

Specyfika leczenia systemowego pacjentów onkologicznych w wieku podeszłym

Systemic therapy for cancer in elderly patients

Sławomir Wileński

Apteka Szpitalna Centrum Onkologii w Bydgoszczy

Streszczenie

Zachorowalność na nowotwory rośnie wraz z wiekiem, a pacjenci w wieku podeszłym są liczną grupą chorych na nowotwory. Szereg zmian prowadzących do stopniowego ograniczania rezerw czynnościowych narządów i układów stanowią o specyfice tej populacji chorych, u których wdrożenie leczenia przeciwnowotworowego powinno być poprzedzone staranną oceną skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do celów prowadzonego leczenia. W artykule przedstawiono zarys kilku ważnych aspektów leczenia systemowego chorych w wieku podeszłym, w tym problem roli całościowej oceny geriatrycznej, jej znaczenia dla bezpieczeństwa farmakoterapii, nadwykrywalności nowotworów, terapii stosowanych w leczeniu nowotworów u osób starszych w zależności od założonych celów leczenia. Celem artykułu jest przedstawienie ograniczeń i możliwości leczenia systemowego u pacjentów onkologicznych w wieku podeszłym w odniesieniu do wytycznych leczenia nowotworów na tle specyfiki farmakoterapii geriatrycznej. (*Farm Współ 2021; 14: 31-40*) doi: 10.53139/FW.20211403

Słowa kluczowe: leczenie systemowe, onkologia geriatryczna, bezpieczeństwo farmakoterapii, terapia metronomiczna, kryteria Beersa

Summary

Cancer incidence increases with age, and elderly patients constitute a large group of cancer patients. This patient population is characterized by a number of changes leading to a gradual reduction in the functional reserves of organs and systems. Therefore, in relation to the goals of the treatment, the implementation of anti-neoplastic treatment should be preceded by a careful evaluation of the effectiveness and safety. The article presents an overview of several important aspects of systemic treatment of elderly patients, including the problem of comprehensive geriatric assessment, its importance for the safety of pharmacotherapy, cancer overdiagnosis, and therapies used in the treatment of cancer in the elderly, depending on the treatment goals. The aim of the article is to present the limitations and possibilities of systemic treatment in elderly oncology patients in relation to the cancer treatment guidelines in the context of the specificity of geriatric pharmacotherapy. (*Farm Współ 2021; 14: 31-40*) doi: 10.53139/FW.20211403

Keywords: systemic therapy, geriatric oncology, pharmacovigilance, metronomic therapy, Beers criteria

Choroba nowotworowa u pacjenta w wieku podeszłym

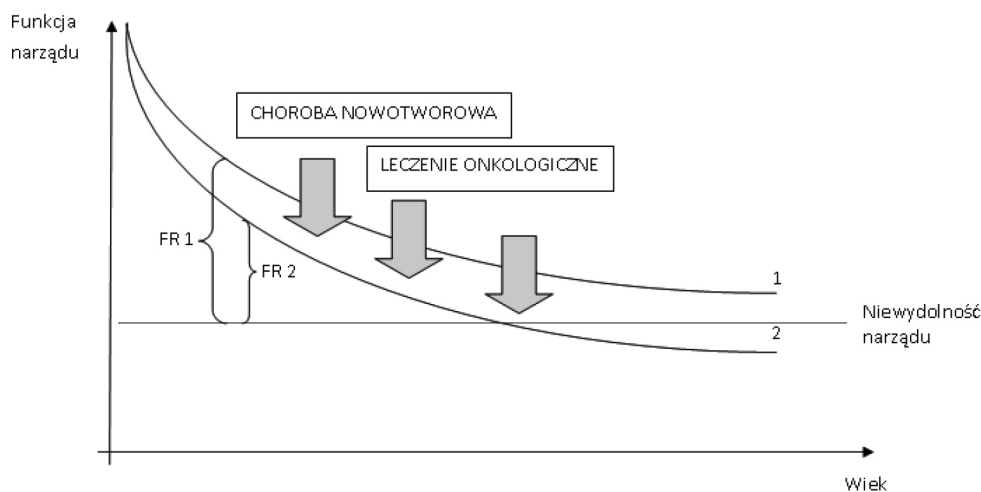
Zachorowalność na nowotwory złośliwe rośnie wraz z wiekiem [1]. Zależność ta potwierdzona została szeregiem badań i stawia nowe wyzwania w dobie następujących zmian demograficznych związanych ze wzrostem oczekiwanej długości życia [2]. Nałożenie tych dwóch aspektów wskazuje na to, iż leczenie przeciwnowotworowe w populacji osób starszych staje się poważnym wyzwaniem współczesnej medycyny. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe

(ok. 60% zachorowań u kobiet i ok. 70% zachorowań u mężczyzn) występuje po 60. roku życia, a ryzyko zachorowania na nowotwór jest największe w ósmej dekadzie życia [3].

Pojęcie starości nie zostało do tej pory jednoznacznie zdefiniowane ze względu na brak ewidentnych biologicznych wykładników tego procesu oraz fakt, iż subiektywne objawy starzenia pojawiają się w różnym wieku i z różnym nasileniem. Ten płynny proces charakteryzuje silna zmienność międzypersonalna, co powoduje, iż wiek metrykalny nie zawsze odpowiada

biologicznemu. Klasyfikacje pojęć: wiek podeszły, osoba starsza bywają różne. Światowa Organizacja Zdrowia za początek starości uznaje 60. rok życia [2], niemniej szereg innych klasyfikacji, w tym podziały statystyczne, demograficzne, jak również źródła medyczne ustanawiają granicę wieku 65 lat jako początek starości. Te same źródła jednak wyraźnie podkreślają, iż granica ta ma wymiar jedynie statystyczny. Sam proces starzenia rozpoczyna się w obrębie wszystkich tkanek i narządów już po 30. roku życia i postępuje bardzo powoli w kierunku stopniowego ograniczania rezerw czynnościowych (FR, ang. *functional reserve*), w konsekwencji prowadząc do niewydolności narządu lub narządów [4]. Pacjenci onkologiczni w wieku podeszłym obarczeni są dodatkowymi czynnikami ograniczającymi FR. Pierwszym jest istnienie choroby nowotworowej, która wpływając na funkcje poszczególnych narządów ogranicza ich funkcjonalność. Drugim czynnikiem jest prowadzone leczenie, które manifestując działania niepożądane dodatkowo nasilać może presję na FR organizmu (rycyna 1).

W związku z powyższym wybór strategii leczenia osoby starszej z chorobą nowotworową musi wynikać z poziomu FR. Istnieje wiele skal podejmujących próbę oceny u pacjentów geriatrycznych stanu funkcjonalnego i jakości życia, dziennej aktywności (np. skala Charlsona, skala Lawtona), priorytetów leczniczych, potrzeb i możliwości rehabilitacji, opieki i warunków zamieszkania. Wszystkie te elementy zawiera Całościowa Ocena Geriatryczna (COG). Wykorzystanie COG w odniesieniu do pacjenta onkologicznego stanowi cenny element, który umożliwia wybór strategii leczenia przeciwnowotworowego [7,8]. W związku z tym, iż wciąż nie są do końca poznane rzeczywiste korzyści kliniczne leczenia w grupie chorych w zaawansowanym wieku, jak również nieprzewidywalny jest stopień nasilenia działań niepożądanych wybranej terapii, wstępna ocena pacjenta starszego pod kątem jego wieku funkcjonalnego nabiera szczególnego znaczenia. COG, dzięki swojej kompleksowości i interdyscyplinarności, wykrywa problemy i zaburzenia kliniczne, funkcjonalne, psychiczne, przez co pozwala na wyodrębnienie trzech grup chorych:



Rycina 1. Ograniczanie rezerw czynnościowych spowodowane chorobą nowotworową i leczeniem onkologicznym. 1 – ograniczanie funkcji narządu w naturalnym procesie starzenia, 2 – ograniczanie funkcji narządu pod presją choroby nowotworowej i leczenia onkologicznego, FR1 – rezerwa czynnościowa narządu w naturalnym procesie starzenia, FR2 – rezerwa czynnościowa narządu pod presją choroby nowotworowej i leczenia onkologicznego [5,6]

Figure 1. Limitation of functional reserves caused by neoplastic disease and oncological treatment. 1 – limitation of organ functions in the natural aging process, 2 – limitation of organ functions under the pressure of neoplastic disease and oncological treatment, FR1 – the organ's functional reserve in the natural aging process, FR2 – the organ's functional reserve under the pressure of neoplastic disease and oncological treatment [5,6]

- pacjenci, którzy pomimo swojego wieku mogą otrzymać pełne leczenie onkologiczne bez zwiększonego ryzyka powikłań,
- pacjenci kwalifikujący się jedynie do postępowania objawowego,
- pacjenci, którzy odniosą korzyść z prowadzonego leczenia onkologicznego, ale musi ono być zindywidualizowane (redukcja dawek, mniej toksyczne schematy lekowe itp.) [6].

Wadą COG jest jej czasochłonność i konieczność dodatkowego zaangażowania personelu klinicznego. W związku z tym postuluje się [6,9] przeprowadzanie COG u wybranej grupy chorych, u których rozpoznano tak zwany zespół kruchości (zespół wyczerpania

rezerw, ang. *frailty syndrom*), który uwzględnia następujące kryteria oceny [10]:

- niezamierzone zmniejszenie masy ciała,
- pomiar siły chwytności ręki,
- aktywność fizyczna,
- czas pokonywania wyznaczonej odległości,
- zdolność do wysiłku.

W odniesieniu do leczenia systemowego wykorzystywany bywa również algorytm kwalifikacyjny do leczenia starszych chorych poddanych wstępnie ocenie według skali VES-13. Skala ta stanowi skróconą wersję COG, obejmuje wiek oraz 12 elementów sprawności funkcjonalnej (w tym samoocena stanu zdrowia, samodzielność, zdolność do wykonywania czynności fizycznych i funkcjonalnych). Celem skali

Tabela I. Elementy ułatwiające decyzje o wyborze leczenia systemowego w grupie chorych powyżej 65. roku życia [14]

Table I. Elements that facilitate the decisions about the choice of systemic therapy in patient over 65 years of age [14]

Element decyzyjny	Czynniki różnicujące
Cel chemioterapii	Leczenie radykalne, leczenie paliatywne, leczenie objawowe.
Właściwości farmakologiczne leku	Właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, profil działań niepożądanych, dane z badań klinicznych w populacji osób starszych.
Indywidualizacja terapii	Wiek zwykle nie stanowi przeciwwskazania do stosowanej farmakoterapii, jednakże zwiększone prawdopodobieństwo niewydolności narządów eliminujących w tej grupie chorych wymusza np. redukcje dawek stosowanych leków.
Rozważenie terapii obciążonej mniejszą toksycznością	Hormonoterapia, leczenie ukierunkowane molekularnie (inhibitory kinaz, przeciwciała monoklonalne) wyróżniają się lepszym profilem działań niepożądanych w porównaniu do klasycznej chemioterapii.
COG	Wykazanie tego, czy dany pacjent kwalifikowany będzie do leczenia radykalnego, do leczenia objawowego, czy też do leczenia zindywidualizowanego.
Leczenie wspomagające	U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem neutropenii, anemii, należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego, np. filgrastym, erytropoetyna.
Czynność nerek	Metody obliczania GFR (współczynnika przesączania kłębuszkowego) za pomocą wzorów Cocrofta-Gaulta jak również MDRD (ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>) nie zawsze są tak dokładne jak w populacji osób młodszych. W skrajnych przypadkach otyłości i kacheksji oraz przy bardzo wysokich i niskich wartościach kreatyniny pomiar GFR obciążony jest dużym ryzykiem błędów. W ramach każdej klasy leków w pierwszej kolejności należy wybierać te, które mogą być mniej toksyczne dla nerek, lub dla których istnieją odpowiednie metody zapobiegania nefrotoksyczności. Należy unikać lub ograniczać jednoczesnego podawania innych nefrotoksycznych leków.
Nawodnienie	Słabe nawodnienie, będące typowym problemem w geriatрії, może prowadzić do zmniejszonego klirensu i zwiększonej toksyczności, szczególnie w przypadku leków wydalanych przez nerki.
Interakcje międzylekowe	Wielolekowość, charakterystyczna dla osób starszych, zwiększa ryzyko interakcji, które skutkować mogą ograniczeniem skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii.
Poziom współpracy chorego	Leczenie w warunkach domowych doustnymi lekami przeciwnowotworowymi może mieć miejsce wtedy, kiedy poziom współpracy pacjenta gwarantuje bezpieczeństwo terapii. U starszych pacjentów ryzyko błędów na poziomie komunikacji stanowi istotny problem lekowy.

VES-13, podobnie jak COG, jest klasyfikacja chorego do jednej z trzech grup chorych: pierwsza: chorzy, u których należy wdrożyć pełne leczenie, druga: chorzy, u których należy wdrożyć leczenie objawowe, trzecia: chorzy, u których należy wdrożyć leczenie zindywidualizowane [11].

Ocena jakości przyjmowanych leków stanowi istotny element COG. Celem tej części COG jest wykrycie potencjalnych interakcji lekowych, wskazanie leków, które są przeciwwskazane w tej grupie wiekowej, ograniczenie zażywanych leków, bądź zamiana na alternatywne leki, których profil bezpieczeństwa jest u tych pacjentów bardziej korzystny [12]. Ten element COG nabiera jeszcze głębszego znaczenia w sytuacji, kiedy pacjent ma w perspektywie leczenie systemowe, które znacząco rozszerza listę przyjmowanych leków i zwiększa ryzyko zaistnienia problemów lekowych, w tym interakcji. Właściwe przygotowanie pacjenta rozpoczynającego leczenie przeciwnowotworowe poprzez optymalizację farmakoterapii może w późniejszym etapie ułatwić, bądź nawet umożliwić wprowadzenie leczenia.

Według Wildiers [14] istnieje 10 elementów ułatwiających decyzję o wyborze chemioterapii u starszych pacjentów. Elementy te przedstawiono w tabeli I.

W związku ze specyfiką leczenia onkologicznego osób starszych coraz powszechniej uznaje się, że onkologia geriatryczna to podspecjalność onkologii klinicznej. Nauka ta opiera się na czterech zasadach:

- zachowanie autonomii chorego,
- odnoszenie ewidentnej korzyści klinicznej w trakcie leczenia,
- nieszkodzenie choremu,
- sprawiedliwość w podejmowaniu decyzji [6].

Nadwykrywalność nowotworów

Ważnym aspektem, którego znaczenie nadal pozostaje nie do końca oszacowane, jest nadwykrywalność nowotworów (ang. *overdiagnosis in cancer*). Waga tego zjawiska jest szczególnie istotna w populacji geriatrycznej i wynika między innymi z dostępności badań przesiewowych. Rola i znaczenie badań przesiewowych dla zdrowia publicznego w profilaktyce nowotworów jest nie do przecenienia, jednak w odniesieniu zwłaszcza do populacji geriatrycznej bardzo ważnym pozostaje aspekt podejmowania odpowiednich decyzji wynikających z uzyskanych wyników. Problem ten dotyczy w dużej mierze raka gruczołu krokowego, ale również raka tarczycy, raka piersi, raka płuca [13,15-19].

W przypadku raka gruczołu krokowego pomiar stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA, ang. *Prostate Specific Antigen*) w surowicy pozwala na zwiększenie wykrywalności nowotworu, w tym raków bezobjawowych. PSA charakteryzuje się jednak niską swoistością. Gdy mężczyzna jest poddany biopsji z powodu podwyższonego stężenia PSA, ryzyko wykrycia raka nieistotnego klinicznie wynosi około 10% [20]. Wraz z rozpowszechnieniem oznaczania stężenia PSA u mężczyzn bez objawów choroby zwiększył się odsetek wykrywania raków mogących nie mieć znaczenia klinicznego (nowotworów, które niewykryte nie wpłynęłyby na skrócenie życia). W celu uniknięcia wdrażania potencjalnie niepotrzebnego i wiążącego się z powikłaniami leczenia, u takich chorych można zastosować aktywną obserwację, a rozpoczęcie ewentualnej terapii radykalnej odroczyć. Postępowanie takie dotyczy zwłaszcza starszych mężczyzn, z chorobami współistniejącymi, dla których prawdopodobieństwo powikłań leczenia onkologicznego jest duże. Czynnikiem decyzyjnym jest w tym przypadku przewidywany czas przeżycia [21].

Specyfika farmakoterapii osób w wieku podeszłym

Każda z metod leczenia skojarzonego nowotworów związana jest z mniej lub bardziej nasilonym wykorzystaniem leków. Leczenie przeciwwzakrzepowe, antybiotykoterapia, analgetyki, glikokortykosteroidy, anestetyki, leki przeciwnowotworowe i wspomagające, leki przeciwwymiotne to przykłady grup leków, które wykorzystywane są na różnych etapach leczenia przeciwnowotworowego. Skojarzenie tych leków z lekami stosowanymi na choroby współistniejące, jak również skojarzenie z odrębnościami farmakokinetyki (tabela II) i farmakodynamiki u osób starszych stanowi o tym, że pacjenci geriatryczni obciążeni są znacząco wyższym ryzykiem wystąpienia powikłań polekowych w porównaniu do osób młodszych.

Bardzo istotnym aspektem charakteryzującym farmakoterapię geriatryczną, w tym, w szczególności leczenie systemowe pacjentów w wieku podeszłym, jest problem ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych w tej populacji chorych. Starsi stanowią największy odsetek konsumentów wszystkich leków, niemniej osoby te są często już na poziomie kryteriów włączenia i wyłączenia wykluczani z udziału w badaniach klinicznych. Biorąc pod uwagę opisane wyżej odmienności farmakoterapii osób starszych, problem

Tabela II. Zmiany właściwości farmakokinetycznych leków u osób starszych [14,22,23]

Table II. Changes in pharmacokinetic properties of drugs in the elderly [14,22,23]

Etap farmakokinetyczny	Zmiana charakterystyczna w populacji osób starszych	Wpływ na działanie leków	Przykłady
Wchłanianie	Alkaliczacja soku żołądkowego	Zwykle zmniejszenie absorpcji leków z podania doustnego, tym samym zmniejszenie biodostępności.	Zmniejszenie biodostępności leków doustnych stosowanych w terapii systemowej, np.: pazopanib, erlotynib, lapatynib, imatynib, sorafenib.
	Zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego		
	Zwolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego		
	Zmniejszenie powierzchni wchłaniania		
	Zmniejszenie krążenia trzewnego		
	Zwiększenie suchości w jamie ustnej		
	Zaparcia, zwolniony pasaż jelitowy		
Dystrybucja	Zmniejszenie ogólnej masy tkanek	Zwiększenie objętości dystrybucji leków lipofilnych (osłabienie ich początkowego działania, wydłużenie działania, efekt kumulacyjny). Zmniejszenie objętości dystrybucji leków hydrofilnych (nasilenie działania). Zmniejszenie stopnia wiązania z białkami surowicy krwi leków o odczynie kwaśnym, zwłaszcza leków wiążących się z białkami w znacznym stopniu. Zwiększenie stopnia wiązania leków o odczynie zasadowym z kwaśną alfa-1-glikoproteiną.	Wzrost stężenia w surowicy i wzrost toksyczności niektórych chemioterapeutyków (np. cisplatyna, paklitaksel, docetaksel, etopozyd, irynotekan)
	Zmniejszenie masy tkanki mięśniowej		
	Rozrost tkanki tłuszczowej		
	Zmniejszenie beztłuszczowej masy ciała		
	Zmniejszenie objętości wody całkowitej		
	Zmniejszenie pojemności wyrzutowej serca		
	Zmniejszenie przepływu krwi przez tkanki i narządy mięszkowe		
	Zmniejszenie stężenia albumin		
	Zwiększenie stężenia kwaśnej alfa-1-glikoproteiny		
Metabolizm	Zmniejszenie przepływu wątrobowego	Przedłużanie biologicznego okresu półtrwania leków metabolizowanych w wątrobie głównie poprzez utlenianie (I faza).	Zwiększenie stężenia w surowicy, nasilenie toksyczności leków metabolizowanych przez wątrobę (I faza) takich jak: dokсорubicyna, paklitaksel, cyklofosfamid.
	Zmniejszenie masy wątroby		
	Zmniejszenie aktywności enzymów wątrobowych odpowiedzialnych zwłaszcza za procesy utleniania		
Wydalenie	Zmniejszenie masy nerek	Zmniejszenie klirensu nerkowego leków wydalanych głównie przez nerki, ryzyko nasilenia toksyczności.	Konieczność dostosowania dawki do wydolności nerek, np. cisplatyna, karboplatyna, etopozyd, metotreksat, topotekan.
	Zmniejszenie perfuzji nerek		
	Zmniejszenie filtracji kłębuszkowej		
	Zmniejszenie wydalania kanalikowego		
	Zmniejszenie wchłaniania zwrotnego		

Tabela III. Wybrane leki wymienione w kryteriach Beersa stosowane na różnych etapach terapii onkologicznej [12]
Table III. Selected drugs listed in Beers criteria used at different stages of oncological therapy [12]

Lek	Uzasadnienie	Rekomendacje
Klemastyna Hydroksyzyna Prometazyna	Leki o właściwościach silnie antycholinergicznym. Zwiększone ryzyko splątania, suchości jamy ustnej, zaparć.	Unikać
Atropina	Lek o właściwościach silnie antycholinergicznym. Niepewna skuteczność.	Unikać
Amitryptylina Doksepina > 6 mg dziennie Paroksetyna	Leki o właściwościach silnie antycholinergicznym. Działanie nasenne. Mogą powodować hipotonię ortostatyczną.	Unikać
Alprazolam Estazolam Oksazepam Temazepam Klonazepam Diazepam	Zwiększenie wrażliwości na benzodiazepiny, opóźniony metabolizm długodziałających benzodiazepin. Zwiększenie ryzyka: zaburzeń poznawczych, delirium, upadków, złamań.	Unikać
Megestrol	Minimalny wpływ na masę ciała. Zwiększenie ryzyka zakrzepicy.	Unikać
Metoklopramid	Może powodować działania pozapiramidowe.	Unikać, ograniczać czas trwania leczenia.
Inhibitory pompy protonowej	Zwiększenie ryzyka: biegunki o etiologii <i>Clostridioides difficile</i> , osteoporozy, złamań kości.	Unikać leczenia powyżej 8 tygodni, z wyjątkiem pacjentów wysokiego ryzyka (np. leczonych długotrwale niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi).
Kwas acetylosalicylowy >325 mg dziennie Diklofenak Ibuprofen Ketoprofen Meloksykam Naproksen Piroksydam	Zwiększenie ryzyka krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka u osób z grup ryzyka, w tym osób powyżej 75 roku życia, osób leczonych równoległe glikokortykosteroidami, lekami przeciwplatekowymi, lekami przeciwzakrzepowymi.	Unikać długotrwałego leczenia.

niedoszacowania wiedzy na poziomie wyników badań klinicznych, dotyczącej zwłaszcza nowych leków używanych w terapii systemowej nowotworów, nabiera szczególnego znaczenia. Teoretycznie szeroki udział osób starszych w badaniach wiąże się z ryzykiem nieukończenia badania przez danego pacjenta oraz sprawa, iż w ocenie wyników badania klinicznego należy uwzględnić heterogenne tło kliniczne, jakie naturalnie stanowi pacjent geriatryczny często obciążony wielochorobowością i wielolekowością [24].

Kryteria Beersa

W kryteriach Beersa [12] wymienionych zostało szereg leków stosowanych na różnych etapach leczenia

onkologicznego, głównie jako leki wspomagające. Tabela III przedstawia listę wybranych leków, które wyszczególnione zostały w kryteriach Beersa oraz uzasadnienie tej obecności. Lista nie obejmuje leków stosowanych w terapii systemowej nowotworów.

Terapia metronomiczna

Istotną grupę pacjentów onkologicznych stanowią pacjenci w starszym wieku biologicznym, w gorszym stanie sprawności lub z istotnymi klinicznie obciążeniami chorobowymi, u których ze względu na ryzyko nasilonych działań niepożądanych klasycznie dawkowana chemioterapia jest przeciwwskazana. Dla tej grupy pacjentów jedną z opcji wykorzystania leczenia

systemowego jest terapia metronomiczna. Ta opcja terapeutyczna polega na częstym podawaniu małych dawek cytostatyków (1/3 – 1/10 dawki standardowej, zazwyczaj w postaci doustnej), co pozwala na zmniejszenie toksyczności leczenia. Celem chemioterapii metronomicznej jest przede wszystkim kontrola postępu choroby i dzięki temu poprawa jakości życia chorych. Mechanizmy działania chemioterapii metronomicznej oparte są na działaniu antyangiogennym i modulacji układu immunologicznego (rycina 2). Bezpośrednie działanie na komórki nowotworowe dawek stosowanych w terapii metronomicznej nie mają zasadniczego znaczenia klinicznego.

Aktualnie terapia ta rozpatrywana jest jako opcja leczenia paliatywnego, niemniej prowadzone są badania nad innymi możliwościami jej wykorzystania, w tym, w leczeniu uzupełniającym. Terapia metronomiczna może również stanowić uzupełnienie immunoterapii [25,26]. Według Wilders i wsp. dodanie metronomicznie dawkowanego cyklofosfamidu do schematu trastuzumab plus pertuzumab u osób starszych i z zespołem słabości, z HER-2 dodatnim przerzutowym rakiem piersi wydłuża medianę czasu wolnego do progresji o 7 miesięcy w porównaniu z podwójną blokadą HER-2 stosowaną samodzielnie (trastuzumab plus pertuzumab), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [27].

Poza przerzutowym rakiem piersi terapia metronomiczna znajduje zastosowanie w leczeniu rozsianych chorób nowotworowych, takich jak: niedrobnokomórkowy rak płuca, rak żołądka, rak jelita grubego,

rak trzustki, glejak wielopostaciowy, czerniak, rak nerkowokomórkowy, rak jajnika i in. Wśród leków przeciwnowotworowych w terapii metronomicznej znalazły zastosowanie głównie: metotreksat, cyklofosfamid, winorelbina, temozolomid, kapecytabina [28].

Odrębnym aspektem skuteczności i bezpieczeństwa leczenia metronomicznego u starszych chorych jest problem nałożenia dwóch zmiennych: odrębności farmakokinetyczno/farmakodynamicznych (PK/PD) charakterystyczne dla wieku podeszłego, jak również odrębności PK/PD wynikające z innego schematu stosowania leków. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych dowiedziono, iż terapia metronomiczna niesie za sobą mniejsze ryzyko wystąpienia toksyczności charakterystycznej dla typowego (maksymalne dawki, ściśle określone interwały) podawania chemioterapii. Mimo to, w odniesieniu do bezpieczeństwa farmakoterapii, zwraca uwagę niewielka liczba publikacji dotyczących farmakokinetyki tego podania. Według Bocci i wsp., aktualnie, schematy chemioterapii metronomicznej są wysoce empiryczne pod względem optymalnej dawki i harmonogramu podawanych leków. Kluczowym aspektem dotyczącym optymalizacji terapii metronomicznej powinien stać się rozwój wiedzy na temat farmakokinetyki tego podania [29]. Ponadto ograniczeniem tej metody jest rozwój oporności na stosowane leczenie wyrażający się również zdolnością przetrwania nowotworu w warunkach hipoksji [25].

Zahamowanie angiogenezy

- wybiórcze zahamowanie proliferacji i migracji komórek śródbłonka
- indukcja apoptozy komórek śródbłonka
- wzrost stężenia endogennego inhibitora angiogenezy (trombospondyna-1)
- obniżenie żywotności progenitorowych komórek śródbłonka w szpiku

Modulacja układu immunologicznego

- indukowanie apoptozy immunozależnej
- zwiększenie prezentacji antygenów przez komórki dendrytyczne
- nasilenie immunogenności komórek nowotworowych
- zmniejszenie liczby limfocytów T regulatorowych

Rycina 2. Mechanizmy działania leków w terapii metronomicznej [25]
Figure 2. Mechanisms of drug action in metronomic therapy [25]

Leczenie systemowe

Według metaanalizy przedstawionej przez Mohamed i wsp. u osób w podeszłym wieku zarówno toksyczność chemioterapii, jak i ryzyko niepowodzenia leczenia, rośnie wraz ze zidentyfikowaną polipragmatką i potencjalnymi błędami lekowymi. W związku z tym – zwłaszcza dla leczenia systemowego – podkreślić należy wagę przeglądu lekowego przed rozpoczęciem leczenia i idącej za tym optymalizacji leczenia chorób współistniejących [30].

Badania mające na celu określenie różnic w skuteczności i bezpieczeństwie leczenia systemowego u osób starszych w dalszym ciągu nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o wagę czynnika, jakim jest wiek pacjenta. Szereg badań oceniających korzyść stosowania agresywnych schematów chemioterapii u pacjentów w wieku podeszłym potwierdza stanowisko, że osoby powyżej 65. roku życia odnoszą podobne korzyści z leczenia jak osoby młodsze zaznaczając tym samym, że czynniki charakterystyczne dla wieku podeszłego (np. choroby współistniejące), które mogą mieć miejsce również u osób młodszych, stanowią ważniejsze od samego wieku kryterium oceny bezpieczeństwa leczenia [31,32]. Co więcej, dane rejestracyjne zamieszczone m.in. w Charakterystykach Produktów Leczniczych rzadko zawierają konkretne informacje dotyczące ryzyka stosowania leku w populacji osób starszych, posiłkując się tym samym zapisami o konieczności zachowania ostrożności w tej szczególnej grupie pacjentów. Biorąc pod uwagę przedstawione odrębności leczenia osób starszych, których źródło tkwi w zmianach PK/PD, leczenie systemowe u osób w wieku podeszłym wymaga indywidualnego podejścia z uwzględnieniem oceny ryzyka.

Jednym z najczęściej występujących powikłań leczenia systemowego jest mielosupresja, która u osób w podeszłym wieku występuje częściej ze względu na upośledzenie rezerw szpikowych. Mielosupresja może stanowić bezpośrednią przyczynę neutropenii, która pociąga za sobą szereg niekorzystnych konsekwencji: ryzyko zagrażających życiu powikłań infekcyjnych, odrzucanie kolejnych cykli leczenia systemowego, redukcję dawek stosowanych cytostatyków, jak również zmianę stosowanego leczenia. Zmniejszenie intensywności leczenia prowadzi do pogorszenia jego wyników, wyrażającego się skróceniem czasu wolnego od choroby, czy też skróceniem czasu przeżycia całkowitego. Udowodniono tą zależność dla pacjentek w podeszłym wieku z rakiem piersi leczonych schematami opartymi

na antracyklinach (doksorubicyna, epirubicyna). Dla pacjentów powyżej 70 roku życia poddanych leczeniu adjuwantowemu z powodu raka jelita grubego wykazano, iż dodanie oksaliplaty do fluoropirymidyny prawdopodobnie nie jest korzystne [31,32].

Chemioterapia u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca bazuje na schematach dwulekowych z wykorzystaniem pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna). U starszych chorych wykazano, że toksyczność tego leczenia jest istotnie wyższa w porównaniu do leczenia osób młodszych, dlatego też u tych pacjentów częściej rozważa się stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie (np. erlotynib, gefitynib, afatynib) jak również immunoterapii (np. niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab), o ile potwierdzono możliwość stosowania tych leków odpowiednimi badaniami genetycznymi [33,34].

Leki ukierunkowane molekularnie uznawane są za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dla osób w podeszłym wieku nie tylko w niedrobnokomórkowym raku płuca. Na przykładzie leczenia przerzutowego raka jelita grubego udowodniono, że tolerancja leczenia bewacyzumabem w populacji osób w podeszłym wieku nie różni się znamienne od leczenia osób młodszych [35]. Badania nad lekami należącymi do grupy immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych: niwolumabem, pembrolizumabem, atezolizumabem wykazały porównywalną skuteczność w grupie chorych powyżej 65. roku życia względem osób młodszych [36]. Podobne wnioski wyciągnięto z badań nad ipilimumabem, dla którego porównywano częstość występowania działań niepożądanych w grupie osób powyżej 80. roku życia. Wykazano, że częstość występowania poważnych działań niepożądanych nie zależy od wieku [37].

Hormonoterapia jest farmakologiczną metodą leczenia nowotworów, jednak w odróżnieniu od chemioterapii jest niskotoksyczna i zwykle daje mniej działań niepożądanych. Hormonoterapia wpływa hamująco na wzrost nowotworów hormonozależnych. Wykorzystywana jest głównie w leczeniu raka piersi, gruczołu krokowego, jajnika, trzonu macicy, tarczycy. Hormonoterapia jest preferowaną metodą leczenia osób w wieku podeszłym, o ile została potwierdzona hormonowrażliwość nowotworu [38].

Analiza profilu toksyczności leczenia hormonalnego tamoksyfenem u kobiet z rakiem piersi wykazała niezależność częstości występowania działań niepożądanych od wieku, natomiast dla inhibitorów

aromatazy (anastozol, letrozol, eksemestan) wykazano, że wiek powyżej 65. roku życia jest niezależnym czynnikiem ryzyka złamań kości [39].

Podsumowanie

Leczenie systemowe chorych w wieku podeszłym stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej onkologii. Jest to zjawisko wtórne do znaczącego wydłużającego się czasu życia, a także istotnej poprawy wykrywalności nowotworów i poszerzenia arsenału możliwości terapeutycznych, które można chorym współcześnie zaproponować. Pomocą w wyborze właściwej terapii jest oszacowanie jej skuteczności i bezpieczeństwa u konkretnego pacjenta na przykład poprzez wcześniejsze przeprowadzenie całościowej oceny geriatrycznej. Narzędzie to pozwala na klasyfikację chorego do jednej z trzech grup chorych: pierwsza: chorzy, u których należy wdrożyć pełne leczenie, druga: chorzy, u których należy wdrożyć leczenie objawowe, trzecia: chorzy, u których należy wdrożyć leczenie zindywidualizowane. Optymalizacja leczenia systemowego u osób starszych powinna wynikać z precyzyjnego

określenia celów leczenia i uwzględniać aspekt odrębności w farmakokinetyce i farmakodynamice leków wynikający z wieku pacjenta. Należy również mieć na uwadze problem ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych w tej populacji chorych. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni z wykorzystaniem podobnych metod jak osoby młodsze, a czynniki charakterystyczne (np. choroby współistniejące, wielochorobowość), które mogą mieć miejsce również u osób młodszych, stanowią ważniejsze od samego wieku kryterium oceny bezpieczeństwa leczenia.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Sławomir Wileński
Apteka Szpitalna
Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka
ul. Romanowskiej 2; 85-796 Bydgoszcz
☎ (+48 52) 374 34 87
✉ slawek.wi@wp.pl

Piśmiennictwo/References

- Ershler WB, Longo DL. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(20):1489-97.
- <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332070/9789240005105-eng.pdf?ua=1> dostęp 26.10.2020
- <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-ogolem-2/> dostęp 26.10.2020
- Wieczorowska-Tobis K. Organ alterations due to aging. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118:63-9.
- Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A. *Farmakoterapia geriatryczna.* Warszawa: Wydawnictwo Akademia Medycyny; 2008. p. 8-10.
- Krzemieniecki K. Całościowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii-systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Gerontol Pol.* 2009;17(1):1-6.
- Bień B, Błędowski P, Broczek K, et al. Standardy postępowania w opiece geriatrycznej. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego opracowane przez ekspertów Zespołu ds. Gerontologii przy Ministrze Zdrowia. *Gerontol Pol.* 2013;21(2):33-47.
- Wieczorowska-Tobis K, Grodecka-Gazdecka S. Cancer patient-geriatric point of view. *Geriatrics.* 2010;4:203-8.
- Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1936-44.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol.* 2001;56(3):146-57.
- Luciani A, Biganzoli L, Colloca G, et al. Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). *J Geriatr Oncol.* 2015;6(4):272-9.
- Fick DM, Semla TP, Steinman M, et al. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
- Welch GH, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(9):605-13.
- Wildiers H. Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *Eur J Cancer.* 2007;43(15):2235-41.
- Hofmann B. Back to basics: overdiagnosis is about unwarranted diagnosis. *Am J Epidemiol.* 2019;188(10):1812-7.
- Rahman ST, McLeod DS, Pandeya N, et al. Understanding Pathways to the Diagnosis of Thyroid Cancer: Are There Ways We Can Reduce Over-Diagnosis?. *Thyroid.* 2019;29(3):341-8.
- Helvie MA. Perspectives on the overdiagnosis of breast cancer associated with mammographic screening. *JBIM.* 2019;1(4):278-82.

18. Roder DM, Buckley E. Overdiagnosis of cancer in Australia: the role of screening. *Med J Aust.* 2020;212(4):159-60.
19. Vickers AJ, Sjoberg DD, Ulmert D, et al. Empirical estimates of prostate cancer overdiagnosis by age and prostate-specific antigen. *BMC Med.* 2014;12(1):26.
20. Bergdahl AG, Wilderäng U, Aus G, et al. Role of magnetic resonance imaging in prostate cancer screening: a pilot study within the Göteborg randomised screening trial. *Eur Urol.* 2016;70(4):566-73.
21. Potemski P, Polkowski W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Nowotwory układu pokarmowego.* Gdańsk: Wydawnictwo: ViaMedica; 2019. p. 105-206.
22. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Transl Oncol.* 2020;22(4):457-67.
23. Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej.* Wrocław: Wydawnictwo Górnicki; 2012. s. 134-42.
24. Wildiers H, Le Saux O. *Research Methods: Clinical Trials in Geriatric Oncology.* *J Geriatr Oncol.* 2020;1063-76.
25. Knetki-Wróblewska M, Krzakowski M. Chemioterapia metronomiczna w niedrobnokomórkowym raku płuca—aktualny stan wiedzy. *Onkol Prak Klin.* 2016;2(2):41-6.
26. Stuglik E, Püsküllüoğlu M, Słowik A, et al. Metronomic therapy — a real progress or a dead end? *Onkol Prak Klin.* 2014;10(5):239-43.
27. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):323-36.
28. Chen YL, Chang MC, Cheng WF. Metronomic chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Cancer Lett.* 2017; 400:282-92.
29. Bocci G, Kerbel RS. Pharmacokinetics of metronomic chemotherapy: a neglected but crucial aspect. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(11):659.
30. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, et al. Associations of Polypharmacy and Inappropriate Medications with Adverse Outcomes in Older Adults with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2020;25(1):94.
31. Karuturi M, VanderWalde N, Muss H. Approach and management of breast cancer in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2016;32(1):133-53.
32. Glimelius B, Osterman E. Adjuvant Chemotherapy in Elderly Colorectal Cancer Patients. *Cancers.* 2020;12(8):2289.
33. Takayuki N, Keiko T, Junji U, et al. Advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients: Patient features and therapeutic management. *Biomed Res Int.* 2018.
34. Roviello G, Zanotti L, Cappelletti MR, et al. Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer? *Clin Exp Med.* 2018;18(1):15-20.
35. Koch C, Schwing AM, Herrmann E, et al. Bevacizumab-based first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: an individual patient data based meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(12):10272.
36. Elias R, Giobbie-Hurder A, McCleary NJ, et al. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):26.
37. Sileni VC, Pigozzo J, Ascierto PA, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):30.
38. Nayyar A, Strassle PD, Iles K, Jameison et al. Survival Outcomes of Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer in Elderly Women. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(12):4853-60.
39. Jagielska B, Poniatowska G, Tałasiewicz K, et al. Systemic complications in the hormonal treatment of prostate and breast cancer. *Nowotwory J Oncol.* 2017;67:206-14.