



Aggiornamenti in oncologia geriatrica

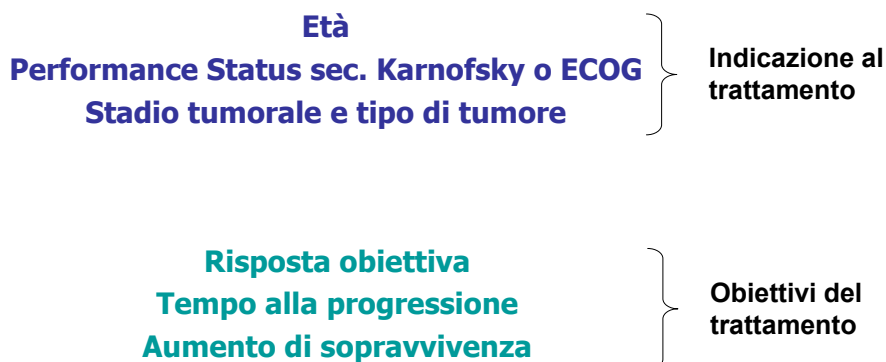
“La valutazione geriatrica multidimensionale vista dall’oncologo”

Daniela Marengo



VGM: Il punto di vista dell’oncologo

Gli strumenti base di valutazione dell’oncologo sono sempre stati:





VGM: Il punto di vista dell'oncologo

Questa valutazione si è rilevata inadeguata nel paziente oncologico anziano in tutti i suoi punti

Età: è progressivamente **aumentata l'aspettativa di vita** così come l'incidenza delle neoplasie aumenta con il crescere dell'età

KPS o ECOG: sono nati per valutare pazienti in **età lavorativa**

Tipo e stadio tumorale: le **caratteristiche biologiche** di molte neoplasie sono **peculiari negli anziani** e la presentazione della malattia è spesso in **stadio avanzato**



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

Tipo di risposta al trattamento: la prima cosa da chiedersi è se il paziente morirà per il cancro o con il cancro
→ **Valutazione dell'aspettativa di vita**

Obiettivo del trattamento: curare il paziente e non il tumore in se stesso
→ **Valutazione della tollerabilità del trattamento**
→ **Conservare l'autonomia e la qualità della vita**



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

VANTAGGI

- **ADL** e **IADL** migliori rispetto al KPS per gli aspetti funzionali
- **SPMSQ** valuta le capacità critiche del paziente
- **GDS** esplora lo stato dell'umore e indirettamente la compliance ai trattamenti
- **SUPPORTO SOCIALE** in particolare la presenza del caregiver ed i mezzi strutturali ed economici a disposizione
- **CIRS/SATARIANO** per l'analisi delle **COMORBILITA'** che giocano un ruolo importante sia nell'aspettativa di vita, sia nella tolleranza ai trattamenti
- Nel complesso fornisce una completa conoscenza dello stato di salute ma anche una conoscenza dell'ambiente e dello stile di vita

Multidimensional geriatric assessment in treatment decision in elderly cancer patients: 6-year experience in an outpatient geriatric oncology service

D. Marengo, R. Marinello, A. Berruti, F. Gaspari, M.F. Stasi, R. Rosato, O. Bertetto, M. Molaschi, G. Ciccone

Critical Reviews in Oncology/Hematology, Volume 68, Issue 2, November 2008, Pages 157-164

ABSTRACT

This prospective cohort study of consecutive elderly cancer patients was undertaken to evaluate the role of the multidimensional geriatric assessment (MGA) as an aid in treatment decision-making. A total of 571 cancer patients (aged ≥ 70) were enrolled during 6-year (1999–2005). All underwent MGA as part of the first evaluation. In multivariate analysis, the probability of receiving active, instead of palliative, treatment was negatively associated with increasing age (odds ratio = 0.69 every 5 years, $p = 0.005$), living alone (OR = 0.54, $p = 0.031$), dependence in activities of daily living (ADL score > 0 , OR = 0.41, $p = 0.003$) and a low body-mass index (BMI) (OR = 0.51, $p = 0.061$); while a positive association emerged for instrumental activities of daily living (IADL) score (OR = 1.12 per point, $p = 0.019$). Our data suggest that MGA, in addition to age, is a useful tool in clinical practice for deciding cancer treatment in elderly patients, with a major independent role played by living alone, ADL, IADL and BMI.



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE

SVANTAGGI

- E' uno strumento geriatrico nato per individuare e valutare la componente fragile della popolazione anziana
- E' nata con l'obiettivo di pianificare interventi di cura che riducano l'ospedalizzazione e la mortalità
- E' multifattoriale ma frammentaria nelle varie scale che la compongono e priva di un cut-off unitario che permetta di suddividere i pazienti in gruppi omogenei
- Richiede tempo e addestramento per l'esecuzione
- E' di difficile applicazione nella routine oncologica
- Non è chiaro quali degli items considerati siano predittivi di tossicità ai trattamenti oncologici o predittivi di mortalità nell'ambito delle singole neoplasie



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

Come valutare allora il paziente oncologico anziano?

Sono in corso studi su forme più sintetiche di
Valutazione Multidimensionale non ancora validate

Nell'ambito della VGM ci sono aspetti della
valutazione ancora dibattuti dei quali non esiste una
definizione condivisa in ambito geriatrico:

- **VULNERABILITA'**
- **FRAGILITA'**
- **AGING**



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

- **FRAGILITA':** esaurimento completo della riserva funzionale; l'anziano fragile può essere sopraffatto anche da uno stress minimo
- **VULNERABILITA':** condizione di riduzione critica della riserva funzionale che rende più suscettibile alla malattia e alla morte, ma può essere reversibile (condizione definita da Balducci "frailty")
- **AGING:** perdita di "entropy and fractality"
 - 1) entropy: progressiva riduzione della riserva funzionale
 - 2) fractality: progressiva riduzione nel coordinare differenti attività funzionali e governare le condizioni ambientali (esempio l'aumentata incidenza di fratture)



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

Sono state confrontate in Letteratura 2 misure di Fragilità: fenotipica e dell'accumulo di deficit

- La prima si basa su 5 criteri (debolezza muscolare, rallentamento motorio, stanchezza, scarsa attività fisica e perdita di peso involontaria) e considera "fragili" i soggetti con 3 o più criteri positivi
- La seconda si basa sulla somma di 70 variabili cliniche e consente un indice di fragilità

In oncologia NON disponiamo di Studi di correlazione della fragilità con outcome clinici



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

E' verosimile che la misurazione dello stato funzionale con ADL IADL("ceiling effect") sia inadeguata nell'individuare i soggetti significativamente a rischio di complicanze legate a un trattamento oncologico

Nell'ultimo anno sono stati pubblicati 3 studi che analizziamo insieme e che hanno elaborato uno score di rischio atto a predire la tossicità della CT o il rischio di morte nei primi 6 mesi



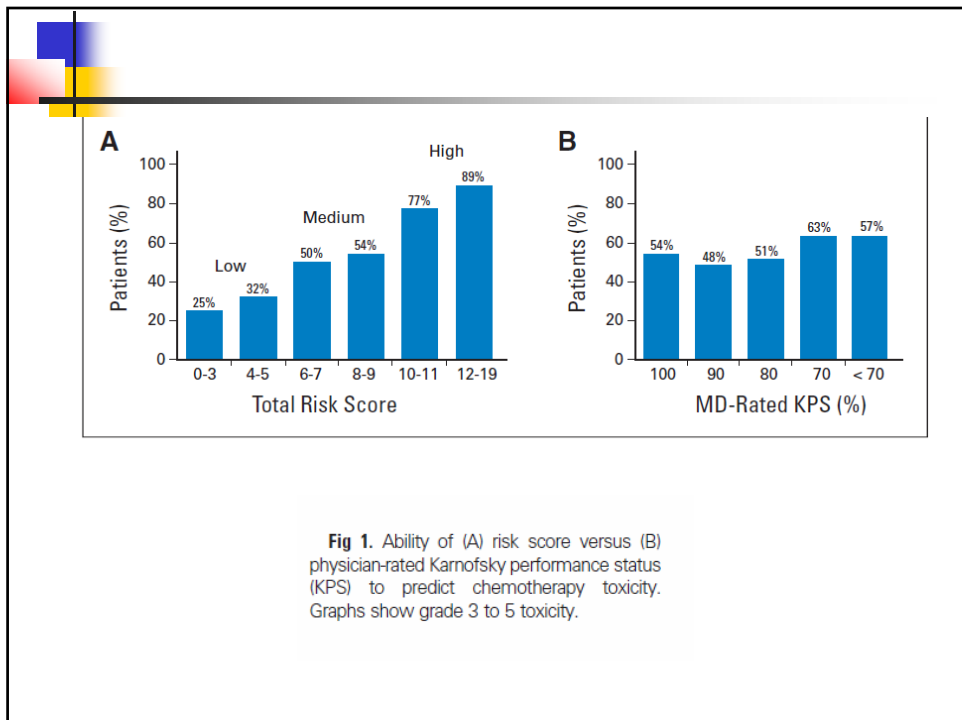
VGM: il punto di vista dell'oncologo

Lo **Studio di Hurria et al(JCO, Vol.29, September 2011)** ha analizzato 500 pazienti oncologici, sottoponendoli a una valutazione VGM più completa rispetto alle aree di funzionamento fisico(MOS Physical Health Scale, Timed Get Up and Go), sociale e cognitiva

Lo studio individua uno score medio di rischio di 7(0-19) di tossicità di grado 3°-5°, con uno schema di stratificazione del rischio in 3 categorie: basso, intermedio e alto rischio

Risk Factor	Prevalence		Grades 3 to 5 Toxicity		OR	95% CI	Score
	No.	%	No.	%			
Age $\geq$ 72 years	270	54	163	60	1.85	1.22 to 2.82	2
Cancer type GI or GU	185	37	120	65	2.13	1.39 to 3.24	2
Chemotherapy dosing, standard dose	380	76	204	54	2.13	1.29 to 3.52	2
No. of chemotherapy drugs, polychemotherapy	351	70	192	55	1.69	1.08 to 2.65	2
Hemoglobin < 11 g/dL (male), < 10 g/dL (female)	62	12	46	74	2.31	1.15 to 4.64	3
Creatinine clearance (Jelliffe, ideal weight) < 34 mL/min	44	9	34	77	2.46	1.11 to 5.44	3
Hearing, fair or worse	123	25	76	62	1.67	1.04 to 2.69	2
No. of falls in last 6 months, 1 or more	91	18	61	67	2.47	1.43 to 4.27	3
IADL: Taking medications, with some help/unable	39	8	28	72	1.50	0.66 to 3.38	1
MOS: Walking 1 block, somewhat limited/limited a lot	109	22	69	63	1.71	1.02 to 2.86	2
MOS: Decreased social activity because of physical/emotional health, limited at least sometimes	218	44	126	58	1.36	0.90 to 2.06	1

Abbreviations: GU, genitourinary; IADL, instrumental activities of daily living; MOS, Medical Outcomes Study; OR, odds ratio.





VGM: Il punto di vista dell'oncologo

Il confronto con il KPS dimostra che il modello discrimina in modo più preciso soprattutto la categoria dell'alto rischio , ma.....

dal punto di vista oncologico il punto critico è la complessità della VGM !



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

Nello Studio di **M.Extermann et al (Cancer, July 1,2012)** è stato valutato il rischio individuale di tossicità ematologica di grado 4° e non ematologica di grado 3°, secondo CTC 3.0 su 518 pazienti oncologici sottoposti a CT.

Sono state analizzate 24 variabili: età, sesso, BMI, pressione diastolica, stadio del cancro, comorbidità(con CIRS-G), polifarmacoterapia, emocromo, test epatici, LDH, Clearance creatinica, albumina, stato di salute autovalutata, EGOG PS, IADL, GDS, MMSE , MNA, invasione midollare e/o MTS, la tossicità attesa da CT (Chemotox) utilizzando

Table 4. The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) Score

Predictors	Points		
	0	1	2
Hematologic score^a			
Diastolic BP	≤72	>72	
IADL	26-29	10-25	
LDH (if ULN 618 U/L; otherwise, 0.74 /L*ULN)	0-459		>459
Chemotox ^b	0-0.44	0.45- 0.57	>0.57
Nonhematologic score^a			
ECOG PS	0	1-2	3-4
MMS	30		<30
MNA	28-30		<28
Chemotox ^b	0-0.44	0.45-0.57	>0.57

Abbreviations: BP, blood pressure; Chemotox, toxicity of the chemotherapy regimen (for details, see text); ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; LDH, lactate dehydrogenase; MMS, Mini Mental Health Status; MNA, Mini Nutritional Assessment; ULN, upper limit of normal.

^a For the combined score, add the points from the hematologic and nonhematologic score, counting Chemotox only once.

^b For examples of Chemotox values for specific regimens, see Table 6.

VGM: il punto di vista dell'oncologo

Il MAX 2 score, la risposta al tumore

IL CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients) è costituito di 2 parti:

- IADL, LDH, pressione diastolica e Chemotox sono risultati i migliori fattori predittivi di tox. Ematologica
- ECOG PS, MMSE, MNA e Chemotox sono i migliori fattori predittivi della tox. Non ematologica

Il CRASH score individua 4 categorie (0-3, 4-6, 7-9, >9), con un rischio di tossicità alle terapie che varia dal 61% al 100%



VGM: il punto di vista dell'oncologo

Il terzo **Studio di P.Soubeyran et al(JCO, Vol. 30 May 20, 2012)** evidenzia 4 fattori predittivi di mortalità entro 6 mesi in una serie di pazienti oncologici trattati con CT, che sono i seguenti:

- basso MNA, sesso maschile, un alterato Timed Get Up and Go e lo stadio del tumore, ...mentre non risultano tali ADL, IADL, MMS, GDS15



Table 4. Logistic Regression Model Analysis for Early Deaths (within 6 months) That Occurred for All Patients Who Received First-Line Chemotherapy (n = 339)

Risk Factor*	Odds Ratio	95% CI	P
Sex			
Female	1	Reference	
Male	2.40	1.20 to 4.82	.013
Tumor stage			
Localized	1	Reference	
Advanced	3.9	1.59 to 9.73	.003
Mini Nutritional Assessment			
Good nutrition, score > 23.5	1	Reference	
At risk/poor nutrition, score ≤ 23.5	2.77	1.24 to 6.18	.013
Timed Get Up and Go			
No impairments (≤ 20 seconds)	1	Reference	
Impaired	2.55	1.32 to 4.94	.006

NOTE: Model was adjusted for treatment site (regional and teaching hospitals v community hospitals).
 *Age, tumor site, Activities of Daily Living, Mini-Mental State, platelet count, and performance status were also included in the model but not retained because they were not significant.



VGM: il punto di vista dell'oncologo

In CONCLUSIONE:

- Nessuno di questi score ha avuto al momento applicazione in uno studio clinico prospettico sul paziente oncologico
- La terapia dell'anziano in oncologia rappresenta ancora un punto di NON chiarezza nella pratica clinica
- NON ci sono studi "ad hoc" per valutare se le terapie standard dei pazienti più giovani siano trasferibili negli over 70





ELSEVIER

Critical Reviews in Oncology/Hematology 78 (2011) 227–242

CRITICAL REVIEWS IN
*Oncology
Hematology*
Incorporating Geriatric Oncology

www.elsevier.com/locate/critrevonc

Targeted anti-cancer therapy in the elderly

Wilson Gonsalves^a, Apar Kishor Ganti^{b,c,*}

^a Department of Internal Medicine, Creighton University Medical Center, Omaha, NE, United States
^b Section of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, VA Medical Center, Omaha, NE, United States
^c Section of Oncology-Hematology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, United States

Accepted 8 June 2010

Bevacizumab				
Ramalingam et al. [46]	Lung	224 (≥ 70 years)	Elderly patients had no improvement in OS compared to chemotherapy alone	Greater
Kabbinnar et al. [49]	Colon	439 (≥ 65 years)	NR	Greater side effects compared to chemotherapy alone
Kozloff et al. [50]	Colon	896 (≥ 65 years)	Same 1 year survival and PFS	Increased arterial thromboembolic events in patients ≥ 75
Bajetta et al. [55]	Kidney	240 (≥ 65 years)	Similar improvement in PFS	Increased grade 3 or higher toxicities; mainly asthenia/fatigue
Nghiempu et al. [56]	Glioblastoma	N/A (age cut-off of ≥ 55 years)	Significantly better PFS and OS	N/A
Scappaticci et al. [57]	All	618 (≥ 65 years)	N/A	Greater arterial thromboembolic events when given with chemotherapy
Cetuximab				
Bouchahda et al. [60]	Colon	67 (≥ 70 years)	Comparable to historical data on younger patients	Comparable to historical data on younger patients
Sastre et al. [61]	Colon	41 (≥ 70 years)	Comparable to historical data on younger patients	Comparable to historical data on younger patients
Vermorken et al. [65]	Head/neck	77 (≥ 65 years)	Worse OS and PFS	N/A
Trastuzumab				
Brunello et al. [77]	Breast – metastatic	50 (≥ 70 years)	Response rate and time to progression for elderly patients comparable to historical data	Toxicity was not associated with age
Kozloff=BRITE				
65-74=533				
75-80=202				
>80=161				



VGM: il punto di vista dell'oncologo

Gli autori concludono con queste considerazioni:

Ancora pochi i dati sulla sicurezza ma anche sull'efficacia di queste molecole

La loro tollerabilità è equivalente o di poco superiore a quella dei chemioterapici

Sono necessari trials specifici per la popolazione anziana veramente rappresentativa di questa fascia di pazienti

Fino ad allora , il loro impiego deve essere usato con cautela

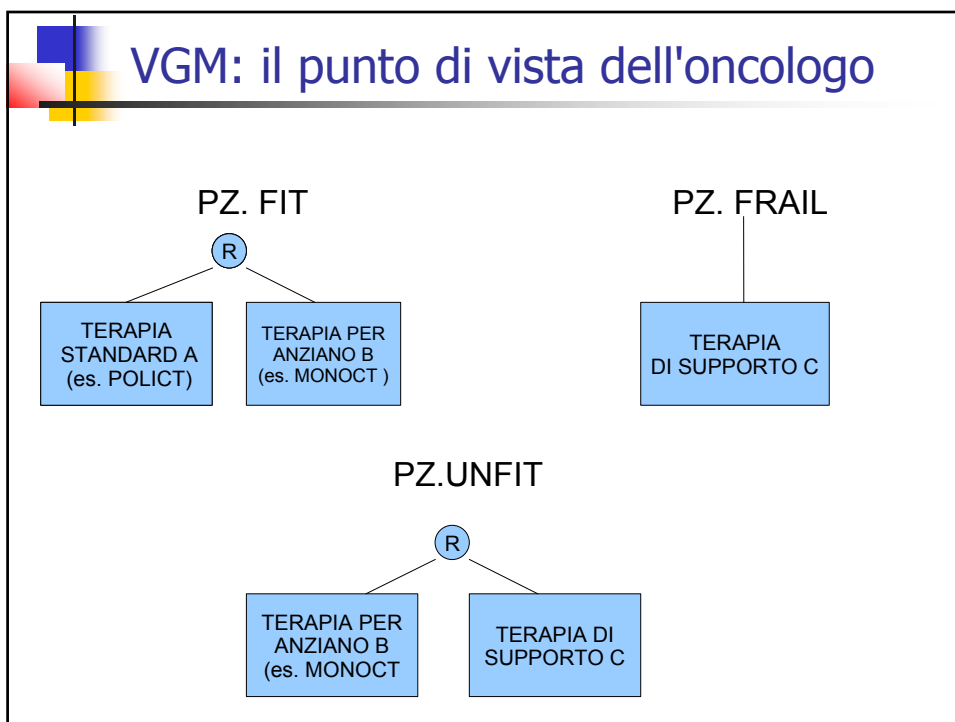


VGM: il punto di vista dell'oncologo

Questo tipo di studi dovrebbero confrontare l'efficacia e la tossicità di schemi terapeutici differenti nel paziente anziano e la Qualità di vita ad essi legata

Un modello operativo potrebbe essere il seguente:

In base alla valutazione VGM , la popolazione >70enne può essere stratificata in:





VGM: il punto di vista dell'oncologo

L'obiettivo di questo modello di studi è:

- Valutare l'efficacia in termini di sopravvivenza e la tossicità della terapia A vs terapia B nei pazienti fit
- Valutare la sopravvivenza e la tossicità della terapia B vs terapia di supporto nei pazienti Unfit
- Confrontare la sopravvivenza e la tossicità della terapia B nei pazienti Fit vs Unfit
- Confrontare l'efficacia in termini di sopravvivenza della terapia di supporto negli anziani Unfit vs anziani Frail



VGM: il punto di vista dell'oncologo

Dal punto di vista oncologico, si potrebbero evidenziare differenze significative fra gli schemi di trattamento

Il confronto fra pazienti Fit e Unfit, a parità di terapia, può fornire indicazioni agli oncologi sull'utilizzo della VGM come strumento predittivo delle decisioni terapeutiche.



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

CONCLUSIONI

- La valutazione dell'anziano da parte dell'Oncologo è ANCORA EMPIRICA
- La VGM nella nostra esperienza non si è dimostrata uno strumento predittivo di tossicità e/o mortalità nella gestione del trattamento dell'anziano oncologico



VGM: Il punto di vista dell'oncologo

CONCLUSIONI

E' necessario che l'Oncologo acquisisca competenze specifiche sulla VGM per valutare in modo più completo il paziente anziano oncologico , nel prenderlo in carica e sottoporlo ai trattamenti specifici

Sempre di più gli anziani oncologici > 75 anni dovrebbero essere inseriti in studi "ad hoc" per valutare il reale impatto dei trattamenti sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita

Altro punto chiave: favorire studi di Farmacocinetica/Farmacodinamica sui chemioterapici, finora difficili da condurre