

Jakub Kucharz^{1,2}, Anna Michałowska-Kaczmarczyk¹, Roman Maria Herman², Krzysztof Krzemieniecki^{1,3}

¹Oddział Kliniczny Onkologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

³Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

Trudności w leczeniu systemowym osób w zaawansowanym wieku na przykładzie neutropenii jako czynnika limitującego

Complications in the systemic treatment in elderly patients.

Neutropenia as limiting factor

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Jakub Kucharz
 Oddział Kliniczny Onkologii,
 Szpital Uniwersytecki
 ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
 e-mail: jakub.kucharz@uj.edu.pl

STRESZCZENIE

Wraz ze starzeniem się społeczeństwa, wzrostem średniej długości życia oraz zachorowalności na nowotwory złośliwe coraz częstszym problemem w praktyce onkologa klinicznego staje się leczenie systemowe osób powyżej 65. roku życia. Ze względu na różnice w stanie biologicznym, rezerwach narządowych, występowaniu chorób współistniejących oraz wynikającej z nich polipragmazji pacjenci w zaawansowanym wieku stanowią grupę niezwykle heterogenną. Kluczowym elementem kwalifikacji do leczenia systemowego pacjentów w podeszłym wieku jest wyselekcjonowanie chorych, u których można zastosować leczenie analogiczne do tego, jakie prowadzi się u osób młodszych, na przykład chemioterapię indukcyjną czy leczenie uzupełniające w przypadku pacjentów z długim przewidywanym okresem przeżycia. U pozostałych pacjentów należy rozważyć postępowanie mniej agresywne lub wyłącznie objawowe.

Wraz z procesami starzenia dochodzi do zmian w farmakodynamice oraz farmakokinetyce leków, w związku z czym leczenie systemowe osób w podeszłym wieku wiąże się z występowaniem toksyczności o znacznym nasileniu. Szczególnie często obserwuje się istotną mielotoksyczność, a wiek powyżej 65 lat jest jednym z głównych czynników predysponujących do głębokiej neutropenii, co łączy się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej. Wykazano również, że szereg chorób przewlekłych występujących w populacji osób starszych niezależnie zwiększa ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej. Ponadto w przypadku leczenia o założeniu radykalnym mielosupresja oraz wynikające z niej powikłania mogą się wiązać z koniecznością redukcji dawek stosowanych cytostatyków i przerwami w leczeniu, a tym samym wpływać na skuteczność prowadzonej terapii. W związku z tym w tej grupie pacjentów właściwe oszacowanie ryzyka powikłań związanych z mielotoksycznością chemioterapii oraz zastosowanie czynników pobudzających wzrost kolonii granulocytów ma szczególnie istotne znaczenie kliniczne.

Słowa kluczowe: leczenie systemowe, podeszły wiek, neutropenia

ABSTRACT

The ageing of the population, increasing life expectancy and cancer morbidity make the systemic treatment of patients over the age of 65 common issue in medical oncology. Older patients constitute a very heterogeneous group due to the differences in their general condition, organ reserves, comorbidities and the polypharmacy as its consequence. In the treatment planning in geriatric oncology it is crucial to select those patients who are able to tolerate intensive treatment e.g. induction chemotherapy or adjuvant treatment (in those with expected long survival) and patients in whom less aggressive treatment or best supportive care is the most beneficial approach. The ageing process has been associated with changes in pharmacodynamics and pharmacokinetics of the cancer medications resulting in their higher toxicity in elderly. Myelotoxicity is very common and older age is one of the

most important risk factors for severe neutropenia and febrile neutropenia. It has been exhibited that comorbid conditions in elderly independently increase the risk of febrile neutropenia. It should also be noticed that in case of curative treatment myelosuppression and its complications may result in chemotherapy dose reductions, treatment interruptions, decreasing overall treatment efficacy. For these reasons the assesment of risk of myelotoxicity and its complications as well as the appropriate use of granulocyte-colony stimulating factors in elderly patients is very important in clinical practice.

Key words: systemic treatment, elderly, neutropenia

Onkol. Prak. Klin. 2014; 10, 5: 253–257

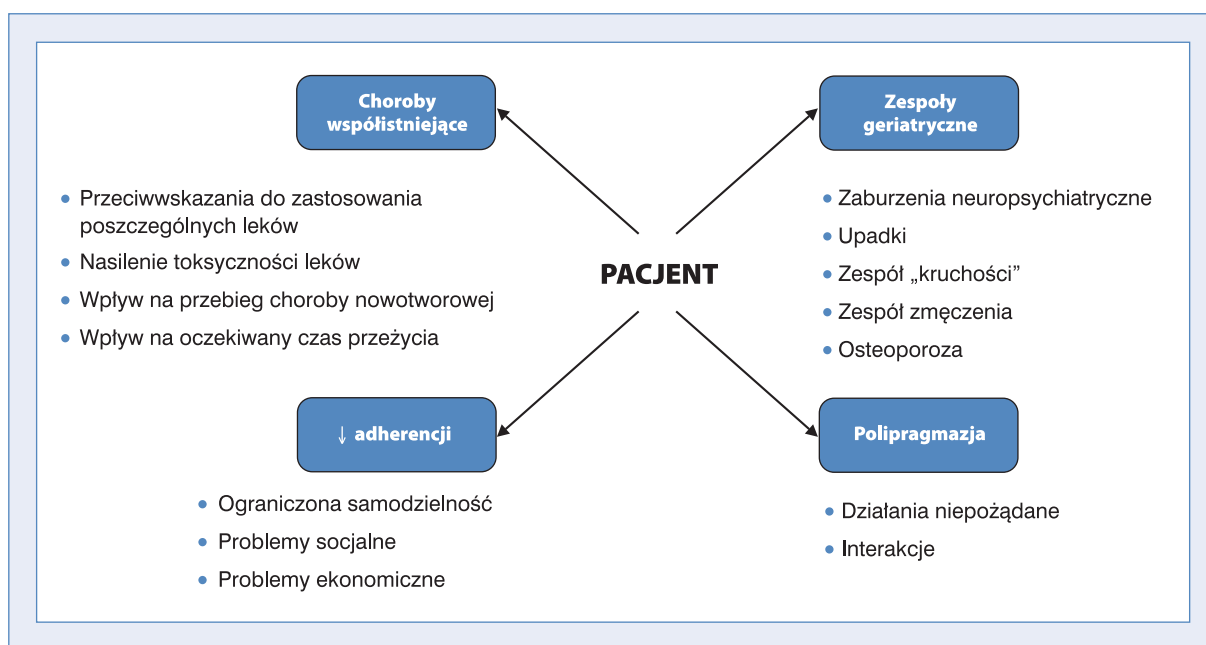
Wstęp

Zachorowalność na nowotwory rośnie wraz z wiekiem, co wynika między innymi z długiego czasu ekspozycji na kancerogeny oraz upośledzenia mechanizmów naprawczych [1]. W amerykańskich badaniach epidemiologicznych szacuje się, że w 2030 roku około 70% zachorowań na nowotwory będzie stwierdzanych u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat [2]. Jednak wraz ze wzrostem oczekiwanej długości życia i częstym występowaniem różnicy między wiekiem metrykalnym a biologicznym poszczególnych pacjentów należy się spodziewać, że wielu chorych w zaawansowanym wieku odniesie korzyści z takich form leczenia systemowego jak chemioterapia indukcyjna czy uzupełniająca prowadzona w sposób analogiczny jak u pacjentów młodszych. W 2005 roku Muss i wsp. [3] opublikowali przegląd czterech randomizowanych badań klinicznych oceniających korzyść z zastosowania bardziej agresywnych schematów chemioterapii u pacjentek leczonych uzupełniająco z powodu raka piersi z przerzutami w węzłach chłonnych.

Stwierdzono, że pacjentki w wieku powyżej 65 lat odnoszą podobne korzyści z leczenia bardziej intensywnego jak osoby młodsze. Zysk dotyczył zarówno przeżycia wolnego od choroby, jak i przeżycia całkowitego. Należy przy tym zwrócić uwagę na pewien paradoks — pacjenci w wieku powyżej 65 lat są zwykle wyłączeni z badań klinicznych. Powoduje to, że profil toksyczności, jaką wywołują nowo wprowadzane leki, ujawnia się u tej grupy chorych dopiero w codziennej praktyce klinicznej.

Trudności w leczeniu systemowym u starszych pacjentów

Prowadzenie leczenia systemowego u pacjentów w zaawansowanym wieku stanowi wyzwanie z kilku powodów (ryc. 1). Poważne utrudnienia mogą wynikać z tak zwanych czynników zależnych od pacjenta, takich jak występowanie chorób współistniejących, które mogą wpływać na przebieg choroby nowotworowej [4], prowadzić do pogorszenia wydolności narządowej czy



Rycina 1. Trudności w leczeniu systemowym starszych pacjentów

wreszcie stanowić przeciwwskazanie do zastosowania określonych leków. Częstoą konsekwencją występowania chorób współistniejących jest polipragmazja, która wiąże się z ryzykiem poważnych interakcji w trakcie leczenia systemowego [5, 6]. Wielu seniorów cierpi także na tak zwane zespoły geriatryczne, na przykład zespół zmęczenia, zaburzenia neuropsychiatryczne czy szczególnie istotny zespół kruchości (*frailty*) [7]. Jest on związany ze zmniejszaniem się, wraz z procesem starzenia, fizjologicznych rezerw narządowych, a w konsekwencji coraz większymi trudnościami w utrzymaniu homeostazy. W rozpoznaniu najczęściej stosuje się tak zwane kryteria Fried (tab. 1) [8]. Zespół kruchości można stwierdzić w przypadku występowania co najmniej 3 z 5 ocenianych objawów (chorzy z 1 lub 2 objawami są uznawani za pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zespołu). Częstość rozpoznawania zespołu kruchości w populacji geriatrycznej różni się w zależności od przyjętych kryteriów rozpoznania i szacuje się ją na 7–19% w populacji powyżej 65. roku życia oraz na 30% w przypadku pacjentów powyżej 80. roku życia [8, 9]. Rozpoznanie zespołu kruchości stanowi przeciwwskazanie do leczenia systemowego [10].

Zespoły geriatryczne nie tylko mogą ulec zaostreniu pod wpływem leczenia systemowego, ale również wiążą się z obniżeniem adherencji do zaleceń otrzymanych od lekarza, zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań.

Nie należy także zapominać o ograniczeniach natury społeczno-socjalnej, które w poważny sposób mogą obniżać skuteczność leczenia onkologicznego [11].

W kwalifikacji do leczenia pomocna jest również tak zwana całościowa ocena geriatryczna (CGA, *comprehensive geriatric assessment*), stanowiąca wielopłaszczyznową metodę oszacowania stanu chorego [12]. Ocenie poddawane są następujące sfery: codzienne funkcjonowanie, sprawność fizyczna, choroby współistniejące, stan odżywienia, wsparcie socjalne, czynności poznawcze oraz występowanie depresji. Zaburzenia stwierdzone w każdej z tych sfer mogą stanowić istotną przeszkodę w prowadzeniu leczenia systemowego i wiązać się ze zwiększeniem ryzyka powikłań. Mimo niewątpliwych korzyści wynikających z wykorzystania CGA, jego czasochłonność ogranicza możliwość wdrażania go do praktyki klinicznej w onkologii, dlatego istotne jest wyselekcjonowanie grupy pacjentów, u których wykonanie CGA może wpłynąć na decyzje terapeutyczne [13].

U pacjentów starszych obserwuje się także zmiany w farmakokinetyce leków [14], wynikające z zaburzeń wchłaniania (mających szczególne znaczenie w trakcie leczenia preparatami doustnymi, np. kapecytabiną, chętnie stosowaną u starszych pacjentów) oraz zmniejszonego wydalania leków związanego z obniżeniem wydolności nerek (ryc. 2). Badania epidemiologiczne pokazują, iż częstość występowania przewlekłej choroby nerek u pacjentów z chorobą nowotworową jest niedo-

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu kruchości według Fried

Zmniejszenie masy ciała o ponad 5 kg w ciągu roku (niezamierzone)
Oslabienie siły chwytu
Wyczerpanie
Spowolnienie chodu
Obniżona aktywność fizyczna

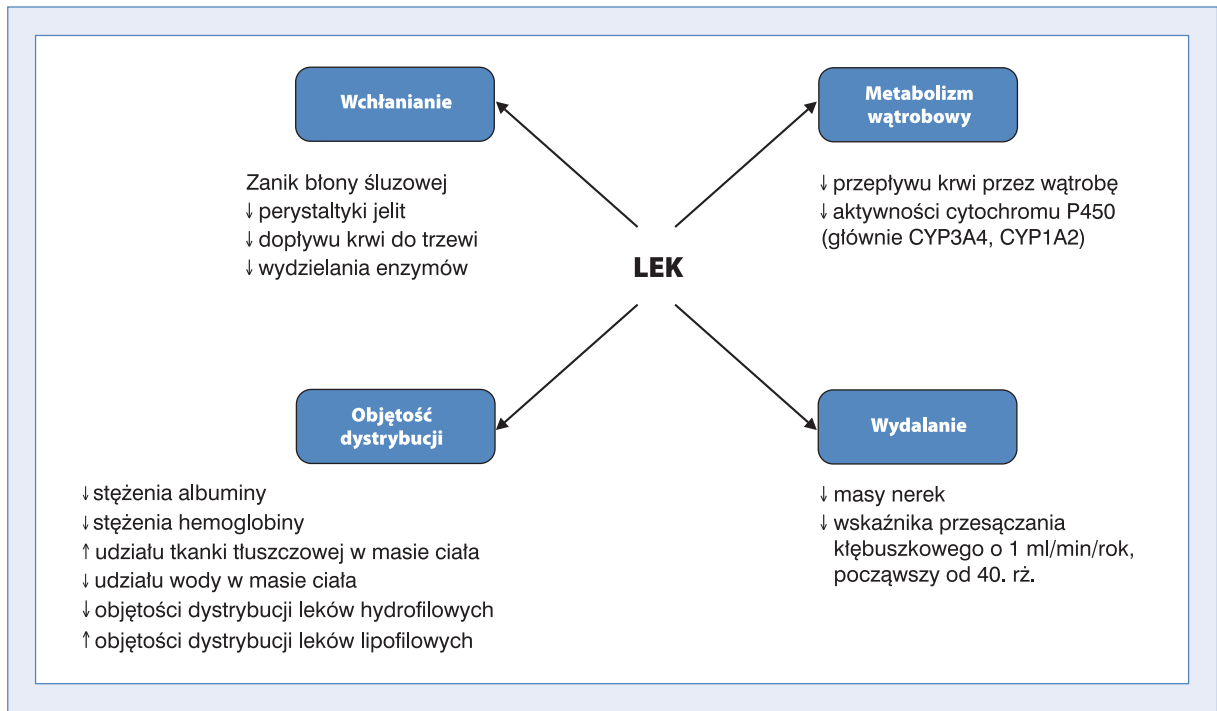
szacowana [15]. Oceny wydolności nerek powinno się dokonywać każdorazowo przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia na podstawie wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wyliczonego z wykorzystaniem wzoru Cockrofta-Gaulta lub MDRD. Ocena wydolności nerek oparta wyłącznie na oznaczeniu stężenia kreatyniny w surowicy jest niewystarczająca, co wynika z faktu, iż na stężenie to wpływa wiele czynników, na przykład wiek, płeć, masa ciała oraz masa mięśniowa pacjenta [15]. Modyfikacja dawkowania niektórych leków zależnie od eGFR może się okazać konieczna u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Ponadto w przypadku leczenia z wykorzystaniem karboplatyny eGFR jest niezbędny do wyliczenia dawki leku zgodnie z formułą Calverta, dostosowanej do wydolności nerek chorego [16].

Zmianom ulega także metabolizm wątrobowy leków, co stanowi konsekwencję mniejszej aktywności cytochromu P450. Bardzo istotne są też różnice w dystrybucji leków, wynikające ze wzrostu ilości tkanki tłuszczowej oraz spadku udziału wody w składzie organizmu. Powyższe zmiany powodują zwiększenie aktywności leków o charakterze hydrofobowym oraz zmniejszenie aktywności leków hydrofilowych.

Odmienna jest również farmakodynamika leków u osób w zaawansowanym wieku. Wynika ona z większej toksyczności stosowanych leków oraz mniejszej sprawności mechanizmów naprawczych [14].

Mielotoksyczność u pacjentów w zaawansowanym wieku

Jednym z najczęściej występujących powikłań leczenia systemowego jest mielosupresja. Największe znaczenie kliniczne ze względu na potencjalne konsekwencje, takie jak poważne powikłania infekcyjne (m.in. gorączka neutropeniczna), konieczność redukcji dawek stosowanych leków oraz odraczanie kolejnych cykli leczenia, ma neutropenia. U pacjentów w zaawansowanym wieku ryzyko neutropenii jest dodatkowo zwiększone ze względu na upośledzenie rezerw szpikowych. W 2000 roku Dees i wsp. opublikowali wyniki badania, w którym oceniali głębokość nadiru po zastosowaniu chemioterapii AC



Rycina 2. Zmiany w farmakokinetyce leków u starszych pacjentów

(doksorubicyna, cyklofosfamid) u pacjentek leczonych adiuwantowo z powodu raka piersi [17]. Stwierdzono, że neutropenia o nasileniu G4 po pierwszym cyklu leczenia występowała u 100% pacjentek, które miały więcej niż 65 lat, oraz u 66% pacjentek młodszych. Częstą praktyką w przypadku dużego ryzyka wystąpienia ciężkiej neutropenii jest redukcja dawek cytostatyków. Szacuje się, że ponad 40% pacjentek w wieku ponad 65 lat leczonych wspomnianym schematem AC otrzymuje go w dawkach zredukowanych o ponad 15% [18]. Zmniejszenie intensywności dawki prowadzi do pogorszenia wyników leczenia, to znaczy krótszego czasu wolnego od choroby oraz czasu przeżycia całkowitego [19].

Ryzyko ciężkich powikłań oraz konieczność utrzymania założonego rytmu leczenia oraz intensywności dawek powodują, że pacjenci w zaawansowanym wieku wymagają szczegółowej oceny ryzyka wystąpienia powikłań. Jednym ze służących do tego narzędzi jest tak zwana skala CRASH [20]. Umożliwia ona oszacowanie ryzyka wystąpienia powikłań hematologicznych i niehematologicznych u pacjentów w zaawansowanym wieku, którzy otrzymują chemioterapię mielosupresyjną. Twórcy tej skali zastrzegają jednak konieczność jej walidacji w badaniach prospektywnych.

Profilaktyka gorączki neutropenicznej

Zmniejszenie ryzyka wystąpienia gorączki neutropenicznej (GN) jest możliwe dzięki zastosowaniu

czynników pobudzających wzrost kolonii granulocytów. Obecnie dostępne są preparaty krótkodziałające (lenograstym, filgrastym) oraz długodziałające (pegfilgrastym oraz lipegfilgrastym). Zalecenia towarzystw naukowych, na przykład *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), traktują lenograstym, filgrastym oraz pegfilgrastym jako leki równoważne, o zbliżonej skuteczności, pod warunkiem zastosowania preparatów krótkodziałających zgodnie z zaleceniami dotyczącymi czasu rozpoczęcia oraz okresu podawania leku [21]. Lipegfilgrastym ze względu na niedawną rejestrację nie został jeszcze ujęty w zaleceniach. W populacji geriatrycznej długodziałające preparaty czynników pobudzających wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factors*) wydają się szczególnie korzystne, gdyż pozwalają uniknąć wielokrotnych wstrzyknięć, co ma znaczenie w przypadku chorych niezdolnych do samodzielnego podania leku.

Obowiązujące wytyczne dotyczące pierwotnej profilaktyki GN zalecają jej stosowanie u pacjentów otrzymujących schematy chemioterapii o ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% [21, 22]. Zastosowanie czynników wzrostu granulocytów należy rozważyć również w grupie pacjentów otrzymujących chemioterapię o pośrednim ryzyku wystąpienia GN (10–20%), przy współwystępowaniu czynników ryzyka takich jak między innymi wiek powyżej 65 lat, płeć żeńska, choroby współistniejące (choroby wątroby, nerek, układu krążenia). Należy podkreślić, że wiek powyżej 65. roku życia w zaleceniach

EORTC uznano za czynnik „wysokiego ryzyka”. Pacjenci otrzymujący chemioterapię o ryzyku GN poniżej 10% według zaleceń EORTC nie mają wskazań do profilaktyki pierwotnej.

Pewną różnicę można zaobserwować w wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), które dopuszczają rozważenie zastosowania profilaktyki pierwotnej GN z wykorzystaniem G-CSF u pacjentów z grupy o ryzyku poniżej 10%, otrzymujących leczenie o założeniu radykalnym, u których wystąpienie gorączki neutropenicznej wiąże się z dużym ryzykiem ciężkich powikłań, ze zgonem włącznie [23].

W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii lub GN postępowanie powinno zależeć od intencji prowadzonego leczenia. U pacjentów otrzymujących chemioterapię o założeniu radykalnym, u których nadrzędnym celem jest utrzymanie względnej intensywności dawki (RDI, *relative dose intensity*), wskazane jest zastosowanie G-CSF oraz kontynuacja dotychczasowego leczenia. W przypadku pacjentów otrzymujących leczenie o charakterze paliatywnym należy rozważyć redukcję dawek cytostatyków lub zmianę schematu chemioterapii na mniej miętoksycywny; jednak decyzja powinna być zawsze podejmowana indywidualnie [22]. U pacjentów otrzymujących leczenie paliatywne o udowodnionym wpływie na wskaźniki przeżycia można również rozważyć zastosowanie G-CSF [23]. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii lub gorączki neutropenicznej mimo uprzedniego zastosowania G-CSF w dalszym leczeniu konieczna jest redukcja dawek stosowanych leków lub zmiana schematu chemioterapii.

Wnioski

Rosnąca częstość zachorowań na nowotwory złośliwe wśród pacjentów w zaawansowanym wieku stanowi wyzwanie dla klinicystów, szczególnie w kontekście potwierdzonych korzyści, jakie pacjenci ci odnoszą z bardziej agresywnych form leczenia indukcyjnego czy uzupełniającego. W tej grupie chorych konieczna jest personalizacja postępowania z uwzględnieniem takich czynników jak wiek biologiczny, choroby współistniejące oraz korzyści z leczenia systemowego. Za istotny element terapii należy uznać także optymalizację leczenia wspomagającego, które pozwala uzyskać lepszą tolerancję chemioterapii przy jednoczesnym utrzymaniu jej zaplanowanej intensywności.

Piśmiennictwo

1. Ershler W.B., Longo D.L. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 1489–1497.
2. Smith B.D., Smith G.L., Hurria A., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2758–2765.
3. Muss H.B., Woolf S., Berry D. i wsp. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073–1081.
4. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 13–22.
5. Flood K.L., Carroll M.B., Le C.V., Brown C.J. Polypharmacy in hospitalized older adult cancer patients: experience from a prospective, observational study of an oncology-acute care for elders unit. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2009; 7: 151–158.
6. Maggiore R.J., Dale W., Gross C.P. i wsp. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014; 62:1505–1512.
7. Flood K.L., Carroll M.B., Le C.V., Ball L., Esker D.A., Carr D.B. Geriatric syndromes in elderly patients admitted to an oncology-acute care for elders unit. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2298–2303.
8. Fried L.P., Tangen C.M., J. Walston J. i wsp. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; 56: 146–156.
9. Singh M., Alexander K., Roger V.L. i wsp. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin. Proc.* 2008; 83: 1146–1153.
10. Krzemieniecki K., Kowalski D.M., Meder J. Leczenie systemowe chorych w podeszłym wieku. W: Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa. T. 1. Via Medica, Gdańsk 2013.
11. Kroenke C.H., Kubzansky L.D., Schernhammer E.S., Holmes M.D., Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1105–1111.
12. Stuck A.E., Siu A.L., Wieland G.D., Adams J., Rubenstein L.Z. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993; 342: 1032–1036.
13. Krzemieniecki K. Całościowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii — systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Gerontol. Pol.* 2009; 17: 1–6.
14. Hurria A., Lichtman S.M. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br. J. Cancer* 2008; 98: 517–522.
15. Launay-Vacher V., Oudard S., Janus N. i wsp. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007; 110: 1376–1384.
16. Lichtman S.M., Wildiers H., Launay-Vacher V., Steer C., Chatelut E., Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur. J. Cancer* 1990; 43: 14–34.
17. Dees E.C., O'Reilly S., Goodman S.N. i wsp. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest.* 2000; 18: 521–529.
18. Lyman G.H., Kuderer N., Agboola O., Balducci L. Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer Control* 2003; 10: 487–499.
19. Bonadonna G., Moliterni A., Zambetti M. i wsp. 30 years' follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005; 330: 217–222.
20. Extermann M., Boler I., Reich R.R. i wsp. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377–3386.
21. Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
22. Potemski P. Leczenie wspomagające: Neutropenia. W: Krzakowski M., Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok: praca zbiorowa. T. 1. Via Medica, Gdańsk 2013.
23. National Comprehensive Cancer Network. Dostępne na stronie: www.nccn.org.