

Väljakutsed eakate vähihaigete medikamentooskes ravis

Kristiina Ojamaa¹

Rahvastiku vananedes suureneb järjest vanemaealiste vähipatsientide hulk. Eaka pahaloomulise kasvaja prognoos ja ravivastus sõltuvad kasvaja fenotüübist. Oluline on enne ravivaliku tegemist läbi viia laiapõhjaline geriaatriline hindamine, mis aitab ennetada ravi käigus tekkivaid probleeme, mis omakorda võivad mõjutada ravi tulemust. Kuna kliiniliste uuringute põhjal ei ole võimalik üle 70aastaste patsientide ravivalikutest teha individuaalsemaid järeldusi, tuleks oluliste kaasuvate haigusteta ning heas üldseisundis vanurit ravida samade onkoloogilise ravi juhendite järgi, mis on kasutusel nooremate vähihaigete raviks. Eakatel tuleks siiski muuta ravimite doose ning raviskeemi, kui patsient on halvas üldseisundis või esinevad kaasuvad haigused. Vanemaealiste vähihaigete üldine elulemus on väike. Seetõttu on äärmiselt oluline leida põhjused, mis seda tingivad.

Rahvastiku pideva vananemise tõttu on pahaloomulistesse kasvajatesse haigestumus märkimisväärselt kasvanud, kusjuures enamik vähki haigestunud on vanemad kui 65 eluaastat. Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) on 2050. aastaks prognoosinud üle 60aastaste inimeste arvu kahekordistumist (1). Eestis sureb WHO andmetel iga neljas inimene pahaloomulise kasvaja tõttu, mis seab vähktõve surmapõhjustest teisele kohale kardiovaskulaarsete haiguste järel (2).

Sagedasemate pahaloomuliste kasvajatena (rinnavähk, munasarjavähk, kopsuvähk, lümfoomid ja ägedad leukeemiad) kliiniline kulgu võib vanemaealistel patsientidel võrreldes nooremaealistega erineda. Kui varem arvati, et vanemas eas käituvad kasvajakud vähem agressiivselt kui nooremas eas, siis praegu peetakse haiguse kulu olulisimaks määrajaks kasvaja molekulaarset fenotüüpi (3). Eakatel esineb vähktõbi on suureks väljakutseks tervele vähiraviga tegelevale meeskonnale, sest vananemisega seotud füsioloogilised protsessid võivad muuta patsientide keemiaravi taluvust. Artiklis on käsitletud enam levinud probleeme eakate vähihaigete süsteemses ravis.

KEEMIARAVI EFEKTIIVSUST MÕJUTAVAD TEGURID EAKATEL

Vähihaigete ravi on kompleksne ning kolm kõige olulisemat kasvajakasvatuse raviga liiki on kirurgiline, kiiritus- ja keemiaravi. Need kõik võivad olla märkimisväärselt tüsistuste

või kõrvaltoimete tekitajaks, kuid samas on nad ka väga olulised parima võimaliku ravitulemuse saavutamiseks.

Agressiivset vähihaigete ravi ei ole võimalik teha raskes üldseisundis, akuutses faasis haigustega või elundipuudulikkusega patsientidele. Näiteks on munasarjavähiga patsientide suurimaks raviga seotud prognoosiliseks teguriks kirurgiliselt optimaalse tsütoreduktsiooni saavutamine (olukord, kus kõhuõõnde ei jää silmaga nähtavat kasvajakude). See omakorda mõjutab kogu järgneva ravi (sh keemiaravi) efektiivsust. Peamisteks põhjusteks eesmärgi luhtumisel on patsiendi kõrge vanus ning kaasuvad haigused (4).

Kõrge vanus on riskitegurina välja toodud ka näiteks adjuvantse (operatsioonile järgneva) keemiaravi alustamise edasilükkamisel ning ravidooside redutseerimisel, mis omakorda on seotud lühema üldise elulemusega. Lisaks suurendab kõrge vanus keemiaravi tüsistusena aneemia ja neutropeenia tekke riski (5).

Vanemaealistel esineb sagedamini ka olulisi kaasuvaid haigusi. Kõrge vanus ja kaasuvad haigused on olulisteks riskiteguriteks keemiaravi ühe tõsisema tüsistuse – febrilise neutropeenia – tekkel. Febrilise neutropeenia tekkerisk kasvab vastavalt 27%, 67% ja 125%, kui esineb üks, kaks või enam kaasuvat haigust (6).

Hurria ja kaastöötajad uurisid 2010. aastal avaldatud uuringus 500 vähipatsienti

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Kristiina Ojamaa
kristiina.ojamaa@itk.ee

Võtmesõnad:
vähktõbi,
medikamentoosne ravi,
eakad

vanuses 65 aastat ja enam ning keemiaravi raskete (*Common Terminology for Criteria for Adverse Events*, CTCAE skaala III–V raskusastme) kõrvaltoimete riski. Selgus, et III–V raskusastme kõrvaltoimete riskiteguriteks on vanus 73 aastat või rohkem, kasvaja tüüp (seedetrakti või urogenitaaltrakti kasvaja), keemiaravi doos, polükemoteraapia kasutamine, kukkumised viimase 6 kuu jooksul, abistamise vajadus instrumentaalsete tegevuste puhul ning vähenenud sotsiaalne aktiivsus (7).

VANURITE HINDAMINE ONKOLOOGILISEKS RAVIKS

Erinevate ravimite või raviviiside taluvus vanuritel võib erineda. Eakate patsientide individuaalse ravi eesmärgi püstitamiseks ja parima ravi valikuks on Rahvusvahelise Geriaatrilise Onkoloogia Ühing (*International Society of Geriatric Oncology*, SIOG) soovitanud läbi viia üldise laiapõhjalise geriaatrilise hindamise (GH) (8).

GH on mitmemõõtmeline hindamismeetod, millega uuritakse erinevaid vanusega seotud aspekte, kaasa arvatud kaasuvaid haigusi, funktsiooni, füüsilist aktiivsust, kognitsiooni, toitumist, emotsionaalset staatust, ravimite kasutust, sotsiaalset tuge ning elukeskkonda. GH annab täpsema hinnangu patsiendi oodatavale aktiivsele elueale ja funktsionaalsele reservile kui standardne kliiniline läbivaatus. Lisaks aitab GH leida üles olukordi, mida niisama kahtlustada ei osata ja mis võivad ohustada ravitulemust, kui neile tähelepanu ei pöörata. Nendeks võivad olla kaasuvad haigused, puudulik toitumine ja sotsiaalse toetuse puudumine. GH on soovitatav läbi viia kõigil üle 70aastastel vähihaigetel patsientidel, eriti tähtis on see aga kõhetunud ja nõtradel isikutel (9). Seega võib GH olla adekvaatseks vahendiks, mille abil hinnata eaka vähipatsiendi sobivust keemiaraviks, aga ka mis tahes teise vähiravimeetodi rakendamiseks.

VANURITE OSALUS KLIINILISTES RAVIMIURINGUTES

Onkoloogias jõuab kliinilisse kasutusse järjest enam uusi ravimeid. Ravimite igapäevasesse kasutusse võtmisele eelnevad ravimi kliinilised uuringuid, kuhu on kaasatud sadu, kui mitte tuhandeid patsiente. Sageli on ravimiuuringutes seatud piirangud osalevate patsientide üldseisundile ja vanusele,

sageli ka vanuse ülempiirile. Kuigi vanemaelistel esineb rohkem pahaloomulisi kasvajaid, ei ole eakad kliinilistes uuringutes sageli piisaval määral esindatud.

Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Organisatsioon (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) on avaldanud seisukoha vanemaaliste osaluse kohta kliinilistes ravimiuuringutes. Selles toodi välja, et statistiliselt oluline ning ebapiisav vanemaaliste esindatus oli märgatav kõikides EORTC läbi viidud ravimi registreerimisele suunatud kliinilistes uuringutes, välja arvatud rinnavähi hormoonravi uuringutes. Vanemaaliste piiratud esindatus väljendus enim vanuserühmas 70 ja vanemad.

Eeltoodust lähtudes on kliiniliste tõendus põhiste soovitude leidmine vanemaaliste raviks väga keeruline, mistõttu on eakatel vähihaigetel oht saada alaravitud või olla ravitud raviskeemide põhjal, mille efektiivsus on kliinilistes uuringutes tõendamata. Seda olukorda on püütud seletada asjaoluga, et vanemaalised patsiendid ei talu üldiselt ravist tulenevat toksilisust ja nii arsti, patsiendi kui ka patsiendi perekonna ootused pikaajasest ravist tuleneva kasu suhtes on piiratud. Veel üheks põhjuseks, miks eakate patsientide osavõttu kliinilistest uuringutest piiratakse, võib olla uuringuajase suurema suremuse vältimine, kuna see vähendaks standardse ja katserühma vahel võimalikku saavutatavat statistilist olulisust. Teatavasti nõuavad kliinilise uuringu käigus suures hulgas toimuvad sündmused ka proportsionaalselt suuremat hulka kaasatavaid patsiente, mis omakorda suurendab uuringu kulutusi. Praeguses Euroopas, kus on keeruline motiveerida patsiente osalema ravimite kliinilistes uuringutes, on pigem tavaks kui erandiks üritada optimeerida uuringusse kaasatavaid, jättes seejuures välja teatud patsientide kategooriad, sealhulgas eakad (10).

ARSTI VALIKUD SÕLTUVALT PATSIENDI VANUSEST

Arsti subjektiivne suhtumine patsiendi vanusesse võib samuti olla üks ravivalikut mõjustavaist tegureist. Foster ja kaastöötajad uurisid 2010. aastal avaldatud töös onkoloogide ravivalikuid erinevates kliinilistes olukordades ning täheldasid, et kaugelearenenud, mitme maksametastasiga aktiivse (ECOG 1) naise puhul erinesid

onkoloogide otsused, lähtudes sellest, kas oli tegemist 63aastase või 85aastase patsiendiga.

Kombineeritud kemoterapiat, millele järgnes kirurgiline ravi, eelistas 63aastase patsiendi puhul 32% ning 85aastase puhul vaid 19% arstidest. Ravivalikutest eelistati vanemaealise patsiendi puhul vähem intensiivset ravi. Samas esmalt hormooni suhtes tundliku, kuid hiljem hormooni suhtes refraktaarseks muutunud kaugelearenenud luumetastaasidega heas üldseisundis (ECOG 1) eesnäärmevähiga patsiendi korral olulisi ravieelistuse erinevusi 61-aastase ja 72aastase patsiendi puhul ei täheldatud. Nii eelistas 85% onkoloogidest 61-aastase mehe ravi jätkamist palliatiivse keemiaraviga ning sama otsuse tegi 77% onkoloogidest 72aastase mehe puhul. Lokaalselt levinud rinnanäärmevähiga haige korral erinesid arstide adjuvantse ravi eelistused taas kord, olenedes selgelt patsiendi vanusest. Osalise mastektomia ja valvurlümfisõlme biopsia läbinud, kaasuvate haigusteta, heas üldseisundis (ECOG 0), östrogeenireseptori suhtes positiivse ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori tüüp 2 (HER2) suhtes positiivse ja IIA staadiumiga (T1N1M0) 63aastasele patsiendile eelistas 93% onkoloogidest intensiivset adjuvantset ravi, kuid 78aastase patsiendi puhul kõigest 66%. Ka soovitas 25% onkoloogidest eakamale patsiendile vähem toksilist raviskeemi bioloogilise ravi lisamisega. Mitteresetseeritava IIIB staadiumiga (T4N2M0), märgatava üldseisundi halvenemisega (ECOG 2) ning kaasuvate haigustega mitteväikeserakulise kopsuvähiga patsiendi korral olulist ravieelistuste erinevust patsiendi vanusest sõltuvalt ei esinenud. Siiski oli märgatav trend 58aastase patsiendi puhul valida pigem kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi, mida eelistas 61% onkoloogidest. 78aastasele patsiendile soovitas kombineeritud ravi vaid 46% arstidest. Seega järeldasid uurijad, et vanemaealistele vähipatsientidele pakutakse harvem standardset ravi kui noorematele patsientidele (11). Eeltoodud näidete põhjal saab selgelt kinnitada, et patsiendi vanus mängib arsti otsustes olulist rolli.

VANEMAEALISTE VÄHIPATIENTIDE ÜLDINE ELULEMUS ON VÄIKE

Erinevad uuringud on näidanud, et võrreldes nooremate patsientidega on üldine elulemus

vanemaealistel madalam (12). Viimane kehtib kahjuks ka Eesti vähihaigete kohta. Nii leidsid Baburin ja kaastöötajad 2014. aastal avaldatud uuringus, et kõige enam kaugelearenenud, kaugmetastaasidega rinnavähiga haigeid esines 70aastaste ja vanemate rühmas (11%). Samas moodustasid aastatel 2005–2007 Eestis kõikidest rinnavähki haigestunutest 32% just 70aastased ja vanemad patsiendid. Lisaks esines kõige väiksem 5 aasta suhteline elulemus vanuserühmas, s.o 70aastaste ja vanemate seas. Ka kaugmetastaaside puhul jäi 5 aasta suhteline elulemus selles vanuserühmas märkimisväärselt väiksemaks võrreldes vanuserühmaga 50–59 aastat (vastavalt 7% ja 15%) (13).

KOKKUVÕTE

Eestis puudub täpsem ülevaade vanemaealistele patsientidele tehtavast onkospetsiifilisest ravist, sealhulgas ka keemiaravist. Sellele vaatamata tuleks seda uurida, sest eelkõige vajavad selgitamist eakate vähihaigete lühema elulemuse põhjused. Arvestades suurt eakate vähihaigete hulka ning vähi koguhaigestumuse suurenemist, tuleb Eestis välja töötada meetmed eakate vähktõve varaseks avastamiseks ning haiguse ja sellega kaasnevate probleemide paremaks käsitlemiseks.

VÕIMALIKU HUVIDEKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemadega.

SUMMARY

Challenges in the medical treatment of elderly cancer patients

Kristiina Ojamaa¹

Aging has resulted in the emergence of a considerable number of older cancer patients. In the elderly, prognosis and treatment efficacy depend on the cancer phenotype. It is very important to perform comprehensive geriatric assessment in order to prevent possible cancer therapy-related problems that may affect treatment outcome. According to present evidence, it is not possible to draw conclusions and to find the most appropriate individual approaches to cancer treatment in the elderly, since

¹ Oncology Centre, East-Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Kristiina Ojamaa kristiina.ojamaa@itk.ee

Keywords: cancer, chemotherapy, elderly

older people are not recruited into clinical trials. Therefore, elderly patients are mostly treated according to guidelines which are more suitable for younger population. In cases of the worse performance status and significant co-morbidities, it may be needed to modify doses and treatment regimens. Overall survival of elderly cancer patients is low. The reasons of it should be extensively studied and addressed.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. WHO. Factsheet on Ageing and Health. <http://who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>.
2. Tervise Arengu Instituut. Surmapõhjused Eestis. 2015 <http://www.tai.ee/et/terviseandmed/tervisestatistika-ja-uuringuteandmebaas/uuendused/3596-surma-pohjusted-2014>.
3. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:1061–6.
4. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007;106:69–74.
5. Joseph N, Clark RM, Dizon DS, et al. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:401–5.
6. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Quality of life in oncology*. <http://qualityoflife.elsevierresource.com/articles/risk-factors-febrile-neutropenia-among-patients-cancer-receiving-chemotherapy-systematic#RiskfactorsforFebrileNeutropeniaFN>.
7. Hurria A, Togawa K, Mohili SG, et al. Chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective 500 patient multicenter study. *J Clin Oncol* 2010;15:9001.
8. Comprehensive Geriatric Assessment. International Society of Geriatric Oncology. http://www.sio.org/index.php?option=com_content&view=article&id=245&Itemid=160.
9. Balducci L, Colloca G. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surgical Oncology* 2010;19:117–23.
10. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010;46:1502–13.
11. Foster JA, Salinas GD, Mansell D, et al. How does older age influence oncologists' cancer management? *Oncologist* 2010;6:584–92.
12. Cancer Research UK. Cancer Survival by Age at Diagnosis. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/survival/age#heading-Zero>.
13. Baburin A, Aareleid T, Padrik P, et al. Time trends in population-based breast cancer survival in Estonia: Analysis by age and stage. *Acta Oncologica* 2014;53:226–34.