

# Kanserli geriatric hastalarda komorbidite ve klinik değerlendirme

## Comorbidity and clinical assessment in geriatric patients with cancer

Savaş TUNA

*İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı*

Koruyucu ve tedavi edici tıptaki gelişmeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmeler sonucu genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Tüm kanser vakalarının %50'si 65 yaş üzerinde görülür ve 65 yaş üzerinde ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sıradadır. Yaşlanma kişisel bir fenomendir ve takvim yaşıyla paralellik göstermeyebilir. Yaşlılarda kanser ve komorbidite insidansının da yüksek olduğu bilinmektedir. Yetmiş yaş üzerindeki kanser hastalarının yarıdan fazlasında en az üç komorbidite vardır. Geriatric nüfusta kanser tedavisi planlanırken öncelikle bireysel fonksiyonel kapasite iyi değerlendirilmelidir. Yaşlılar, erişkinlerin sadece yaşça büyükleri olmayıp, daha farklı fizyolojik özelliklere ve farmakolojik yanıt biçimine sahiptirler. Kapsamlı geriatric değerlendirme ile elde edilen bilgiler sayesinde yaşam beklentisi öngörüler ve kemoterapi komplikasyonları için yüksek riskli hastalar saptanabilir. Bu da standart ya da palyatif tedavi kararına olanak sağlar.

**Anahtar sözcükler:** Geriatric onkoloji; kapsamlı geriatric değerlendirme; komorbidite.

The developments in preventive and curative medicine, improvement of life conditions and nutrition have rapidly increased the number of elderly people in the general population. Approximately half of all cancer events occur in people 65 years and older. Cancer is the most second cause of all death in this patient population. Aging is a personal phenomenon and physiology may not necessarily be parallel to the chronological age. Elderly people are known to have a higher incidence of both cancer and comorbidity. Cancer patients age 70 and older have the least 3 comorbidities. Decision-making for cancer treatment in geriatric population must first evaluate personal functional capacity. Elderly people are not only older adults; they have unique physiologic features and pharmacological response patterns. Life expectancy and chemotherapy complication risks may be determined by comprehensive geriatric assessment and results of this assessment provide better judgment in the choice of standard or palliative treatment.

**Key words:** Comorbidity; comprehensive geriatric assessment; geriatric oncology.

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Bunda koruyucu ve tedavi edici tıp alanındaki ilerlemeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmelerin etkisi büyüktür. Buna paralel olarak ortalama yaşam beklentisinin artması ile 65 yaş üstü grubun tüm nüfusa oranı giderek artmaktadır.

M.Ö. 3000 yıllarında ortalama yaşam beklentisi sadece 18 yıl iken 2002'de 85 yıla ulaşmış olup 2020 için öngörü 90 yıldır. Altmış beş yaşındaki

bir bireyin yaşam beklentisi 17-20 yıldır. Seksen beş yaşındaki bir kadında ortalama yaşam beklentisi 7 yıl, erkekte 5.5 yıldır.

Yaşlıları kronolojik olarak sınıflandırmak gerekirse 65-74 (yıl) yaşlı, 75-84 ileri yaşlı, 85 ve üzerini ise çok yaşlı diye gruplandırabiliriz.

Yaşlanma, doku ve organların yapısında ve işlevlerinde negatif anlamda değişimlere yol açan ilerleyici fakat fizyolojik bir süreçtir. Bu nedenle yaşlılar, erişkinlerin sadece yaşça büyükleri olma-

yıp, pediatrik vakalar gibi daha farklı fizyolojik özelliklere ve yine farmakolojik olarak farklı yanıt biçimine sahip bireylerdir. Yaşlılarda, azalmış bazal metabolizma ve vücut kompozisyonunda değişiklikler sözkonusudur. Artmış lipid fraksiyonu, azalmış kas kütlesi nedeniyle ilaçların yarılanma ömürleri uzamıştır ve 30 yaş üzerinde bazal metabolizmadaki her yıl %1'lik düşüş nedeniyle zamanla daha yavaş ilaç metabolizasyonu ortaya çıkmaktadır.

Tüm kanser vakalarının %50'si 65 yaş üzerinde görülür ve 65 yaş üzeri ölüm nedenleri arasında kanser, kardiyak nedenlerden sonra ikinci sıradadır.

Yaşlanma kişisel bir fenomen olarak nitelendirilmektedir. Çünkü, takvim yaşları aynı olmasına karşın fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik açısından belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir.

Yaşlılarda kanser ve komorbidite insidansı yüksektir. Bu hastaların genel tıbbi durumlarındaki karmaşıklık, kanserin getirdiği ek sorunlar nedeniyle daha da güç bir hal alır ve sorunun çözümü için multidisipliner çalışmayı gerekli kılar.

Yaşlı nüfusunda daha yüksek sıklıkta kanser görülmesinin nedenleri olarak, karsinojen ajanlara daha uzun süre maruz kalım, DNA hasar akümü-lasyonu, tümör süpresör gen kaybı, hücresel onarım mekanizmalarında bozukluk, onkogen aktivasyonu ve immünitede zayıflama sorumlu gösterilmektedir.

Yetmiş yaş üzerindeki kanser hastalarının yarıdan fazlasında en az üç komorbidite vardır. Bunlara örnek olarak, iştih azlığı, görmede azalma, artrit, osteoporoz, bellek bozukluğu, adinami, depresyon, efor kapasitesinde azalma, konstipasyon, ürinyasyon zorluğu, hemoroid gibi rahatsızlıkları verebiliriz. Yine yaşlı nüfusunda esansiyel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kardiyak iletim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalıklar, diyabetes mellitus, subklinik hipotiroidi, romatoid artrit, osteoartrit gibi yandaş hastalıkların görülme insidansı daha yüksektir.

Geriatrik hastalarda kanser tedavisi planlanırken herşeyden önce, her bireyin işlevsellik düzeyi

ve sahip olduğu rezerv iyi değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalar için birçok değerlendirme aracı vardır. Uluslararası Geriatrik Onkoloji Birliği Çalışma Grubunun yaşlı hastalarda geriatrik değerlendirme kullanımına ait önerileri vardır.<sup>[1]</sup> Bununla birlikte, kanseri olan yaşlı hastaların standart bir değerlendirmesi konusunda geriatristler ile onkologlar arasında henüz bir görüş birliği yoktur.<sup>[2]</sup>

Yaşlılarda ilaç kullanımında da sorunlar vardır. Polifarmasi nedeniyle ilaç etkileşimleri sözkonusudur. Yaşın farmakokinetik üzerindeki etkisiyle azalmış emilim ortaya çıkar. Çünkü, yaşla birlikte mide motilitesi, salgı yapımı, splanik kan akışı ve emilim yüzeyi azalmıştır. Karaciğer hacmindeki ve kan akımındaki düşüş ile azalmış hepatik ilaç metabolizması sonucu ortaya çıkar. Glomerular filtrasyon hızı düştüğü için azalmış renal atılım nedeniyle bazı ilaçların toksisite riski artar.

Yaşlılarda sitokrom p450 klirensi, gençlere göre %20-25 azalmıştır. Polifarmasi nedeniyle inhibe olan sitokrom p450 nedeniyle antikanser ilaç metabolizması bozulur. Yaşlı hastaların çoğu eş zamanlı başka ilaç kullandıkları için bu durum biyoyararlanımı, dağılım hacmini ve ilaç klirensini etkiler.

Yağ, gençlerde vücut ağırlığının %15'ini oluştururken, yaşlılarda bu oran %30'dur. İntrasellüler su miktarı, 25 yaşında %42, 75 yaşında %33 oranındadır. Yaşlılarda, suda eriyen ilaçların vücuda dağılımı azalırken yağda eriyen ilaçların dağılımı ise artar.

Böbrek kitlesi ve işlevleri yaşla azalır. Gelişen glomeruloskleroz nedeniyle, plazma ultrafiltrasyon kapasitesi düşer ve özellikle 40 yaşından sonra glomerular filtrasyon oranı her yıl 1 ml/dk azalır.

Kemoterapiye bağlı ciddi komplikasyonlar yaşlı hastalarda artmıştır. Miyelosüpresyon, mukozit, geç bulantı ve kusma, kardiyomiyopati, periferik nöropati, merkezi nörotoksisite daha sık görülür.

Cerrahi girişim, solid tümörler için hala en etkili tedavi yöntemidir. Bununla beraber, yaşlı kanser hastalarında ameliyat genellikle suboptimal koşullarda yapılmaktadır. Yaşlılarda ameliyat öncesi kanser değerlendirmesi aracı henüz araştırma

aşamasındadır ve cerrahi girişime aday kanseri olan yaşlı hastaların genel sağlık durumunun tanımlanmasını amaçlamaktadır.<sup>[3]</sup>

Kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD) yaşlı hastaların bakım ve tedavisi için standart tıbbi değerlendirmeye oranla daha etkin olduğu kabul edilmektedir.<sup>[4]</sup> Kapsamlı geriatrik değerlendirme amaçları, doğru tanıları artırmak, tedavi için rehberlik etmek, sonuçları öngörmek ve zaman içinde ortaya çıkan klinik değişimi izlemek şeklinde belirlenmiştir. KGD, hastanın kapasitesini ve gereksinimlerini belirleyen ve öneriler üreten dinamik olarak işleyen bir süreç olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte kişiselleştirilmiş bir plan, KGD'nin anahtar konusunu oluşturmaktadır.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme önemi bilinmesine rağmen bugüne değin geriatrik onkoloji alanında gerçek anlamda incelenmemiştir. Tedavinin her aşamasında, yaşlı hastaların en uygun şekilde bakımı ve tedavisi için fiziksel, psikolojik ve tümöre ait değerlendirmeleri birleştiren multidisipliner bir yaklaşım ideal olmaktadır.

Geriatri alanının onkoloji uygulamalarına entegrasyonu için KGD'nin farklı alanlardaki potansiyel sorunları da saptayabilecek bazı tarama araçlarının kullanımı yoluna gidilmiştir.<sup>[5-7]</sup> Bununla birlikte, bugüne değin kanseri olan yaşlı hastalarda herhangi bir tarama testinin geçerliliği onaylanarak KGD ile karşılaştırılmamıştır.

Ayrıca onkoloji ile ilgili *çok boyutlu geriatrik değerlendirme* prosedürleri geliştirilmiştir. Bunların tamamlanma süresi 20 ila 150 dakika arasında değişmektedir.<sup>[8,9]</sup> Çok boyutlu geriatrik değerlendirmede onkolojik öykü, fizik bakı, Karnofsky Performans Skalası, günlük yaşam aktivitesi, enstrümental günlük yaşam aktivitesi ölçümleri ile fonksiyonel durum belirlenir. Fiziksel performans testi ve performansla yönelik mobilite değerlendirme gereci ile fiziksel yetenek belirlenir. Geriatrik bireyler için kümülatif hastalık derecelendirme ölçeği ile komorbidite belirlenir. Geriatrik depresyon skalası, mini mental durum muayenesi ile psikolojik durum belirlenir. Sosyal hizmet uzmanı ile görüşme, sosyal destek taraması ile sosyal durum

saptanabilir. Beslenme durumu mini beslenme değerlendirmesi ile diyetisyen tarafından polifarmasi de eczacı tarafından saptanabilir.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme ile ulaşılan bilgiler sayesinde yaşam beklentisi öngörülleri ve kemoterapi komplikasyonları için yüksek riskli hastalar saptanabilir. Günlük yaşamın herhangi bir enstrümental aktivitesinde bağımlı ve zayıf sosyal desteğe sahip hastalar kemoterapiye bağlı komplikasyonlar ile karşılaşma riski en yüksek hastalardır. KGD sonucu önceden belirlenmemiş medikal sorunlar saptanarak kanser tedavisi komplikasyonları azaltılır.

Seksen beş yaş ve üzeri, herhangi bir günlük aktivitede bağımlı, üç ve üzeri komorbiditesi olan veya bir ve üzeri geriatrik sendromu olan hastalar kırılabilir hasta olarak tanımlanır. Kırılabilir hastaların fonksiyonel rezervleri yoktur ve başlıca palyasyon adaylarıdır.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme ile üç grup hasta kategorisi elde edilir. Grup 1'de sağlıklı ve iyi performans statüsüne sahip komorbiditesi olmayan, fonksiyonel olarak bağımsız hastalar standart tedavi adaylarıdır. Grup 2'de yani kısmi bağımlılık gösteren iki veya daha az komorbiditesi olan hastalar bulunur. Eğer kanser yaşam beklentisini kısaltmış ise ve tedaviyi tolere edebiliyorsa bu hastalar da standart tedavi adaylarıdır. Eğer tedaviyi tolere edemiyorlar ise veya kanser yaşam beklentisini kısaltmamış ise palyasyon adaylarıdır. Grup 3'de tam bağımlılık gösteren güçsüzlük, üç veya daha fazla komorbidite veya bir geriatrik sendromu olan hastalar bulunur ve bunlar palyasyon için değerlendirilirler.

Komorbidite kanser riskini ve seyrini etkileyebilmektedir. Örneğin, hiperinsülinemi, prostat kanserinde hastalığa spesifik sağkalımın kötüleşmesi ile ilişkilidir.<sup>[10]</sup> Bu durum meme kanseri<sup>[11]</sup> ve kolon kanseri<sup>[12]</sup> için de geçerlidir.

Bununla birlikte, yaşlanmayla ortaya çıkan tüm hastalıklar kötü olarak değerlendirilmeyebilir. Örneğin, yaşlı hastaların üçte birinde hipotiroidizm bulunmaktadır; hipotiroidizmin tedavi edilmesinin veya edilmesinin daha düşük bir meme kanseri insidansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>[13]</sup>

Genel olarak gelişmiş ülkelerdeki yaşlı nüfusta metabolik sendrom prevalansı yüksektir<sup>[14]</sup> ve bu durum doğal olarak kanserli yaşlı hastaların sağ kalımını artırma çabalarını gerçekleştirmenin önünde önemli bir engel olarak ortaya çıkmaktadır. Örneğin, komorbidite, radikal prostatektomiden kaynaklanan erken mortalite ve komplikasyon yüksekliği ile bağlantılı bulunmuştur.<sup>[15]</sup>

Kemoterapi için yaşlı kanser hastalarının tedavisine en iyi yaklaşım kemoterapi öncesi KGD ile incelenmesi ve komorbiditelerin göz önüne alınması olacaktır.

İlk kemoterapi dozları renal ve hepatik fonksiyonlara göre ayarlanmalıdır. Tek başına yaşlılık hali herhangi bir ilaç için baştan kontrendike değildir. Fakat doz değişikliği gerekebilir. Toksikite yönünden yakın takip gerekir. Orta derece toksik kemoterapilerde granülosit koloni stimulan faktör kullanılması gibi önlemler alınabilir. Tedavinin toleransı için hemoglobün düzeyi 12 gr/dl civarında tutulmalıdır. Kırılgan hasta tanısına giren hastalarda amaç palyasyon olduğu için tek ajanlı tedaviler seçilebilir.

Toksikite yönünden güvenli olduğu için tedaviye düşük doz ile başlayıp, yavaş doz artırımı stratejisi uygulanabilir. Fakat bunun sakıncası, düşük doz yoğunluğu nedeniyle düşük yanıt oranına yol açmasıdır ve ayrıca erken direnç gelişimine neden olabilir. Bu sakıncalar nedeniyle alternatif ilaçlar seçilmesi daha uygun olur. Örneğin, sisplatin yerine karboplatin, adriamisin yerine epirubisin veya lipozomal formülasyonların seçilmesi, hemapoietik büyüme faktörlerinin, sitoprotektif ajanların kullanımı gibi uygulamalar yapılabilir.

Sonuç olarak, kanseri olan yaşlı hastaların sayısı giderek artmaktadır ve bu ilerleyici ve kaçınılmaz fenomene karşı koyabilmek için mutlaka kanser tedavisine yönelik stratejiler geliştirilmelidir. Tedavide, yaşlılıkta görülen ileri düzeydeki fizyolojik heterojenlik, bireye özgü sağ kalım olasılıkları, işlevsel rezervler, sosyal destek ve tercihler dikkate alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric

assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3):241-52.

2. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *Lancet Oncol* 2005;6(10):790-7.
3. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist* 2005;10(4):262-8.
4. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993;342(8878):1032-6.
5. Moore AA, Siu AL. Screening for common problems in ambulatory elderly: clinical confirmation of a screening instrument. *Am J Med* 1996;100(4):438-43.
6. Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM Jr, Drickamer MA, Marottoli RA, Pannill FC, et al. A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients. *Ann Intern Med* 1990;112(9):699-706.
7. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(12):1691-9.
8. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
9. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996;77(2):395-401.
10. Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(18):2887-95.
11. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):42-51.
12. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB 3rd, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(3):433-40.
13. Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, Bevers T, Strom S, Patangan M, et al. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer* 2005;103(6):1122-8.
14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination

- Survey. JAMA 2002;287(3):356-9.
15. Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. J Natl Cancer Inst 2005;97(20):1525-32.