Przeprowadzenie całościowej oceny geriatrycznej jest czasochłonne i nie stanowi rutynowej praktyki w onkologii. Poszukuje się zatem uproszczonych metod, które w formie ankiety samodzielnie wypełnianej przez pacjenta lub z pomocą opiekuna, pomogą oszacować ryzyko toksyczności leczenia przy zachowaniu skuteczności terapeutycznej [13].

Czynniki ekonomiczno-społeczne, etniczne i związane z systemem opieki medycznej

Około 32% starszych pacjentów nie wykupuje wszystkich zleconych leków z powodu ich zbyt dużych kosztów. W piśmiennictwie problem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych z przyczyn finansowych określany jest terminem *cost-related non-adherence* (CRN). Jego czynnikami ryzyka są niski dochód, brak ubezpieczenia zdrowotnego, wysokie koszty leków oraz współistniejące choroby, szczególnie depresja. Pacjenci, którym zwracana jest część kosztów za zakupione leki częściej kontynuują terapię i wykupują leki regularnie w porównaniu z chorymi zmuszonymi do samodzielnego pokrywania wartości recepty. Starsi pacjenci w większości nie informują lekarza o trudnościach z realizacją recepty, ponieważ z reguły nie są pytani o zdolność finansową lub są przekonani o braku możliwości uzyskania pomocy. Rozmowa z lekarzem o kosztach terapii i sposobach ich obniżenia, udział w bezpłatnych programach lekowych, korzystanie z tańszych zamienników mogą być jednym z rozwiązań problemu CRN w geriatry [14,15].

Postępowanie lekarza oraz zakres jego odpowiedzialności w procesie *compliance* nie zostały dotychczas w pełni ustalone. Badanie Tarn i wsp. wykazało, że lekarze nie zawsze omawiają z pacjentem wszystkie aspekty farmakoterapii, w tym dotyczące schematu dawkowania i działań niepożądanych. Z ich punktu widzenia ocena stopnia *adherence* należy do lekarza prowadzącego, ale odpowiedzialność za proces przestrzegania zaleceń ostatecznie ponosi tylko pacjent

[16]. Brak chęci do konfrontacji z dylematem nieprzestrzegania zaleceń odzwierciedla słabą znajomość wśród pracowników opieki medycznej podstawowych pytań służących do oceny stopnia *compliance* oraz stanowi barierę prawidłowej realizacji farmakoterapii. Przeszkodą jest również ograniczony czas wizyty u lekarza. Trwa ona średnio 15,9 minut, podczas których około 49 sekund zajmuje omówienie leczenia farmakologicznego [17].

Nieoceniona w tym przypadku jest rola farmaceuty. Wykazano istotny wpływ na poprawę *adherence* w terapii kapecytabiną (96,8% vs. 87,2%, $p = 0.029$) opieki farmaceutycznej w formie ustnej informacji, a następnie zindywidualizowanej, stosowanej w porozumieniu z lekarzem instrukcji pisemnej obejmującej między innymi charakterystykę leku, możliwe działania niepożądane, warunki przestrzegania zaleceń terapeutycznych i konsekwencje ich zaniechania, a także informacje o wszystkich pozostałych lekach, które zażywał pacjent [18]. Istotną przeszkodą w realizacji takiej formy edukacji chorego może być obciążenie pracą farmaceuty lub brak zainteresowania ze strony pacjenta. Donohue i wsp. stwierdzili, że osoby po 65 roku życia spośród źródeł informacji o działaniu leków preferują te pochodzące bezpośrednio od lekarza lub farmaceuty. W odniesieniu do efektywności leczenia zaufanie do farmaceuty miało 66,4% ankietowanych, do lekarza 79,7% [19]. Postęp w procesie *compliance* według Rivasi i wsp. wiąże się nieodłącznie z koniecznością odejścia farmaceutów od roli związanej tylko z dyspensowaniem, a podjęcie przez nich zadań dotyczących edukacji pacjenta w zakresie stosowanych leków [20].

Czynniki związane z terapią

Osoby w wieku 65 lat i starsze stanowią największą grupę konsumentów leków dostępnych na receptę, preparatów OTC i suplementów diety. Wraz z liczbą zażywanych preparatów wzrasta ryzyko *non-adherence* [21]. Mimo że wielolekowość dominuje w geriatry, chemioterapia jest zalecana rzadziej, zarówno w leczeniu uzupełniającym jak i paliatywnym w porównaniu do młodszych pacjentów. Osoby starsze przeważnie są wykluczane z badań klinicznych, co skutkuje znikomą liczbą opartych na dowodach wytycznych terapeutycznych w onkologii geriatrycznej. Ponadto, postępująca z wiekiem zmniejszona rezerwa czynnościowa wątroby i nerek, choroby współistniejące, zwiększone prawdopodobieństwo interakcji lekowych i toksyczności che-

mioteraapii powodują, że zastosowanie standardowych dawek i schematów leczenia u starszych pacjentów jest często niemożliwe [22].

Osoby starsze wydają się być bardziej narażone na wystąpienie ostrej lub przewlekłej mielosupresji, zapalenia błon śluzowych, kardiomiopatii, neuropatii obwodowej i ośrodkowej, a po zastosowaniu radio-i/lub chemioterapii również na ryzyko infekcji, neutropenii, odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej, niedożywienia, a także delirium [23]. Bayraktar-Ekincioglu i wsp. wykazali, że na jednego pacjenta onkologicznego przypadały średnio 4,4 różne działania niepożądane, przy czym u mężczyzn 5, a u kobiet 4. Stwierdzono istotną dodatnią korelację między liczbą działań niepożądanych a starszym wiekiem chorego i brak takiej zależności w odniesieniu do liczby interakcji lekowych [24].

W badaniu Schwentner i wsp. odstępstwa w przestrzeganiu opartych na dowodach naukowych wytycznych w leczeniu najgorzej rokującego nowotworu piersi, czyli potrójnie negatywnego raka piersi (*triple-negative breast cancer, TNBC*) dotyczyły wszystkich badanych grup wiekowych, ale w większym stopniu kobiet po 65 roku życia. Całkowity czas przeżycia i czas przeżycia bez progresji choroby nie różnił się istotnie w grupach 65+ i < 50 r.ż., ale był gorszy w porównaniu do grupy wiekowej 50-64 lata. Poprawę wyników leczenia zaobserwowano przy ścisłym (100%) przestrzeganiu wytycznych niezależnie od wieku chorych, mimo że grupę 65+ charakteryzowała istotnie większa liczba chorób współistniejących, przebytych zawałów serca czy udarów mózgu [25].

W przypadku terapii kapecytabiną nie stwierdzono wpływu wieku, toksyczności 3 i 4 stopnia, stadium zaawansowania choroby nowotworowej, stanu receptorów hormonalnych oraz stopnia przeżycia bez nawrotu choroby na poziom *medication adherence* u pacjentek w wieku od 65 do 89 lat [26]. Możliwe, że przyczyną był krótki okres obserwacji terapii, który obejmował 6 cykli 21-dniowych.

Nieprzestrzeganie zaleceń lub przerwanie 5-letniego leczenia uzupełniającego z zastosowaniem tamoksifenu lub inhibitorów aromatazy wpływało niekorzystnie na czas przeżycia pacjentek z hormonozależnym nowotworem piersi [27]. W badaniu Volvat i wsp. do rezygnacji z przyjmowania tamoksifenu predysponował wiek powyżej 70 lat, uderzenia gorąca i problemy psychologiczne, a zaniechanie stosowania inhibitorów aromatazy miało związek z występowaniem bólów stawowych [28].

W innym badaniu porównano grupy 70-letnich i starszych chorych oraz młodszych pacjentów i stwierdzono w pierwszej większy, choć nieistotny statystycznie, poziom *adherence*. Słabsze rezultaty przestrzegania zaleceń leczenia obserwowano częściej u pacjentek z ciężką postacią choroby leczonych inhibitorami aromatazy, u których stosowano chemioterapię pooperacyjną, kobiet z rozwarstwieniem węzłów pachowych, dodatnim wynikiem obecności markera Her-2/neu. Wśród przyczyn *non-adherence* oprócz niepożądanych działań terapii wymieniano zapomnienie o konieczności przyjęcia leku, brak wiary w skuteczność leczenia, problemy finansowe oraz występowanie przerzutów oraz innych schorzeń. Korzystny wpływ na realizację zaleceń wywierała świadomość diagnozy, strach przed nawrotem choroby, pozostawanie pod regularnym nadzorem lekarza i/lub pielęgniarki, stosowanie urządzeń wspomagających prawidłowe stosowanie leku, przyjmowanie innych leków, historia choroby nowotworowej w kręgu rodziny lub znajomych, praca związana z medycyną, wpływ krewnych i przyjaciół, udział w projekcie badawczym oraz obecność małych dzieci w otoczeniu [29].

Przyczyną rezygnacji z chemioterapii mogą być jej powikłania. Dostępność leków przeciwwymiotnych oraz hematopoetycznych czynników wzrostu w leczeniu neutropenii oraz stosownie schematów leczenia złożonych z cytostatyków o udowodnionej zmniejszonej toksyczności powoduje, że chemioterapia standardowa staje się częściej proponowaną strategią leczenia starszych pacjentów [22].

Pomocnym narzędziem do oceny potencjalnej toksyczności leków przepisywanych osobom starszym są kryteria Beers'a, kryteria STOPP (*Screening Tool of Older Persons*) [30] oraz lista PRISCUS [31]. Do oceny optymalizacji leczenia farmakologicznego służą natomiast kryteria IPET (*Improved Prescribing in the Elderly Tool*) oraz model MAI (*Medication Appropriateness Index*) [30].

Strategie mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń w onkologii geriatrycznej

Rozwój zintegrowanych strategii postępowania terapeutycznego u starszych pacjentów z chorobą nowotworową stał się w ciągu ostatnich lat priorytetem międzynarodowych towarzystw onkologicznych i geriatrycznych. Skupiają się one na konkretnych potrzebach osób starszych związanych nie tylko

z wiekiem, ale także z indywidualnym procesem starzenia. W 2010 roku międzydyscyplinarna grupa robocza Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej (*International Society of Geriatric Oncology, SIOG*) oraz Europejskiego Towarzystwa Specjalistów Raka Piersi (*European Society of Breast Cancer Specialists, ESOMA*) uzupełniła wytyczne leczenia nowotworu piersi zaleceniami postępowania uwzględniającymi między innymi starszy wiek, współistniejące przyczyny umieralności, skłonność do przestrzegania zaleceń, preferencje chorych oraz ewentualne przeszkody w leczeniu. W 2014 roku SIOG rozpoczęło opracowywanie rekomendacji chemioterapii doustnej dla osób starszych [32]. Mimo istnienia dowodów, że holistyczne i kompleksowe podejście do starszego pacjenta wpływa na poprawę jakości i bezpieczeństwa świadczonej opieki medycznej, brakuje systemowych rozwiązań w onko-geriatrii. Jedną z proponowanych koncepcji jest IOGA (*Integrated Oncogeriatric Approach*) obejmująca ocenę geriatryczną, jak i wielochorobowość oraz rezultaty leczenia [33].

W opinii starszych pacjentów poprawę przestrzegania zaleceń i komfortu terapii można uzyskać wykorzystując system pakowania indywidualnych dziennych dawek z opisem pory i sposobu przyjmowania leków. Sposób ten pozwala wyeliminować błędy farmakoterapii polegające na pominięciu dawki, czy niewłaściwym stosowaniu leków, a także umożliwia weryfikację przez domowników lub opiekunów stopnia *adherence*. W Japonii dostępny jest on na życzenie pacjenta lub zlecenie lekarza w aptekach zobligowanych również do prowadzenia karty każdego chorego z informacją na temat stosowanych leków, działań niepożądanych oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych [34].

W 2011 roku Międzynarodowy Panel Farmaceutyczny opracował rekomendacje dla pacjentów i ich opiekunów dotyczące prawidłowego postępowania w trakcie doustnej chemioterapii podawanej w domu [2]. Ich znajomość może istotnie poprawić nie tylko profil bezpieczeństwa, ale także przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w onkologii geriatrycznej.

Stan zdrowia w populacji osób starszych często zależy od zmiany stylu życia. Przestrzeganie wytycznych dotyczących należynej masy ciała, diety oraz w największym stopniu aktywności fizycznej sprzyja istotnemu postępowi dotyczącemu jakości życia

w populacji pacjentek w wieku 55-69 lat z historią nowotworową [35]. Powyższe obserwacje skłaniają zatem do poszukiwania metod poprawy *adherence* w zakresie utrzymania lub zainicjowania zdrowego stylu życia w populacji osób starszych.

Podsumowanie

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów onko-geriatrycznych stanowi kluczowy czynnik warunkujący powodzenie leczenia. Wymaga zaangażowania wszystkich członków zespołu terapeutycznego, zwłaszcza lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów, ale również pacjentów i ich opiekunów. Strategię uzyskiwania progresu w zakresie *adherence* określa w skrócie akronim AIDES, gdzie A (*Assessment*) oznacza ocenę wszystkich zleconych leków, I (*Individualization*) – indywidualizację schematu dawkowania leków, D (*Documentation*) – wprowadzenie pisemnej komunikacji między pracownikami opieki medycznej a pacjentem lub jego opiekunem, E (*Education*) – zapewnienie ciągłej edukacji dostosowanej do wieku i potrzeb pacjenta, S (*Supervision*) – sprawowanie stałego nadzoru nad reżimem terapeutycznym [36]. Warunkiem realizacji powyższych założeń jest wypracowanie zaufania w relacji terapeutycznej. Pacjenci lub ich opiekunowie muszą mieć możliwość opowiedzenia doświadczeń i wątpliwości związanych z chorobą i leczeniem. Wiedza na temat przekonań, postaw, norm subiektywnych, kontekstu kulturowego, wsparcia społecznego, możliwości finansowych pacjenta oraz rozpoznanie jego emocjonalnych problemów zdrowotnych są nieodzowne przy wyborze najlepszej opcji terapeutycznej w celu maksymalizacji przestrzegania zaleceń, osiągnięcia korzyści zdrowotnych oraz zadowolenia z jakości świadczonej opieki medycznej [37].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

Monika Krzysik

4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu
ul. Rudolfa Wegiła 5; 50-981 Wrocław

☎ (+48 71) 784 06 01

✉ monikakrzysik.ap@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Kubica A, Grzešek G, Sinkiewicz W i wsp. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiol* 2010;5(2):54-57.
2. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, Patel RA, Schwartz R, Tamés MJ, Terkola R, Vadnais B, Wright D, Meier K. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: recommendations from an International Pharmacy Panel. *J Oncol Pract* 2011;7(1):7-12.
3. Hurria A, Lichtman SM. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer* 2008;98:517-522.
4. Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer: The role of bias and under-treatment. *J Support Oncol* 2003;1(suppl 2):11-7.
5. Łacko A. Specyfika leczenia chorych na nowotwory w podeszłym wieku. *Med Wieku Podeszł* 2012;1:7-11.
6. Mandilaras V, Wan-Chow-Wah D, Monette J i wsp. The impact of cancer therapy on cognition in the elderly. *Front Pharmacol* 2013;4:48. doi: 10.3389/fphar.2013.00048
7. Fann JR, Fan MY, Unützer J. Improving primary care for older adults with cancer and depression. *J Gen Intern Med* 2009;24(Suppl 2):417-24.
8. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000;8(3):175-9.
9. Mohile SG, Fan L, Reeve E i wsp. Association of cancer with geriatric syndromes in older medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2011;29:1458-64.
10. Berger NA, Savvides P, Koroukian SM. Cancer in the elderly. *Trans Am Climatol Clin Assoc* 2006;117:147-56.
11. Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. *J Clin Oncol* 2006;24:2304-10.
12. Krzemieniecki K. Całociągowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii - systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Gerontol Pol* 2009;17:1-6.
13. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB i wsp. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1290-6.
14. Zivin K, Ratliff S, Heisler MM i wsp. Factors influencing cost-related nonadherence to medication in older adults: a conceptually based approach. *Value Health* 2010;13(4):338-45.
15. Nekhlyudov L, Madden J, Graves AJ i wsp. Cost-related medication nonadherence and cost-saving strategies used by elderly Medicare cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2011;5(4):395-404.
16. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA i wsp. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1855-62.
17. Tarn DM, Paterniti DA, Kravitz RL i wsp. How much time does it take to prescribe a new medication? *Patient Educ Couns* 2008;72(2):311-19.
18. Simons S, Ringsdorf S, Braun M i wsp. Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care. *Support Care Cancer* 2011;19:1009-18.
19. Donohue JM, Huskamp HA, Wilson IB i wsp. Who do older adults trust to provide information about prescription drugs? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009;7(2):105-16.
20. Rivasi M, Apollonio R, Cancian L i wsp. Adherence to adjuvant hormonal treatment for breast cancer in patients opting for local hospital direct drug distribution in Italy. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:232-5.
21. Maggioro RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *The Oncologist* 2010;15:507-22.
22. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 2003;1(suppl 2):18-24.
23. Morón AH. Cancer in the elderly. *Clin Transl Oncol* 2007;9:611-613.
24. Bayraktar-Ekincioglu A, Demirkan K, Keskin B i wsp. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study. *Eur J Hosp Pharm* doi:10.1136/ejhp-2014-000449
25. Schwentner L, Wöckel A, König J i wsp. Adherence to treatment guidelines and survival in triple-negative breast cancer: a retrospective multi-center cohort study with 9156 patients. *BMC Cancer* 2013;13:487-97.
26. Partridge AH, Archer L, Kornblith AB i wsp. Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: Adherence Companion Study 60104. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2418-22.
27. VanderWaldea A, Hurria A. Early breast cancer in the older woman. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(1). doi:10.1016/j.cger.2011.10.002.
28. Volovat C, Lupascu C, Volovat SR i wsp. Non-adherence to adjuvant hormonal treatment in early breast cancer. *Jurnalul de Chirurgie* 2010;6:275-80.
29. Simon R, Latreille J, Matte C i wsp. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. *Can J Surg* 2014;57(1):26-32.
30. Page RL, Linnebur SA, Bryant LL i wsp. Inappropriate prescribing in the hospitalized elderly patient: Defining the problem, evaluation tools, and possible solutions. *Clin Interv Aging* 2010;5:75-87.

31. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(31-32):543-51.
32. <http://www.siog.org/>
33. Tremblay D, Charlebois K, Terret C i wsp. Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis. *BMJ Open* 2012;2(6):e001483
34. Nakai K, Yamamoto N, Kamei M i wsp. The effect of one-dose package on medication adherence for the elderly care in Japan. *Pharmacy Practice* 2009;7(1):59-62.
35. Inoue-Choi M, Lazovich DA, Prizment AE i wsp. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Recommendations for Cancer Prevention is associated with better health-related quality of life among elderly female cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:1758-66.
36. Bergman-Evans B. IDES to Improving Medication Adherence in Older Adults. *Geriatr Nurs* 2006;27:174-82.
37. Martin LR, Williams SL, Haskard KB i wsp. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* 2005;1(3):189-99.