Oncologia geriatrica: la selezione dei pazienti

Argomenti di Oncologia Geriatrica 1, pagg. 41-45
Pubblicato il 03/2014

Umberto Tirelli
Lucia Fratino

Dipartimento di Oncologia Medica
Centro di Riferimento Oncologico di Aviano - Istituto Nazionale Tumori Aviano

Corresponding author at:
12ª Strada Pedemontana Occidentale - Aviano
utirelli@cro.it

Ediscience, Siracusa

Abstract

Introduzione. Considerati l'attuale contesto demografico ovvero il numero di anziani sempre più alto e che l'aumento dell'incidenza di tumori aumenta progressivamente con l'età è opportuno, sarebbe opportuno inserire negli studi clinici controllati un campione più rappresentativo di questo subset di pazienti. Infatti attualmente sono solo i pazienti accuratamente selezionati che hanno accesso alle terapie innovative.

Scopo. Individuare i modelli assistenziali e gestionali più idonei e specifici per i pazienti oncologici anziani, includendo come elemento cardine la valutazione geriatrica nell'iter diagnostico e terapeutico.

Materiali e metodi. In questo lavoro sono state prese in considerazione sia l'esperienza propria del centro di Aviano che gli indirizzi di cura forniti a livello nazionale e internazionale dalle linee guida per la definizione del profilo geriatrico del paziente sia dall'esperienza di altri autori che hanno studiato la fattibilità di protocolli chemioterapici negli anziani, modulando i dosaggi e le schedule.

Risultati. Gli studi tenuti in considerazione, insieme agli studi clinici portati avanti dal centro oncologico di Aviano, mettono in evidenza il fatto che i pazienti anziani, nello specifico affetti da LNH, venivano esposti ad un overtreatment che li esponeva a tossicità grave o ad un undertreatment che ne pregiudicava il successo terapeutico. Uno studio randomizzato, che metteva a confronto lo schema CHOP con il VMP negli anziani, dimostrava che il protocollo CHOP era superiore in termini di tassi di risposta e sopravvivenza e che la tossicità ematologica era sovrapponibile nei due bracci, mentre la tossicità extraematologica era superiore nel braccio trattato con CHOP. Inoltre tramite un approccio patient-oriented, tramite uno strumento di valutazione geriatrica multidimensionale, è stato possibile ridurre la tossicità, anche grazie all'avvento del GCSF, considerando lo schema CHOP il trattamento standard anche negli anziani.

Conclusioni. Dall'esperienza del centro di Aviano e dalle linee guida di società nazionali ed internazionali risulta essenziale, per la differenziazione critica dei percorsi terapeutici nel paziente anziano oncologico, la valutazione multidimensionale che tenga conto delle comorbidità, dello stato funzionale e delle caratteristiche psicologiche.

KEYWORDS: oncologia geriatrica • valutazione multidimensionale • modelli assistenziali

Introduzione

È ben noto che, per la gran maggioranza dei tumori, l'incidenza aumenta progressivamente con l'età, (i tumori nelle persone di 70 o più anni sono quattro volte più frequenti che nelle persone di 45-64 anni) sebbene l'invecchiamento, di per sé, non possa essere considerato un fattore di rischio indipendente di cancro. Infatti, con l'aumentare dell'età aumenta la durata delle esposizioni ai principali fattori di rischio e l'invecchiamento rappresenta, sostanzialmente, un contenitore di tutte le esposizioni a carcinogeni che gli individui accumulano durante la vita. Peraltro, le modifiche immunologiche che si verificano nella popolazione anziana non possono escludere di essere un fattore favorevole per lo sviluppo dei tumori. Uno dei più importanti indicatori di questa scarsa attenzione è la frequente esclusione dei pazienti anziani dagli studi clinici controllati. Infatti, considerato l'attuale contesto demografico, il numero di anziani arruolati in protocolli clinici di ricerca, fonte necessaria per l'*evidence based medicine*, non è ancora rappresentativo della reale quota di popolazione anziana tra i malati di tumore. Attualmente, la letteratura internazionale suggerisce che sono pazienti anziani selezionati quelli che più facilmente hanno accesso alle terapie innovative, probabilmente selezionati in base a ridotte probabilità di sviluppare eventi avversi e comorbidità. Inoltre, non sono attualmente disponibili Linee Guida Nazionali di terapia per le più diffuse neoplasie della persona anziana. Nel frattempo i pazienti anziani dovrebbero essere valutati per un trattamento con lo scopo di guarire o di palliare a seconda della patologia di base e della sua estensione, esattamente come gli adulti, utilizzando al meglio la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia e la terapia biologica eventualmente in combinazione tra di loro. Ovviamente tenendo conto delle patologie concomitanti presenti negli anziani. Infine non si può prescindere dallo sviluppare un programma di screening e di diagnosi precoce anche per i pazienti anziani: infatti è inaccettabile per esempio che i tumori della mammella e del colon che proprio nei pazienti con età superiore ai 70 anni vedono il loro picco di incidenza, non possono essere oggetto di un programma di screening e di diagnosi precoce con la possibilità di diagnosticare in una fase precoce di malattia diversi casi che potrebbero beneficiare di trattamenti guaritivi. Si dimentica spesso che a 70 anni la spettanza di vita è di oltre 10 anni e sempre più si allungherà e pertanto la diagnosi di un tumore in una fase iniziale o in una fase avanzata comporta una differenza sostanziale di prognosi.

Sin dagli anni '70, l'Istituto Nazionale Tumori – Centro di Riferimento Oncologico di Aviano – è stato un pioniere della ricerca sui tumori nelle persone anziane. Il primo progetto finanziato dal CNR sui tumori dell'anziano ed il primo studio in Europa sui tumori negli anziani nell'ambito dell'EORTC sono stati condotti appunto presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano in quegli anni. In base ai risultati di quegli studi, pubblicati su diverse riviste mediche già negli anni '80, gruppi di ricerca internazionali e nazionali hanno poi tratto suggerimenti ed ispirazione per condurre ulteriori studi clinici utili ad identificare il cancro negli anziani come un tema caratterizzante, nei Paesi industrializzati, le attuali tematiche della lotta contro il cancro.

Scenario storico-culturale: la cura dei linfomi come modello di studio

Quando alla fine degli anni '70 decidemmo di affrontare lo studio sistematico del cancro che colpisce il segmento più vecchio della popolazione, c'era la diffusa opinione nel mondo dell'oncologia medica che l'anziano mal tollerasse la chemioterapia e la radioterapia. L'atteggiamento generale era di riservare a questi pazienti solo trattamenti di tipo palliativo, con la conseguenza che gli anziani venissero sostanzialmente esclusi dalla maggior parte degli studi clinici. Inoltre, quando trattati, i pazienti anziani con cancro venivano sottoposti a scelte empiriche di riduzioni di dosi e schemi terapeutici, quindi sostanzialmente trattati in modo insufficiente[1].

Partendo da questa situazione estremamente limitata, si decise di adottare come modello di studio il trattamento del linfoma non Hodgkin, (LNH) aggressivo, una neoplasia che: 1) ha il suo picco di incidenza nella sesta e settima decade; 2) è chemio- e radio-sensibile; 3) richiede trattamenti intensivi con intento guaritivo associati ad alto rischio di tossicità correlata al trattamento. Ripercorrere le tappe dei risultati ottenuti nella progressiva conoscenza del trattamento dei LNH negli anziani significa ripercorrere le prime fasi della storia dei tumori nell'anziano[2].

Le prime informazioni vennero dagli studi retrospettivi della casistica del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. Questi studi misero in evidenza un primo dato importante, cioè che i LNH dei pazienti anziani erano simili – dal punto di vista anatomopatologico – ai LNH della popolazione giovane e adulta (di età inferiore a 70 anni). Evidenziarono, inoltre, che i pazienti anziani presentavano più frequentemente dei giovani un interessamento extranodale. Un altro dato fornito dalle analisi retrospettive di casistiche più ampie provenienti dai centri dell'EORTC indicava che la percentuale di remissioni complete si riduceva con l'età, dal 68% nel giovane al 45% nell'anziano. In modo simile, anche la sopravvivenza libera da eventi (EFS) e la sopravvivenza globale (OS) diminuivano con l'età. L'età dunque rappresentava il più importante fattore prognostico di scarsa OS in LNH di grado intermedio e alto. Accanto a ciò, un dato emerso e in parte atteso: la grande possibilità di scelte terapeutiche nei giovani non aveva corrispettivo negli ultrasettantenni (essendo loro riservato frequentemente monochemioterapie o radioterapia palliativa) e l'eccesso di tossicità – soprattutto ematologica e cardiaca – negli anziani trattati con regimi chemioterapiaci più intensivi rispetto ai giovani adulti. Lo scenario, quindi, del paziente anziano affetto da malattia linfoproliferativa evidenziava caratteristiche biologiche simili (o forse più aggressive che nel giovane/adulto) con davanti a sé la prospettiva o di un *over-*

treatment, che lo esponeva a tossicità grave, o di *under-treatment* che ne pregiudicava il successo terapeutico. Questi primi dati costituirono il razionale scientifico per la definizione della fase successiva, in cui studi prospettici vennero specificamente studiati per identificare il trattamento ottimale del paziente anziano affetto da LNH[3,4].

Nel corso degli anni '80 numerosi studi prospettici dedicati all'anziano con LNH fornirono risultati utili per la formulazione e l'utilizzo di un protocollo di polichemioterapia specificamente disegnato per l'anziano: etoposide, mitoxantrone e prednimustine (VMP), testata in oltre 50 pazienti anziani. Si ottenne il 46% di risposte complete con una mediana di sopravvivenza di 12 mesi e un profilo di tossicità globale moderata. Questi risultati incoraggianti ci indussero, nel 1989 al CRO di Aviano, a condurre nell'ambito dell'EORTC uno studio randomizzato che confrontava lo schema CHOP, considerato lo standard del trattamento dei LNH, con lo schema VMP. Questo studio, non solo era il primo studio randomizzato per l'anziano, ma prevedeva di modulare il dosaggio della chemioterapia in base al performance status del paziente e alla tossicità riportata al primo ciclo di trattamento (considerato test della riserva funzionale d'organo). In tal modo, fu possibile evitare eventi avversi gravi da una parte e dall'altra fu possibile trattare con intento curativo attraverso un regime intensivo *tutti* i pazienti anziani con LNH, non selezionati e provenienti da diversi centri europei. I risultati dimostrarono che lo schema CHOP era superiore al VMP in termini di tassi di risposta e sopravvivenza (DFS e OS); che la tossicità ematologica era sovrapponibile nei due bracci di trattamento, mentre la tossicità extraematologica (alopecia, gastrointestinale e cardiaca) era significativamente superiore nel braccio CHOP.

Secondariamente, i risultati dimostrarono che questo approccio definibile "patient-oriented" permetteva di ridurre la tossicità almeno nel braccio CHOP. Da allora, grazie anche all'introduzione e alla diffusione dei fattori di crescita granulocitari, lo schema CHOP viene considerato il trattamento standard anche per anziani con LNH, con l'aggiunta poi del rituximab disponibile per uso clinico dal 2002[5].

Partendo dall'esperienza accumulata in quegli anni in Istituto, Diana Crivellari si fece promotrice nell'ambito dell'International Breast Cancer Study Group di studi sulla donna anziana affetta da cancro della mammella che permisero di chiarire in maniera definitiva il ruolo della terapia adiuvante in questa popolazione[6,7].

La selezione dei pazienti

L'invecchiamento è un fenomeno complesso ed altamente individualizzato che richiede modelli assistenziali e gestionali specifici. Esistono diversi modi di invecchiare, teoricamente che ne esiste uno per ogni singolo individuo. Fattori genetici ed ambientali e abitudini di vita fanno da sfondo al modo in cui ogni singolo individuo invecchia. Comunque si invecchi, la vulnerabilità e la fragilità caratterizzano tutte le fasi dell'invecchiamento esponendo gli anziani ad alto rischio di disabilità in assenza di compensazione e di interventi personalizzati di supporto. Poiché il paziente anziano può avere problemi complessi di ordine biologico, psicologico e/o sociale, l'elemento cronologico dell'età in sé non è sufficientemente distintivo delle sue riserve funzionali. L'approccio diagnostico terapeutico tradizionale non può essere considerato sufficiente per garantire al paziente anziano l'accesso ai mezzi diagnostici e alle terapie oncologiche più innovative in grado di garantire equità di trattamento.

L'Istituto Nazionale Tumori, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano ha, sin dalla fine degli anni '80, promosso l'integrazione delle metodologie proprie dell'oncologia con quelle della geriatria per la realizzazione di programmi di diagnosi e cura ponendo le basi di una nuova branca dell'oncologia, l'Oncologia Geriatrica. In particolare, grazie alla collaborazione tra gli oncologi dei principali Istituti Oncologici italiani come Silvio Monfardini, Vittorina Zagonel, Lazzaro Repetto, Riccardo Audisio e ricercatori geriatri come Luigi Ferrucci, nel 1996 si costituì un gruppo di studio multicentrico collaborativo, il Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer) che ha, per primo in Europa, realizzato e validato uno strumento di Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) per il paziente anziano affetto da tumore[8].

Negli stessi anni, Lodovico Balducci realizzava un programma di oncologia per Anziani presso il Lee Moffit Cancer Center di Tampa, Florida, basato sui principi e sulla metodologia della VGM. La VGM è considerata uno dei principi fondamentali ed unificanti della medicina geriatrica e rappresenta la parte principale dei programmi geriatrici.

L'uso della VGM in uno studio prospettico longitudinale in una popolazione oncologica anziana, ha dimostrato che essa rappresenta uno strumento conoscitivo più sensibile del Performance Status (PS) per riconoscere nella complessità dell'assistito geriatrico la disabilità e le limitazioni funzionali (intese come riserve funzionali d'organo, comorbidità, stato cognitivo, risorse familiari e/o sociali)[9].

Da allora la VGM come strumento di screening nel percorso diagnostico e per la suddivisione in categorie funzionali è il fondamento per la differenziazione critica dei percorsi terapeutici. Questo approccio metodologico ha ispirato molti studi nazionali e internazionali, ha innescato un dibattito nella comunità scientifica circa il migliore strumento di valutazione geriatrica da applicare che è tuttora in corso e ha creato un linguaggio comune di riferimento per chi si occupa di oncologia geriatrica. È infine degno di nota il fatto che organismi come l'EORTC, il NCCN e società scientifiche come la SIOG raccomandino l'applicazione di uno strumento di valutazione geriatrica negli studi dedicati all'anziano con tumore.

Un punto chiave in oncogeriatria è la selezione di pazienti che possono ricevere un reale beneficio dal trattamento: questi dati preliminari sembrano suggerire che l'inserimento di una valutazione geriatrica in una strategia decisionale può

affinare la gestione degli effetti collaterali senza escludere gli anziani per mero criterio anagrafico.

Da gennaio 2007 è attivo nell'ambito del Dipartimento di Oncologia Medica del nostro Istituto, un Programma di Cure dell'Anziano Oncologico appositamente strutturato per la ricerca clinica e di base e per l'assistenza degli anziani oncologici (fig. 1).

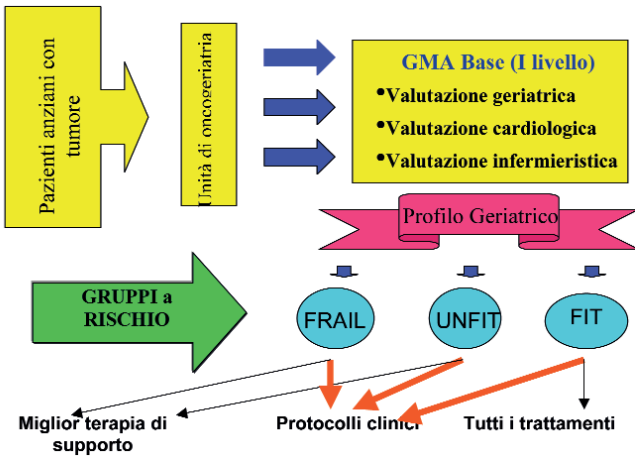

Figura 1. VGM come strumento di screening all'Istituto Nazionale Tumori di Aviano

Per tutti i pazienti è prevista una valutazione basale all'ingresso in studio ed una valutazione finale al termine dei cicli di chemioterapia programmati o annuale nelle pazienti in trattamento ormonale. L'obiettivo principale di questo programma è identificare e quantificare i problemi legati all'invecchiamento ed elaborare un piano personalizzato di cura ed assistenza.

L'utilizzo della Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM) come strumento di screening nel percorso diagnostico e la suddivisione in tre categorie funzionali, pazienti "fit" (cioè con caratteristiche funzionali tali da consentire un trattamento ritenuto standard per l'adulto), vulnerabili (cioè con documentati deficit di riserve d'organo tali da imporre riduzione di dose dei farmaci o l'utilizzo di farmaci a basso profilo di tossicità) e fragili, è il fondamento per la differenziazione critica dei percorsi terapeutici e per l'integrazione delle risorse offerte da ospedale, territorio, servizi residenziali.

L'unità di valutazione geriatrica (UVG) è un team multidisciplinare nell'ambito del quale le singole figure professionali interagiscono – ciascuno con la propria competenza – per delineare il profilo clinico funzionale della persona anziana.

L'UVG di I livello è formata da:

1. un medico esperto in onco-geriatria
2. uno psicologo
3. un infermiere di ricerca.

Compito della valutazione è di definire un profilo geriatrico del paziente finalizzato alla elaborazione di un piano di cura e assistenza personalizzato. Ciò, per garantire una più efficace inclusione dei pazienti anziani in protocolli sperimentali di ricerca clinica e per facilitare l'accesso alle cure anche degli anziani fragili rappresentativi della popolazione anziana.

Un esempio di applicazione di tale metodo valutativo nella pratica clinica lo si trova nell'esperienza condotta da Spina e al. Nell'ambito di uno studio finalizzato alla fattibilità e efficacia di una chemioterapia modulata per dosaggio e schedula secondo le variabili della VGM, al tipo e grado di comorbidità e della categoria di rischio di appartenenza (FIT, UNFIT, Frail) in pazienti anziani affetti da linfoma diffuso a grandi cellule (DLGL) (fig. 2).

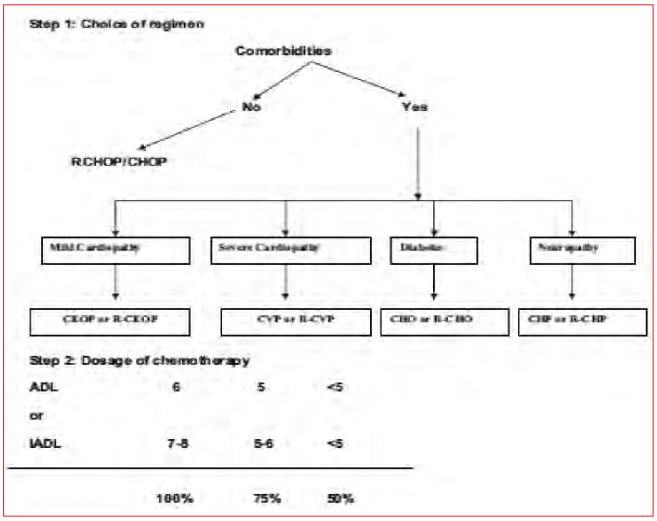

Figura 2. Chemioterapia modulata in base a VGM. Da M. Spina et al. The Oncologist 2012

Sono stati valutati 100 pazienti e per ognuno di loro si è "confezionato" un trattamento in accordo alla categoria funzionale di stratificazione. Il tasso di risposta completo è stato dell'81%, mentre per quanto riguarda la tollerabilità si è registrato il 14 % di neutropenia di grado 4°, il 2% di cardiopatia, il 2% di neuropatia, dimostrando che un regime chemioterapico modulato secondo la guida dello screening oncogeriatrico permette di ottenere buoni risultati in termine di tassi di risposta al prezzo di una tossicità accettabile[10].

In conclusione è dunque sempre più evidente l'importanza dell'introduzione di una valutazione "multidimensionale" di questi pazienti, che tenga conto delle comorbilità presenti, dello stato funzionale nonché delle caratteristiche psicologiche e di supporto sociale che caratterizzano il malato anziano e da cui non si può prescindere nella programmazione di un piano integrato di intervento così come suggerito dalla linee guida delle società nazionali e internazionali di oncologia AIOM e SIOG.

Referenze

1 Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, Aapro MS. Cancer in the elderly: why so badly treated? Lancet. 1990;335:1020-1022.

2 Tirelli U, Carbone A, Crivellari D, Volpe R, Franchin G, Veronesi A, Galligioni E, Trovò M, Tumolo S, Grigoletto E. A phase II trial of teniposide (VM 26) in advanced non-Hodgkin's lymphoma, with emphasis on the treatment of elderly patients. Cancer. 1984;54:393-396.

3 Tirelli U, Carbone A, Zagonel V, Veronesi A, Canetta R. Non-Hodgkin's lymphomas in the elderly: prospective studies with specifically devised chemotherapy regimens in 66 patients. Eur J Cancer Clin Oncol. 1987;23:535-540.

4 Tirelli U, Zagonel V, Errante D, Serraino D, Talamini R, De Cicco M, Carbone A, Monfardini S. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1992 Feb;10(2):228-36.

5 Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, Teodorovic I, Kluin-Nelemans JC, Thomas J, Bron D, Rosti G, Somers R, Zagonel V, Noordijk EM. CHOP is the standard regimen in patients > or = 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol. 1998;16:27-34.

6 Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. J Clin Oncol. 2000;18:1412-22.

7 Crivellari D, Price K, Gelber RD, et al. Adjuvant endocrine therapy compared with no systemic therapy for elderly women with early breast cancer. 21-year results of International Breast Cancer Study Group Trial IV. J Clin Oncol. 2003;21:4517-23.

8 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;77:395-401.

9 Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini F, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients An Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol. 2002;20(Issue 2):494-502.

10 Spina M, Balzarotti M, Uziel L, et al. Modulated Chemotherapy according to modified Comprehensive Geriatric Assesment il 100 consecutive eldrly patients with diffuse large B-cell lymphoma. The Oncologist 2012:17:836-846.