

Väljakutsed eakate vähihaigete kiiritusravis

Maire Kuddu¹

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla onkoloogia-
hematoloogiakliiniku
kiiritusravi keskus

Kirjavahetajaautor:
Maire Kuddu
maire.kuddu@
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
kiiritusravi, tõendus põhisis,
eakad

Maailmas prognoositakse jätkuvat vanemaeliste vähihaigete osakaalu suurenemist, mis kasvab tänu pikenenud elueale, tõhusamale vähiravile ja kasvajaspetsiifilise elulemuse suurenemisele. Vananemisega kaasneb sageli mitmete elundisüsteemide funktsionaalse reservi vähenemine ja krooniliste haiguste esinemissageduse kasv.

Eakate vähihaigete rühm on heterogeenne, mistõttu ei ole patsiendi vanus üksi piisav tegur tema tervises seisundi hindamiseks ja raviotsuste tegemiseks. Patsientide objektiivne geriaatriline hindamine on oluline, tagamaks, et eakad vähihaiged ei saaks üle- või alaravitatud. Kliinilises praktikas on eakate vähiravi otsuse tegemine sageli komplitseeritud, sõltudes mitmetest kasvaja- ja patsiendispetsiifilistest teguritest ning tõendus põhise info olemasolust. Eakad vähipatsiendid saavad erialase kirjanduse andmeil vähem tõendus- ja ravijuhendipõhist ravi, samuti kaasatakse neid oluliselt vähem kliinilistesse uuringutesse.

Kiiritusravi on eakate soliidtuumorite ravis üks olulisemaid raviviise nii kuratiivsel ehk tervistaval kui ka palliatiivsel eesmärgil. Kiiritusravi otsus tehakse personaalse riski ja kasu suhte hindamise abil, arvestades nii ravi efektiivsust kui ka võimalikku toksilisust.

Eakate – 70aastaste ja vanemate isikute – vähktõbi kujutab tervishoiule üleilmset väljakutset. Aastaks 2020 prognoositakse enamikus Euroopa riikides, et 50% esmastest vähihaigetest on vanemad kui 65aastased, üle 30% vanemad kui 75 aastat ja 10% enam kui 85aastased (1).

Kiiritusravi ehk radioterapia (RT) on üks soliidtuumorite multidistsiplinaarse ravi nurgakivisid (2) ja oluline tervistava ravi viis neile eakatele, kellele kirurgiline ravi on kaasuvate haiguste tõttu vastunäidustatud. Kiiritusravi planeerimise ja teostuse tehniline areng on oluliselt parandanud ravi efektiivsust ja võimaldanud vähendada kõrvaltoimeid.

Kliiniline dilemma on raviotsuse tegemisel põhjustatud patsientide heterogeensusest, mis on tingitud vanusega kaasnevatest haigustest, ning eakate patsientide tõendus põhiste ravijuhiste vähesusest (1). Sageli ei ole erinevate kaasuvate haiguste tõttu võimalik teha vähiravi efektiivsuse otsesed võrdlusi ning seega ei ole selge, millal ravi modifitseerimine on õigustatud. Pooltel 60aastastel ja vanematel vähipatsientidel esinevad tõsised kaasuvad haigused, enim diagnoositakse neid kopsu-, neeru-, mao-, põie- ja esinäärmevähi haigetel (50–60%) (3, 4).

Raskete kaasuvate haigustega patsientide vähiravi otsust võivad mõjutada komplikatsioonide suurenenud risk ja mitteonkoloogilistest põhjustest oodatav lühike elulemus, mistõttu rakendatakse vähem agressiivset ravi, mis ei pruugi olla alati objektiivselt põhjendatud. Mitmed autorid on täheldanud, et eakatele vähihaigetele rakendatakse optimaalsest vähem kiiritusravi (5, 6). Hollandis korraldatud 4 suure populatsioonipõhise uuringu analüüsil (7) täheldati näiteks rinnavähi adjuvantse kiiritusravi kasutuse vähenemist üle 75aastastel patsientidel ning oluliselt väiksemat pärasoolevähi eeloperatiivse RT kasutust üle 65aastastel ja lähiravi ehk brahhüteraapia kasutust üle 70aastastel esinäärmevähi haigetel.

TÄNAPÄEVASE KIIRITUSRAVI TEHNOLOOGILISED VÕIMALUSED

RT on eelistatud raviviis paljudele eakatele, tekitades sageli vähem kõrvaltoimeid kui süsteemravi või kirurgiline ravi. Nüüdisaegne kompuutertomograafial (KT) põhinev RT planeerimine võimaldab kasvajale kohandatud RTd, säästes samal ajal terveid kudesid ja ohustatud elundeid (*organs at risk*, OAR) maksimaalselt. Intensiivsusemoduleeritud kiiritusravi (IMRT) võimaldab

kiirgust fokuseerida täpselt kasvajakoldesse ning moduleerida doosijaotust, hõlmates kiiritatavasse sihtmahtu vähemal määral terveid kudesid. IMRT abil on võimalik doosi suurendada neis kasvajates, mis vajavad lokaalse kontrolli saavutamiseks suuremat ravidoosi. Piltjuhitud kiiritusravi (*image-guided radiotherapy*, IGRT) võimaldab täpselt patsiendi positsioneerimist ja sihtmahu tuvastamist raviseansside ajal. Hingamisega kohandatud kiiritusravi (*gated radiotherapy*) on eakatel sageli raske taluda, küll aga võimaldab 4-mõõtmeline (4D) RT-meetod kohaldada RT-protsessi sünkroonselt kasvaja liikumisega hingamise ajal. Stereotaktiline kiiritusravi (*stereotactic radiotherapy*, SRT) võimaldab suuremate kiirgusdooside täpselt suunamist väikestesse kasvajatesse vähema raviseanssidega arvuga. SRTd kasutatakse edukalt näiteks vanemaealistel varase staadiumi mitteväikerakulise kopsuvähi tervistavas ehk kuratiivses ravis (8). Adaptiivne kiiritusravi (*adaptive radiotherapy*, ART) võimaldab dünaamilist raviplaani muutmist vastavalt kasvaja ja tervete kudede mahu või bioloogilistele muutustele raviprotsessi käigus (9).

Lisaks täiustunud RT tehnilisele poolele on tänapäeval võimalik täpsemalt hinnata tervete kudede kiirgusdoose ning see on omakorda avardanud arusaamist kudede kiirgustaluvusest. Viimane on oluline just eakate patsientide ravis, kus tuleb hinnata vanuse, kaasuvate haiguste ja kiirguse koosmõju (10).

EAKATE PATSIENTIDE GERIAATRILINE HINDAMINE

Vähiravi kliinilises praktikas on raviotsuse tegemisel oluline eakate patsientide geriaatriline hindamine (GH): kaasuvate haiguste adekvaatne diagnostika, võimalus prognoosida raskeid ravist tingitud kõrvaltoimeid ning erinevate kasvajate ja raviviiside puhul oodatavat elulemust ning seeläbi suunata ravivalikuid ja ravi intensiivsust. Rahvusvaheline geriaatrilise onkoloogia ühing (*International Society of Geriatric Oncology*, SIOG) on soovitanud GH korral hinnata järgmisi aspekte: patsiendi funktsionaalne staatus, kaasuvad haigused, kognitiivsus, vaimne tervis, toitumus ja geriaatriliste sündroomide esinemine, samuti sotsiaalne staatus ja sotsiaalabi vajadus. Geriaatrilise staatuse määramiseks on mitmeid meetodeid ja mudeleid, kuid ühtegi ei saa

praegu teistele eelistada (11). Täielik GH on aeganõudev, mistõttu on selle juurutamine kliinilises praktikas komplitseeritud.

Geriaatrilise hindamise oluliseks valdkonnaks on ka vähihaigete funktsionaalse reservi (FR) hindamine (12). FR on kompleksne näitaja, mis viitab eaka vähihaige eri elundite võimalikule kahjustusele, kognitiivsusele, patsiendi psühholoogilisele seisundile ja toitumusele. FR on seotud patsiendi võimega saada hakkama igapäevaste toimingutega, haigusest tingitud sümptomitega või seisundi halvenemisega (12).

Eakate FRi hindamine on äärmiselt oluline, et ennustada võimalike RT-tüsistuste teket ja nende väljendumise astet. FR annab infot patsiendi füsioloogilise vanuse kohta ja võimaldab ennustada kiiritusravi taluvust. FR mõjutab RT eri aspekte, sh patsiendi valmisolekut teha läbi kogu planeeritud RT-kuur ja vajadust toetavale ravile ravist tingitud kõrvaltoimete ilmnemisel. Kuratiivne ehk tervistav RT võib kesta mitmeid nädalaid, kuid rasked kõrvaltoimed võivad põhjustada ravi katkestamise või selle enneaegse lõpetamise. RT mittetäielik kestus või suboptimaalne ravidoos ei taga aga kasvaja hävimist, võimaldades kasvajakude repopulatsiooni ning kasvaja taasteket. Eelnev kiiritusravi mõjutab normaalkudede taluvuse reservi, mis teeb omakorda võimatuks korduva RT.

Kui piiratud FRiga patsient saab RTd, tuleb juba eelnevalt planeerida toetav ravi, et leevendada oodatavaid kõrvaltoimeid. Toetava ravi jooksul tagatakse piisava vedeliku manustamine ja toitmine (vajaduse korral toitmissondid ja toitesegud), rakendatakse valuravi mukosiidi korral ning jälgitakse infektsioonide teket ja organite funktsiooni. Vaid tõhusa toetava raviga on võimalik säilitada ja tugevdada FRi, mis on oluline efektiivse RT teostamiseks eakatel (12).

KIIRITUSRABI RAKENDAMISE JA EFEKTIIVSUSE MÕJUTAJAD

Onkoloogid peavad olema teadlikud nii potentsiaalse üleravi tagajärgedest kaasuvatest haigustest tingitud surmariskiga patsientidel kui ka võimalikust alaravist. Alaravi põhjuseks võib olla patsiendi tegeliku oodatava elulemuse või vähkkasvaja agressiivsuse alahindamine (13). Kuigi surma riski (vähist mittetingitud *versus* vähist tingitud) hindamine võib näida printsiibilt lihtne, on praktikas oodatavat

elulemust keeruline hinnata (12). Elutabelid (*life tables*) põhinevad populatsiooni andmetel ja hindavad keskmist oodatavat eluiga sõltuvalt vanusest, kuid selle alusel on konkreetse patsiendi oodatavat elulemust siiski keeruline hinnata.

Alternatiivina kasutatakse erinevaid nomogramme (nt eesnäärmevähk), mis põhinevad pikaajalise ravijärgse jälgimis-perioodiga kohortide andmetel, kuigi ka nende täpsuse, valiidsuse ja praktilise kasu üle on vaieldud (14). Eesnäärmevähi esinemissagedus kasvab vanusega ning sageli on kasvaja suhteliselt aeglase kuluga (madala ja keskmise riskiga vähi korral), hilise retsidi-veerumise või vähisurma riskiga (13) ning seetõttu on eesnäärmevähi korral oodatav elulemus üheks oluliseks ravivaliku komponendiks (15). Nii vähist mittetingitud kui ka vähist tingitud surmariski stratifitseerimise alusel oodataval elulemusel tehtud raviotsus kahandab selgelt eesnäärmevähi puhul võimalust üle- või alaraviks (13).

Teiste vähipaikmetega eakate raviotsuse tegemiseks on vähe spetsiifilisi prognoositava eluea nomogramme ja juhiseid. Seega peab onkoloog empiirilisel kaaluma vähist mittetingitud suremuse riski, kaasuvaid haigusi, vähisuremust ning vähist ja selle ravist tingitud võimalikke probleeme ja ravitüsistusi (12). Nimetatud riskitegureid kaaludes on võimalik püstitada vähiravi prioriteedid ning planeerida ravi õigeaegset ajastust. Piiratud oodatava elulemusega patsiendi riski ja kasu suhte hindamisel tuleks kõrvutada ka aega, mis saavutatakse elulemuse pikenedes RTga, selle ajaga, mis kulub RT teostamiseks.

Lisaks ülaltoodud aspektidele mõjutab kiiritusravi efektiivsust kasvaja lokaalne ja regionaalne (lümfisõlmed) levik, mis võib olla osal kasvajatest aeglasem, osal aga agressiivsem ja kiirem. Erinevused kasvaja lokaalses ja regionaalses levikus mõjutavad kiiritusravist oodatavat raviefekti. Adjuvantse (operatsioonijärgse) kiiritusravi rakendamisel annab prognoositava lokaalse retsidiivi risk infot kiiritusravi tulemuslikkuse kohta. Kui risk retsidiivi tekkeks on väga väike kasvaja aeglase kulu tõttu, on ka oodatav efekt RTst tagasihoidlik ja adjuvantsest kiiritusravist on võimalik loobuda (12).

Nagu eespool mainitud, mõjutavad eakatel kiiritusravi otsuseid võimalikud muud surmariskid ja kaasuvad haigused.

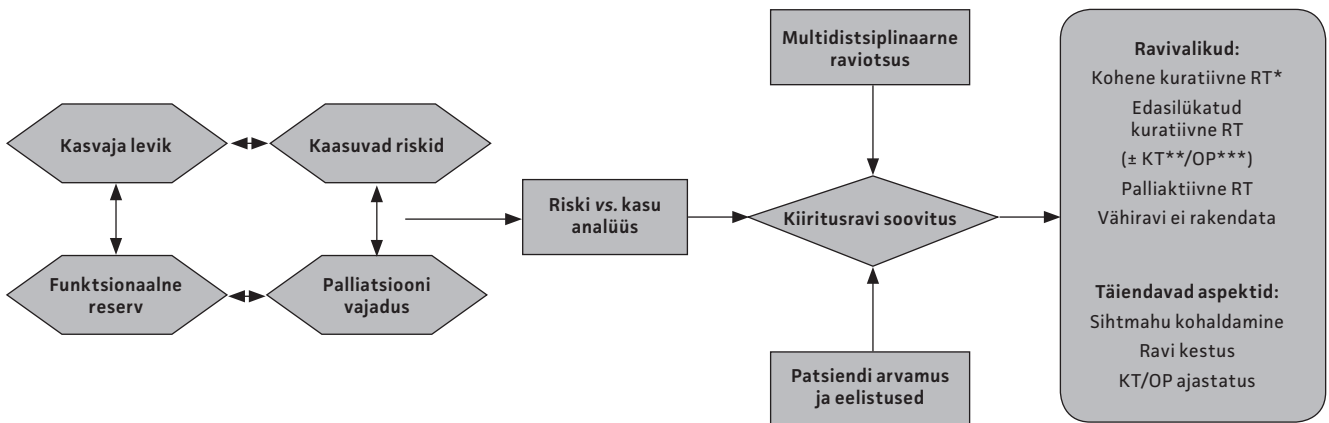
Juhul kui patsiendi oodatav eluaeg on lühike kaasuvate riskide tõttu, on kiiritusravist saadud suhtelise elulemuse võit nii üldises kui ka vähivabas elulemuses tagasihoidlik. Kui oodatav elulemus on aga pikk, tuleb üldise riski-kasu suhte hindamisel mõelda RT võimalikele hilistele kõrvaltoimetele. Arvesse tuleb võtta ka seda, et patsiendi kaasuvad haigused võivad ägeneda RT rakendamisel. Näiteks võib kardiovaskulaarseid tüsistusi esineda sagedamini neil südamehaigetel patsientidel, kellel süda jääb kiiritatava sihtmahu piirkonda (16).

Optimaalse raviotsuse tegemiseks tuleb põhjalikul muude riskide hindamisel arvestada järgmisi tegureid: vanus, kaasuvad haigused, üldseisund, funktsionaalne staatus, elustiilitegurid (suitsetamine), mis kõik võivad mõjutada ravi efektiivsust ja oodatavat elulemust (12). Kaasuvate haiguste adekvaatne hindamine on raviotsuse tegemisel seega määrava tähtsusega. Kahjuks puudub kliinilises tavapraktikas standarditud meetod nende hindamiseks, kuigi on avaldatud erinevaid mudeleid ja indekseid, millest tuntuim on CCI (*Charlson Comorbidity Index*). Sellele vaatamata, et kaasuvaid haigusi on tähtis vähiravi planeerimisel hinnata, on kirjanduses viiteid selle kohta, et nendele siiski piisavalt tähelepanu ei pöörata.

Stairmandi jt (17) avaldatud ülevaates kaasuvate haiguste mõju kohta raviotsuste tegemisel eakatele vähahaigetele täheldati, et kaasuvaid haigusi analüüsitakse multidistsiplinaarsetes konsiiliumites (MDK) vähe. Kaasuvate haigustega eakatele patsientidele tehakse vähem vähiravi otsuseid, või kui need tehakse, siis on kaasuvad haigused peamiseks põhjuseks, miks need otsused ei vasta üldtunnustatud ravijuhenditele. Lisaks leiti, et kuigi MDK on vähiravi otsuse teinud, ei viida seda alati kaasuvate haiguste tõttu ellu.

KIIRITUSRABI KÕRVALTOIMED

Kiiritusravist tingitud reaktsioone jaotatakse ajalises perspektiivis kas varajasteks (tekivad ravi ajal kuni paar kuud pärast ravi lõppu) või hilisteks kõrvaltoimeteks, mis võivad ilmnedas alles aastaid pärast ravi (12). Võimalike ravist tingitud kõrvaltoimete tekke hindamisel tuleb silmas pidada RT kõrvaltoimete heterogeensust erinevates anatoomilistes piirkondades. Avaldatud ning üldtunnustatud normatiivid (*Quantitative*



* RT – kiiritusravi, ** KT – keemiaravi, *** OP – kirurgiline ravi

Joonis 1. Smithi jt koostatud juhend kiiritusravi otsuse tegemiseks eakatel vähihaigetel (12).

Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic, QUANTEC) annavad selleks tõenduspõhist infot, näidates riske tervete kudede ja ohustatud elundite (OAR) kiirguskahjustuse kindlaksmääramisel (18).

RT tüsistused sõltuvad doosist, kiirgust saavate tervete kudede mahust ja samuti selle koe või elundi füsioloogilisest funktsioonist (18). Praegu puuduvad andmed selle kohta, et kiiritustüsistuste tekke risk on üks ühele seotud vanusega. Samuti ei ole tüsistuste väljendusaste (reaktsiooni tugevus) otseselt vanusega seotud (18). Sellele vaatamata, on levinud hüpotees, et füsioloogilise reservi vähenemisega võivad terved koed muutuda kiirguse kõrvaltoimete suhtes tundlikumaks. Seda hüpoteesi ei ole aga uuringud senini üheselt tõestanud (12).

KIIRITUSRABI OTSUSE JUHEND EAKATELE VÄHIHAIGETELE

Paremaks eakate kiiritusravi käsitlemiseks on Smithi jt (12) koostanud RT kliinilise raviotsuse juhend, kus on arvestatud 4 olulisemat tegurit: kasvaja lokaalne levik ja käitumine, vähist mittetingitud *versus* vähist tingitud surmariskid, funktsionaalne reserv ja palliatsiooni vajadus. Neile teguritele toetudes tuleb RT riski ja kasu suhte hindamine ja lõplik raviotsus teha MDKs, kus kaalutakse erinevaid ravistrateegiaid ja arvestatakse ka patsiendi eelistusi.

Nimetatud juhendis on välja toodud võimalikud RT viisid: kohene tervistav ravi, edasilükatud tervistav ravi või ravist loobumine. Kaasvalt tuleks kaaluda alternatiivset kiiritusravi sihtmahtude ulatust, ravi fraktsioneerimise skeeme ja doose

ning RT ajastust kirurgilise või keemiaravi suhtes. Kui tervistav ravi ei ole võimalik, siis rakendatakse palliatiivset RTd sümptomite leevendamiseks ja elukvaliteedi parandamiseks (vt joonis 1).

MDKs on objektiivsetel alustel raviotsuse tegemisel oluline arvestada ka Putsi jt (19) avaldatud ülevaates toodud tegureid, mis mõjutavad eakaid patsiente kas raviga nõustuma või sellest keelduma. Eelmainitud teguriteks on arsti soovitus, arsti arvamus usaldamine, kontakt arstiga, ravi kõrvaltoimed ning tuttavate ja lähedaste ravikogemused.

RT on eakate vähihaigete ravis üks olulisemaid raviviise, kuid sellegipoolest napib sellekohaseid kõrge tõenduspõhise kvaliteeditasemega (*level 1*) andmeid, sest kliinilistesse uuringutesse kaasatakse enamjaolt nooremaid patsiente (10). Sellele vaatamata on näiteks SIOG koostanud spetsiaalsed juhendid eakate tervistava kiiritusravi kohta erinevate kasvajapaikmete raames ja identifitseerinud ka tuleviku uuringusuunad. Tõenduspõhised juhised on SIOG välja töötanud rinnanäärme, kopsu, endomeetriumi, pärasoole, pankrease, söögitoru, pea- ja kaelapiirkonna ja kesknärvisüsteemi kasvajatele ning lümfoomidele (10).

PALLIATIIVNE KIIRITUSRABI EAKATEL

Kui vähi leviku tõttu ei ole kuratiivne kiiritusravi tehtav, on võimalik rakendada palliatiivset RTd erinevate sümptomite leevendamiseks. Samuti saab palliatiivset RTd pakkuda patsientidele olukorras, kus tervistav ravi ei ole rakendatav vähese oodatava elulemuse või kehva FRi tõttu (20).

Analoogselt kuratiivse RTga on eakatel ka palliatiivse RT kättesaadavus või sellele suunamine erialase kirjanduse andmeil tagasihoidlikum. Näiteks analüüsisid Wong jt (21) Ameerika Ühendriikide riikliku vähinstituudi SEER- (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) andmeid ja täheldasid, et üle 75aastased kopsu-, rinnanäärme- ja eesnäärmevähi haiged said luumetastaaside korral 8% ja ajumetastaaside korral 5% vähem RTd võrreldes nooremate patsientidega. Nimetatud uuringus sai palliatiivset RTd 42% patsiente vanuses 66–69 aastat. Palliatiivse RT osakaal kahanes vanusega ning oli vastavalt 38%, 32%, 24% ja 14% patsientidel vanuses 70–74, 75–79, 80–84 ja enam kui 85 aastat (21).

Palliatiivse RT peamised näidustused on peaaegu-, luustiku- ja rindkeremetastaasid. Westoff jt (22) analüüsisid Hollandi luumetastaaside andmekogu ning näitasid, et enamik valutavate luumetastaasidega eakaid patsiente sai kiiritusravist hea raviefekti ning nende üldine elukvaliteet oli sarnane nooremaeliste patsientidega. Seega on igati põhjendatud, et eakatele võimaldataks elukvaliteeti parandavat ning vaevusi leevendavat palliatiivset kiiritusravi.

TULEVIKUSUUNAD

Tulevikuprioriteedid on üksikasjalikult välja toodud SIOG tööühma väljaandes (10) ning selle alusel on edaspidi äärmiselt vajalik jätkuv eakate vähahaigete erinevate kasvaja-paikmete RT efektiivsuse ja tulemuslikkuse analüüs. Valideerida tuleb olemasolevaid eakate funktsionaalse hindamise meetodeid ning vajaduse korral arendada uusi, et objektiivsetel alustel välja valida patsiente, kellele RT on näidustatud ning kellel see on rakendatav. Oluliseks valdkonnaks on kliinilises praktikas kasutatavate juhendite väljatöötamine, mis aitavad MDK-I teha optimaalseid vähiravi otsuseid, arvestades kaasuvaid haigusi ja nende toimet vähiravile (sh RT) ning võimalikele tüsistustele. Vajalik on edasine analüüs selle kohta, kuidas uusi RT-tehnikaid saaks eakatel kasutada kuratiivsel ja palliatiivsel eesmärgil, samal ajal uurides ka nende kliinilisi ning bioloogilisi kõrvaltoimete aspekte.

KOKKUVÕTE

RT on eakate vähiravis üks olulisemaid ja paremini talutavaid raviviise. Eakate RT otsuse tegemine on väljakutseks, arves-

tades eriti patsientide heterogeensust, mis on tingitud neil esinevatest kaasuvatest haigustest, ja suurema tõenduspõhisusega ravijuhendite nappusest. Oodatava elulemuse prognostilised mudelid, GH ja FRi hindamine, kaasuvate haiguste mõju arvestamine ravi läbiviimisel ja kõrvaltoimete tekkes ning tõenduspõhised juhendid aitavad optimaalse raviotsuse tegemisel ja vajaduse korral ka eakate ravi modifitseerimisel.

Vanus ei saa olla põhjuseks eakale suboptimaalse kiiritusravi pakkumisel või ravist loobumisel. Otsus, kas RT teha või mitte, peab toimuma eaka patsiendi osavõtul multidistsiplinaarses konsiiliumis, et kooskõlastada erinevate raviviiside näidustusi ja ajastus. Kiiritusravi rakendamisel peab olema tagatud toetav ravi kõrvaltoimega toimetulekuks ja eaka patsiendi optimaalse funktsionaalse seisundi tagamiseks. Selgelt on vaja enam eakate kliinilisi uuringuid kiiritusravi tõhususe ja kõrvaltoimete analüüsiks.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Challenges in the radiotherapy of elderly cancer patients

Maire Kuddu¹

Radiotherapy (RT) is an effective and well tolerated treatment of elderly cancer patients both for curative and palliative purposes. Treatment decision making for the elderly is often challenging considering the heterogeneity caused by comorbidity and lack of high-level evidence based guidelines for elderly cancer patients. Prognostic tools for expected survival, geriatric assessment, assessment of the functional reserve, analysis of the impact of comorbidity on radiotherapy and treatment toxicity and evidence based guidelines help oncologists to make optimal treatment decisions for the elderly and to modify treatment if needed.

Chronological age could not be the reason for suboptimal radiotherapy or for not offering RT to the elderly if indicated. The decision to use RT should be made by a multidisciplinary team in presence

¹ Oncology and Haematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Maire Kuddu
maire.kuddu@regionaalhaigla.ee

Keywords: radiotherapy, evidence based, elderly

of patients presence in order to agree on different treatment modalities and their optimal timing. While providing RT effective supportive care should be guaranteed to cope with treatment toxicity and to maintain the optimal functional status of an elderly patient. Further research and clinical trials are needed to investigate the efficacy and side-effects of RT for elderly patients.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Coebergh IW, Maas HA, Aarts M. On the need of population-based studies of arbitrary cancer management in the elderly. *Radiotherapy and Oncology* 2015;suppl 1:S98–S99.
2. Delaney GP, Jacob S, Featherstone C, Barton MB. Radiotherapy in cancer care: estimating optimal utilisation from a review of the evidence-based clinical guidelines, 2003. <http://www.canceraustralia.gov.au>.
3. Coebergh JWW, Janssen-Heijnen MLG, Post PN, Razenberg PPA. Serious co-morbidity among unselected cancer patients newly diagnosed in the south-eastern part of the Netherlands in 1993–1996. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1131–6.
4. Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Louwman WJ, Maas HAAM, Coebergh JWW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:231–40.
5. Tyldesley S, Zhang-Salomons J, Groome PA, et al. Association between age and the utilization of radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:469–80.
6. Vulto AJ, Louwman M, Rodrigues R, Coebergh JWW. Referral rates and trends in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in South Netherlands, 1988–2002. *Radiother Oncol* 2006;78:131–7.
7. Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MV, et al. The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South-Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer* 2006;106:2734–2.
8. Chang BK, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy: a comprehensive review. *Am J Clin Oncol* 2007;30:637–44.
9. Li XA, Liu F, Tai A, et al. Development of an online adaptive solution to account for inter- and intra-fractional variations. *Radiother Oncol* 2011;100:370–4.
10. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Annals of Oncol* 2014;25:2134–46.
11. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. SIOG consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *JCO* 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8347
12. Smith GL, Smith BD. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2014;32:2669–78.
13. Bian SX, Hoffmann KE. Management of prostate cancer in elderly men. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:198–205.
14. Walz J, Gallina A, Saaad F, et al. A nomogram predicting 10-year life-expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576–81.
15. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, version 3.2012: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1081–7.
16. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987–98.
17. Stairmand J, Signal L, Sarfati D, et al. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systemic review. *Annals of Oncol* 2015;26:1325–32.
18. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: A users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 (suppl);76:S1–S2.
19. Puts MTE, Tapscott B, Fitch M, et al. Systemic review of factors influencing older adults' decision to accept or decline cancer treatment. *Cancer Treatm Rev* 2015;41:197–215.
20. Lutz S, Chow E, Hoskin P. *Radiation oncology in palliative cancer care*. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2013.
21. Wong J, Xu B, Yeung HN, et al. Age disparity in palliative radiation therapy among patients with advanced cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:224–30.
22. Westhoff PG, Graeff A, Reyners AKL, et al. Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2014;111:264–9.