

GERİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA SİTOTOKSİK TEDAVİ PRENSİPLERİ

14. BÖLÜM

Duygu BAYIR GARBİOĞLU¹

GİRİŞ

Kanser görülme sıklığı yaşla birlikte arttığından, sitotoksik ilaçların 65 yaşın üzerindeki hastalarda etkinliği ve toksisitesi önemli ve tartışmalı bir alandır. Tüm kanserlerin ve kansere bağlı ölümlerin yarısından fazlası 65 yaşın üzerinde meydana gelir⁽¹⁾. Kanser, yaşlılarda yaygın olmasına rağmen, yaşlı hastalar prospektif randomize çalışmalara daha nadir olarak dahil edildikleri için tedavi kararları genellikle daha genç hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanır. Bu durum klinisyenin yaşlı hastalarda sitotoksik tedavi kararının rasyonel verilmesini zorlaştırmaktadır. Tedavi kararı verilirken yaşın farmakolojik sonuçlarının yanında; yaşlı kanser hastasının beklenen yaşam süresi, fonksiyonel rezervi, sosyal desteği ve kişisel tercihleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

YAŞLANMA İLE GÖZLENEN FARMAKOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yaşlanma ile ortaya çıkan farmakolojik değişikliklerin bilinmesi yaşlı hastalarda sitotoksik tedavi kararı verme aşamasında önem kazanmaktadır. Böbrek fonksiyonları, karaciğer metabolizması, vücut kompozisyonların dağılımı gibi yaşla ilişkili fizyolojik değişikliklerin etkisi ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde önemli olabilir.

Farmakokinetik Değişiklikler

Yaşlanma ile birlikte ince bağırsakların emici yüzeyindeki azalma ve splanik dolaşımdaki kısıtlama sebepli ilaçların ve besin maddelerinin emilimi giderek azalır^(2,3). Azalan mide hareketliliği ve mide salgısı da ilaçların emilimini geciktir-

¹ Uzm. Dr. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, duyugubayir@hotmail.com

SONUÇ

Yaşlı kanser hastasının yönetimi, giderek yaygınlaşan bir zorluk oluşturmaktadır. Yakın gelecekte yaşlı hastalar, tıbbi onkolog tarafından tedavi edilen en büyük hasta grubu olacaktır. Pediatrik onkoloji gibi, geriatrik onkoloji için de, tedavi eden doktorun dikkatini gerektiren, yaşla ilgili belirli hususlar vardır. Geriatrik popülasyon, heterojen popülasyondur ve bu nedenle basit kılavuzlar geliştirmek çok zordur. Kapsamlı bir geriatrik değerlendirme, kanser tedavisine ve sonucuna müdahale edebilecek diğer sağlık sorunlarının tespit edilmesini sağlar. Hekimler, destekleyici tedavi kullanımını ve sitotoksik kemoterapiye alternatifleri göz önünde bulundurmalı ve ayrıca ilaç etkileşimlerini, hasta uyumunu ve hidrasyon durumunu kontrol etmelidir. Onkologlar, yaşlı hastalarda ilaçlara verimi ve ilaçlara verilen yanıtı etkileyen yaşa bağlı fizyolojideki değişikliklere aşina olmalıdır. Genel olarak ve çoğu ilaç için, yaşın kendisi tam doz kemoterapi için bir kontrendikasyon değildir. Bu ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik temel prensipleri dikkate alınarak tedavi optimize edilebilir. Çoğu ajan için, yaşa dayalı olarak doz modifikasyonu için net yönergeler sağlamak mümkün değildir. Bir antikanser ajanın dozunu değiştirme kararı, farmakoloji bilgilerini kanser türü ve yaşlı hastanın durumu ile bütünleştirmesi gereken klinisyenin sorumluluğundadır. Yaşlı kanser popülasyonunda ilaç dozajına ilişkin daha ileri prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: geriatrik popülasyon, sitotoksik kemoterapi

KAYNAKÇA

1. Monfardini S, Aapro M, Ferrucci L, et al. Commission of the European Communities 'Europe against cancer' programme. European School of Oncology Advisory Report. Cancer treatment in the elderly. *Eur J Cancer*. 1993;29A: 2325-2330.
2. Crome P, Flanagan RJ. Pharmacokinetic studies in elderly people. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 26: 243-247.
3. Duthie EH. (1998). Physiology of aging: Relevance to symptoms, perceptions, and treatment tolerance. In Balducci L, Lyman GH, Ershler WB (eds), *Comprehensive Geriatric Oncology* (pp.247-262). Amsterdam:Harwood Academic Publishers.
4. Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system. *Drugs Aging*. 1994; 5:34-48.
5. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med*. 1989; 321:303-309.
6. Cova D, Beretta G, Balducci L.(1998). Cancer chemotherapy in the older patients. In Balducci L, Lyman GH, Ershler WB (eds), *Comprehensive Geriatric Oncology* (pp 429-442). Amsterdam:Harwood Academic Publishers.
7. Ray-Coquard I, Bachelot T, Sebban C, et al. Anemia and chemotherapy. *Bulletin du cancer*. 2003;90:133-143.
8. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;61:331-339.

9. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;14:193-212.
10. Rudd GN, Hartley JA, Souhami RL. Persistence of cisplatin induced DNA interstrand cross-linking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and younger individuals. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1995;35: 323-326.
11. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO et al. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. *Cancer.* 1995;75: 11-17.
12. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging: clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000;16: 251-267.
13. Campisi J. Cancer and age: the double sword of replicative senescence. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45: 482-488.
14. Rockwell S, Hughes CS, Kennedy KA. Effects of host age on microenvironmental heterogeneity and efficacy of combined modality treatment in solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:259-263.
15. Tew KD, Colvin M, Chabner BA.(1996) Alkylating agents. In: Chabner BA,Longo DL,eds. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. 2nd ed.* (pp:297-232) Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven.
16. Moore MJ. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinetic.* 1991; 20:194-208.
17. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1213-1242.
18. De Pas T, Curigliano G, Catania C, et al. Ifosfamide in the elderly: clinical considerations for a better drug management. *Critical Reviews in Oncology/hematology.* 2000 Feb;33(2):129-135. DOI: 10.1016/s1040-8428(99)00060-8..
19. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003; 97:2869-2879.
20. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15:1318-1332.
21. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancers. *Drugs.* 1997;54(suppl 4):22-29.
22. Biganzoli L, Robert C, Alessandro M, et al: A joined analysis of two European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) studies to evaluate the role of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyxtrade mark) in the treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006; 61:84-89.
23. Cubillo A, Cornide M, Lopez JL, et al: Renal Tolerance to Cisplatin in Patients 70 Years and Older. *Am J Clin Oncol.* 2001;24:192-197.
24. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, et al: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer.* 2007; 43:14-34.
25. Calvert AH, Egorin MJ. Carboplatin dosing formulae: Gender bias and the use of creatinine-based methodologies. *Eur J Cancer.* 2002;38:11-16.
26. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol.*2003; 21:2664- 2672.
27. Aparicio T, Desrame J, Lecomte T, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer.* 2003; 89:1439-1444.
28. Feliu J, Salud A, Escudero P, et al: XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2006;94:969-975.
29. Takimoto CH, Yee LK, Venzon DJ, et al. High inter- and inpatient variation in 5-fluorouracil plasma concentrations during a prolonged drug infusion. *Clin Cancer Res.* 1999;5:1347-1352.

30. Raghavan D, Suh T. Cancer in the elderly population: The protection racket. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 1795-1796.
31. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, et al. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. *Cancer.* 1995; 75:11-17.
32. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in High-Risk Stage II and III Colon Cancer: Final Report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005; 23:8671-8678.
33. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):808-815.
34. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: Safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol.* 2003; 14:1735-1743.
35. Louie SG, Ely B, Lenz HJ, et al. Higher capecitabine AUC in elderly patients with advanced colorectal cancer (SWOGS0030). *Br J Cancer.* 2013 Oct 1;109(7):1744-1749.
36. Sonnichsen DS, Relling MV. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 27:256-269.
37. Crombag MBS, de Vries Schultink AHM, Koolen SLW, et al. Impact of Older Age on the Exposure of Paclitaxel: a Population Pharmacokinetic Study. *Pharm Res.* 2019 Jan 7;36(2):33.
38. Kenmotsu H, Imamura CK, Ono A, et al. The effects of advanced age and serum α_1 -acid glycoprotein on docetaxel unbound exposure and dose-limiting toxicity in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;83(11):2416-2425.
39. Baker SD, Li J, ten Tije AJ, et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan;77(1):43-53.
40. ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA, et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 20;23(6):1070-1077.
41. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. "Vinorelbine is well tolerated and active in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A two-stage phase II study." *European Journal of Cancer.* 1997;33.3:392-397.
42. Shepherd FA, Abratt RP, Anderson H, et al. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1997;24(2 suppl 7):S50-S55
43. O'Reilly S, Armstrong DK, Grochow LB. Life threatening myelosuppression in patients with occult renal impairment receiving topotecan [letter]. *Gynecol Oncol.* 1997;67:329-330.
44. Mick R, Gupta E, Vokes EE, et al. Limited sampling models for irinotecan pharmacokinetics pharmacodynamics: Prediction of biliary index and intestinal toxicity. *J Clin Oncol.* 1996;14:2012-2019.
45. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, et al. Phase III Comparison of Two Irinotecan Dosing Regimens in Second-Line Therapy of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:807-814.
46. Miller AA, Rosner GL, Ratain MJ, et al. Pharmacology of 21-day oral etoposide given in combination with i.v. Cisplatin in patients with extensive-stage small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B study (CALGB 9062). *Clin Cancer Res.* 1997; 3:719-725.
47. Aita P, Robieux I, Sorio R, et al. Pharmacokinetics of oral etoposide in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43: 287-294.
48. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients with rheumatoid arthritis. A comparison with young patients. *J Rheumatol.* 1997; 24:1903-1909.
49. Gridelli C, Brodowicz T, Langer CJ, et al. Pemetrexed therapy in elderly patients with good performance status: analysis of two phase III trials of patients with nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clinical Lung Cancer.* 2012 Sep;13(5):340-346. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.12.002.