

Gyakran előforduló időskori daganatokról: általános megfontolások

Dohán Orsolya MD PhD

Belgyógyász, endokrinológus, onkológus

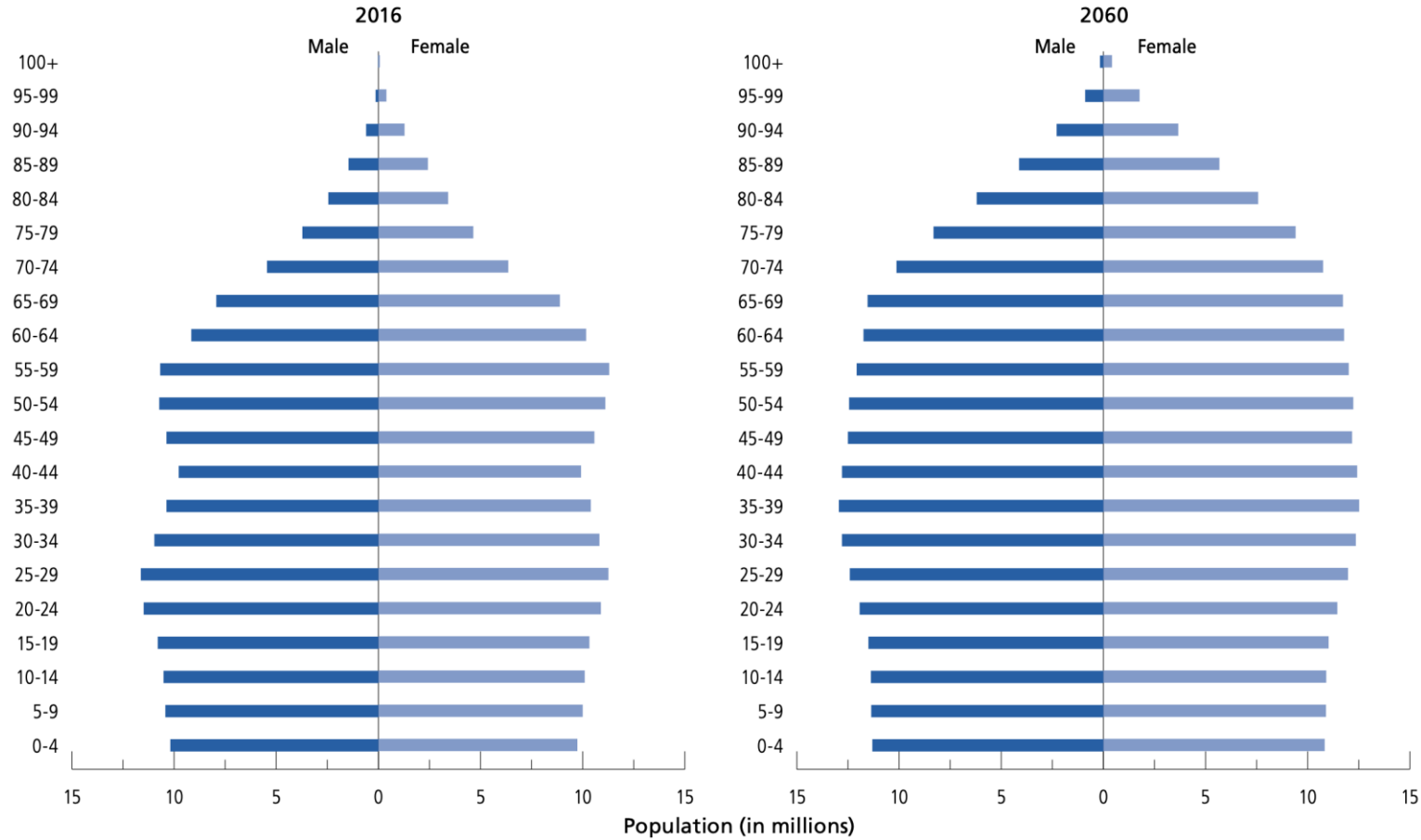
Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

dohan.orsolya@semmelweis.hu

2023.05.13 9:30. SE-ETK

Egyesült Államokban a 85+ életkorúak száma 2016-tól 2060-ig várhatóan 3x nő (6.4 millió – 19 millió)
 A nők aránya majdnem duplája a férfiaknak....

Figure S1. Age Distribution of US Population in Millions: 2016 versus 2060



Source: US Census Bureau, Population Projections 2017-2060.¹

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

TABLE 1. Highlights of Geriatric Oncology Timeline

Year	Highlights
1983	NIH Conference on Cancer in the Elderly
1992	International Conference on Geriatric Oncology-Buenos Aires
1992	Terry Fulmer, PhD, RN, FAAN, launches NICHE
1992	The EORTC Neoplasia in the Elderly Study Group was launched in Brussels, with Dr Monfardini as Chairman
1994	Senior Adult Oncology Program-Moffitt Cancer Center with Drs. Lodovico Balducci and Martine Extermann
1995	Cancer and Leukemia Group B Cancer in the Elderly Working Group chaired by Drs. Harvey Cohen and Hyman Muss
1996	Hartford Institute for Geriatric Nursing founded
1996	Oncology Geriatrics Education Retreat-Hartford Foundation and AGS sponsored
1998	NCCN Committee on Cancer and Aging
1998	Extermann showed that comorbidity and disability were independent variables compared with the performance status measures ⁴
1998	First Geriatric Oncology Fellowships in the United States funded by John Hartford Foundation
2000	SIOG founded
2001	Geriatric Oncology Consortium founded
2001	NIA/NCI Workshop; Exploring the Role of Cancer Centers in integrating Aging and Cancer Research
2002	French Geriatric Oncology Group founded
2005	NCCN publishes Senior Adult Oncology Clinical Practice Guidelines
2006	The CARG was founded by the late Arti Hurria, MD, and is currently co-led by Supriya Mohile, MD, MS, FASCO; Heidi Klepin, MD; and William Dale, MD, PhD
2006	First cooperative group trial in geriatric oncology published ⁵
2007	<i>Journal of Clinical Oncology</i> publishes first Special Series on geriatric oncology ¹

2007	<i>Journal of Clinical Oncology</i> publishes first Special Series on geriatric oncology ¹
2007	BJ Kennedy Award for research in geriatric oncology initiated by ASCO
2009	CALGB Breast Adjuvant Trial in older women published in <i>NEJM</i> by Muss et al ⁶
2010	ASCO established a Geriatric Oncology track for its Annual Meeting
2010	<i>Journal of Geriatric Oncology</i> begins publication
2011	Ten Priorities Initiative from SIOG chaired by Dr Extermann was published ⁷
2012	Puts et al publish first systemic review of GA in older adults in oncology ⁸
2013	Institute of Medicine report on cancer and aging ^{9,10}
2014	<i>Journal of Clinical Oncology</i> publishes second Special Series on geriatric oncology ²
2015	The EORTC Cancer in the Elderly Task Force was founded
2015	SIOG yearly Advanced in Geriatric Oncology Course at Treviso, Italy, was established
2016	Publication of U13 Research
2017	Publication of Modernizing Clinical Trial Eligibility by ASCO in <i>Journal of Clinical Oncology</i>
2018	Mohile et al published ASCO guidelines for GA of older patients with cancer undergoing chemotherapy ¹¹
2019	Conquer Cancer through the ASCO Foundation endowed an annual Young Investigator Award in Geriatric Oncology in honor of Dr Arti Hurria
2020	First time presentation at ASCO Annual Meeting of randomized controlled trials on the use of GA and cancer therapy outcomes.
2020	Twentieth anniversary of SIOG
2021	SIOG yearly Advances in Geriatric Oncology Course at Canberra, Australia, was established
2021	<i>Journal of Clinical Oncology</i> publishes third Special Series on Geriatric Oncology

NOTE. Reference: <https://ascopost.com/issues/october-10-2020/the-history-of-geriatric-oncology-1980-2015-part-1/>.
 Abbreviations: AGS, American Geriatrics Society; CALGB, Cancer and Leukemia Group B; CARG, Cancer and Aging Research Group; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; GA, geriatric assessment; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; NCI, National Cancer Institute; NIA, National Institute on Aging; NICHE, Nurse Improving care for Healthsystem Elders; NIH, National Institutes of Health; SIOG, International Society of Geriatric Oncology.

Számok, általános megfontolások

- 60-79 év között a vezető halálok: daganat
- 65+ korosztálynál diagnosztizálják az összes daganat 50%-át, és a daganatos halálozás 70%-a is ebben a korosztályban történik
- 2030-ra várhatóan az összes daganat 70%-át a 65+ korosztályban diagnosztizálják
- DE!! Klinikai vizsgálatokban a 65+ korosztály alulreprezentált !!!

- Mérlegelendő: kezelés várható előnye – geriátriai páciensek életkor miatti eleve rövidebb élettartama, csökkent stressz tűrő képessége
- De: idősek ugyanolyan jól is bírhatják a kezeléseket mint fiatalok megfelelő szupportációval
- Életminőséget csökkentő kezelés minimalis túlélési “haszonnal” kerülendő

Időskori daganatok.....

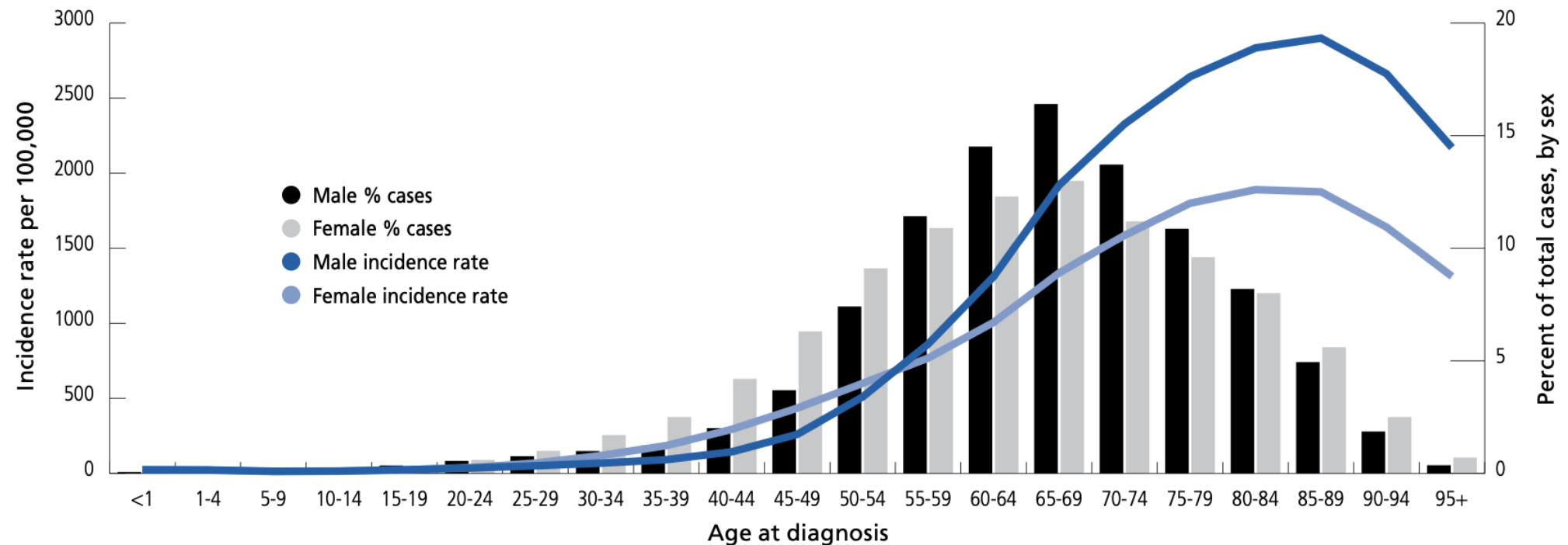
- Ha van gyermek onkológia, miért nincsen geriátriai onkológia?
- Geriátriai onkológiához specialis szakértelem szükséges a klinikai onkológián belül
- Miután a daganatos betegségek többsége idős korban jelentkezik, ezért minden onkológusnak, onkológiai szakdolgozónak kell ismeretekkel rendelkeznie e tekintetben

Időskori daganatok

- Daganaton **belüli** tényezők: Öregedés (öregedés biológiája) befolyásolja a tumor biológiáját – pl. szövettani típus, molekuláris profil ...stb (hogyan öregednek a daganatos sejtek??? Pl. HeLa..., Hogyan befolyásolja ezt az egészségesen öregedő környezet...stb)
- Daganaton **kívüli** tényezők:
 - Funkcionális diszabilitás
 - Sokféle gyógyszer szedése
 - Malnutrició, sarcopenia
 - Kognitív hanyatlás, depresszió
 - Életkorral változó farmakológiai tényezők (változó gyógyszer metabolizmus)
 - Szisztémás metabolikus változások
 - Kemoterápiás dózisok adaptációja

Daganat kialakulásának rizikója nő az életkorral. A csúcst a 80-as években érik el mind a nők, mind a férfiak.

Figure S2. Average Annual Incidence Rates and Case Distribution by Age, US, 2011-2015



Sources: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program, 18 SEER registries, custom data (2000-2015).

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Table S1. Leading Cancer Sites of New Cancer Cases and Deaths, Ages 85+, US

	Estimated cases, 2019			Rate, 2011-2015	Estimated cases, 2019			
	Male	N	%		Female	N	%	Rate, 2011-2015
Incidence	Lung & bronchus	9,800	16%	450.6	Breast	14,800	19%	332.8
	Prostate	7,960	13%	366.0	Colon & rectum	11,200	14%	252.0
	Urinary bladder	7,870	13%	361.7	Lung & bronchus	10,870	14%	244.4
	Colon & rectum	6,640	11%	305.2	Pancreas	4,150	5%	93.4
	Melanoma of the skin	4,000	6%	183.9	Non-Hodgkin lymphoma	3,710	5%	83.5
	Non-Hodgkin lymphoma	3,090	5%	142.1	Urinary bladder	3,360	4%	75.5
	Leukemia	2,740	4%	126.0	Leukemia	3,000	4%	67.6
	Pancreas	2,270	4%	104.1	Melanoma of the skin	2,510	3%	56.5
	Kidney & renal pelvis	1,730	3%	79.6	Uterine corpus	2,310	3%	51.9
	Stomach	1,390	2%	63.8	Ovary	1,900	2%	42.7
All sites	61,830			All sites	78,860			
	Estimated deaths, 2019			Rate, 2012-2016	Estimated deaths, 2019			
	Male	N	%		Female	N	%	Rate, 2012-2016
Mortality	Prostate	9,860	20%	452.9	Lung & bronchus	10,200	19%	247.8
	Lung & bronchus	9,700	20%	445.6	Breast	7,150	13%	173.7
	Colon & rectum	4,380	9%	201.1	Colon & rectum	6,740	12%	163.7
	Urinary bladder	3,410	7%	156.9	Pancreas	4,210	8%	102.2
	Leukemia	2,590	5%	119.2	Leukemia	2,630	5%	63.8
	Pancreas	2,530	5%	116.4	Non-Hodgkin lymphoma	2,570	5%	62.4
	Non-Hodgkin lymphoma	2,160	4%	99.4	Ovary	2,060	4%	50.1
	Liver & intrahepatic bile duct	1,230	3%	56.6	Urinary bladder	1,680	3%	40.7
	Kidney & renal pelvis	1,200	2%	55.1	Liver & intrahepatic bile duct	1,380	3%	33.4
	Esophagus	1,120	2%	51.4	Uterine corpus	1,330	2%	32.4
All sites	49,040			All sites	54,210			

Note: Estimated cases and deaths for 85+ are based on proportions of cases/deaths in that age group for each cancer in the NAACCR (2011-2015) and NCHS (2012-2016) data applied to the overall estimates for 2019.

Sources: Incidence rates - North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR), 2018. Mortality rates - National Center for Health Statistics (NCHS), 2018.

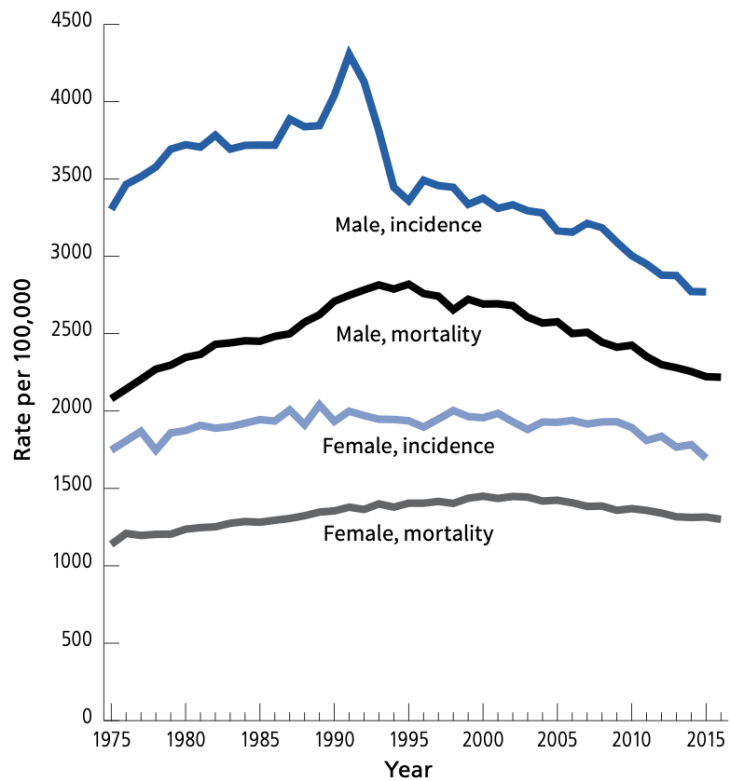
©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Idős férfiakban (85 felett) leggyakrabban diagnosztizált daganatok: tüdő (16%), prosztatata (13%), húgyhólyag (13%)

Idős nőkben (85+): emlő (19%), CRC (14%), tüdő (14%)

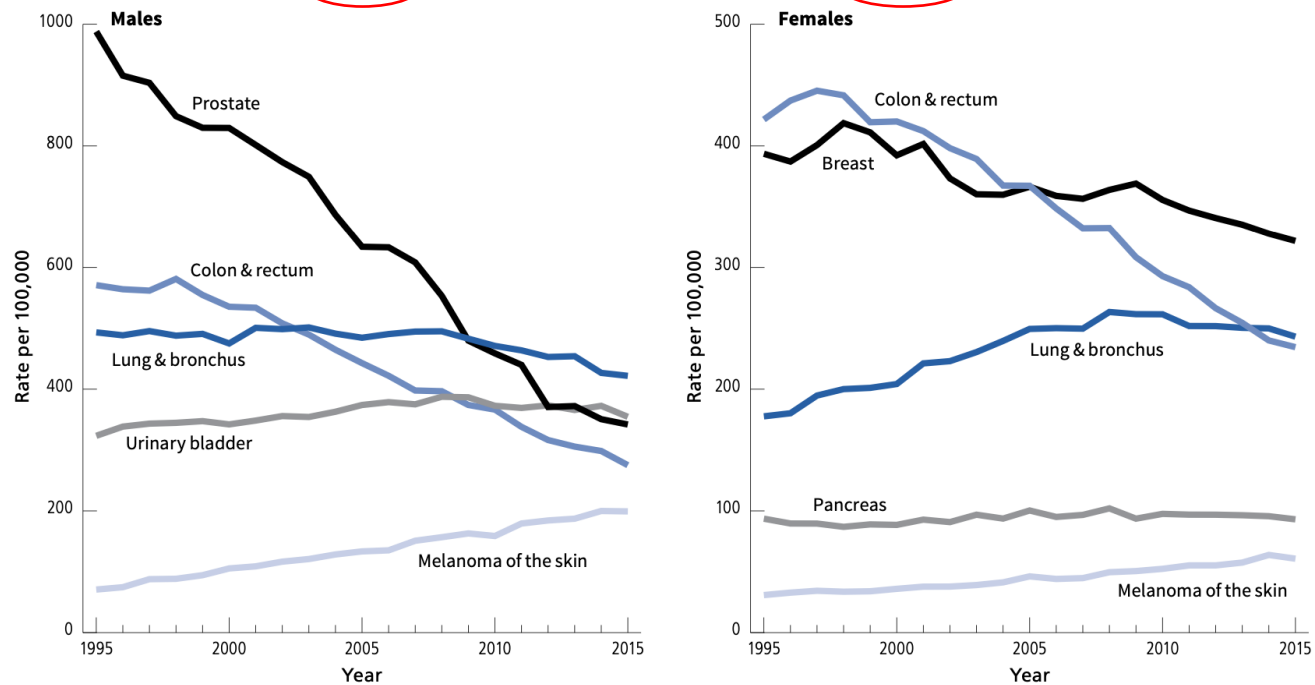
85+ idősokorúaknál az **elmúlt évtizedekben** csökkenést mutat az incidencia és a mortalitás is.....
 korábbi életkorban bevezetett szűrés/diagnózis/kezelés?

Figure S4. Trends in Cancer Incidence and Death Rates by Sex, Ages 85+, US, 1975 to 2016



Sources: Incidence – SEER 9 registries, 2018. Mortality – NCHS, 2018.
 ©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

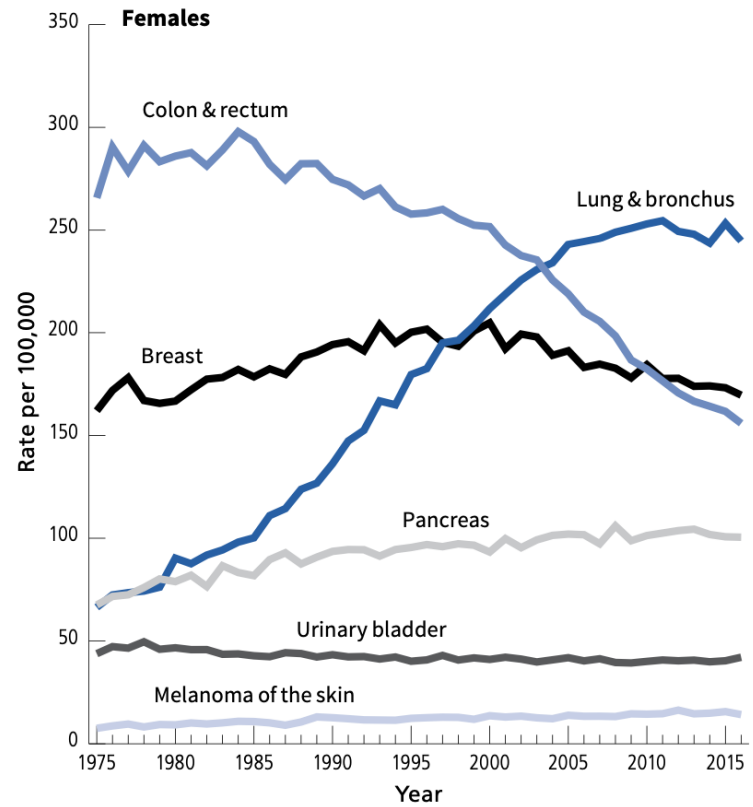
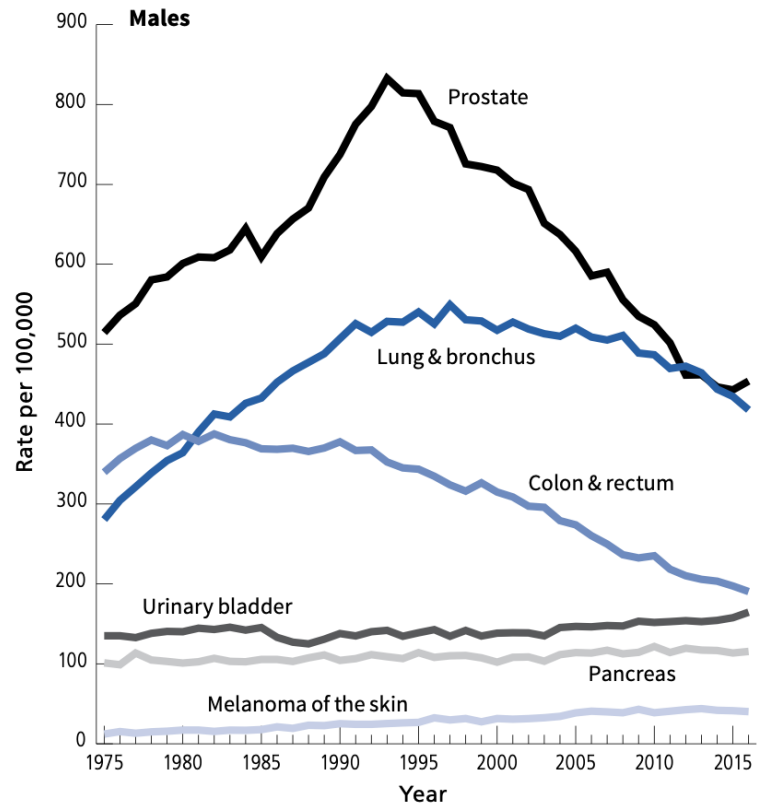
Figure S5. Trends in Cancer Incidence Rates for Selected Sites, Ages 85+, US, 1995-2015



Note: Rates have been adjusted for reporting delays using delay ratios from the SEER 18 registries.
Sources: NAACCR, 2018.

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Figure S6. Trends in Cancer **Death Rates** for Selected Sites, Ages 85+, US, **1975-2016**



Sources: NCHS, 2018.

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

- Daganat rizikó növekszik 80-84 éves korig nőkben, 85-89 éves korig férfiakban. Háttérben: káros hatások kumulatív expozíciója (dohányzás, túlsúly, alcohol) és a genetikai mutációk.
- Idősebb (90+) korban a rizikó csökken – oka? – korral csökken a genetikai érzékenység a károsító tényezőkkel szemben, a sejtek kevesebbet, lassabban osztódnak, öregedő immunrendszer “daganatellenes légköre” (?)
- 90 év felett gyakoribb daganatok: CRC, pancreas, gyomor, húgyhólyag, leukemia, melanoma. Ok?

Időskori daganatok diagnózisát, kezelését komplikáló általános tényezők

- Társbetegségek gyakoriak
- Kognitív funkciók hanyatlása
- Törékenység, esendőség

- Diagnóziskor előrehaladott stadium – mert szűrés nem javasolt (75 év felett több a hátránya mint az előnye)
- Klinikai vizsgálatokban az idősebbek (65+) alulreprezentáltak

Szűrés?? (“egészségesben” daganat keresése)

- Idős korban diagnóziskor a daganat többnyire előrehaladott, korai stádiumú daganat diagnózisa ritkább mint fiatalabb korban. Ennek oka részben a szűrővizsgálatok hiánya.
- 85+ szűrés nem is javasolt, mert önmagában a szűrés káros lehet, akár az életkilátásokat is befolyásolva (szükséges kiegészítő vizsgálatok, emocionális stressz, túldiagnosztizálás/túl-kezelés)
- Általánosságban, ha 10 év alatti az életkilátás, szűrést nem javasolnak az irányelvek (de egyénileg háziiorvosi vizsgálatok fontosak...)
- Időskorban gyakoribb az “unstaged” daganat, mert a páciens nem tud végigmenni minden szükséges vizsgálaton (mintavétel...nehézségei...)

Túlélés

- 85+ korban a legalacsonyabb túlélési ráta előrehaladott betegség esetében, ebben a kezeléseket melléhatásainak is szerepe van.

Survivorship - Resilience – rugalmasság

segíthető-e időskori daganatos betegség és kezelésének túlélése?

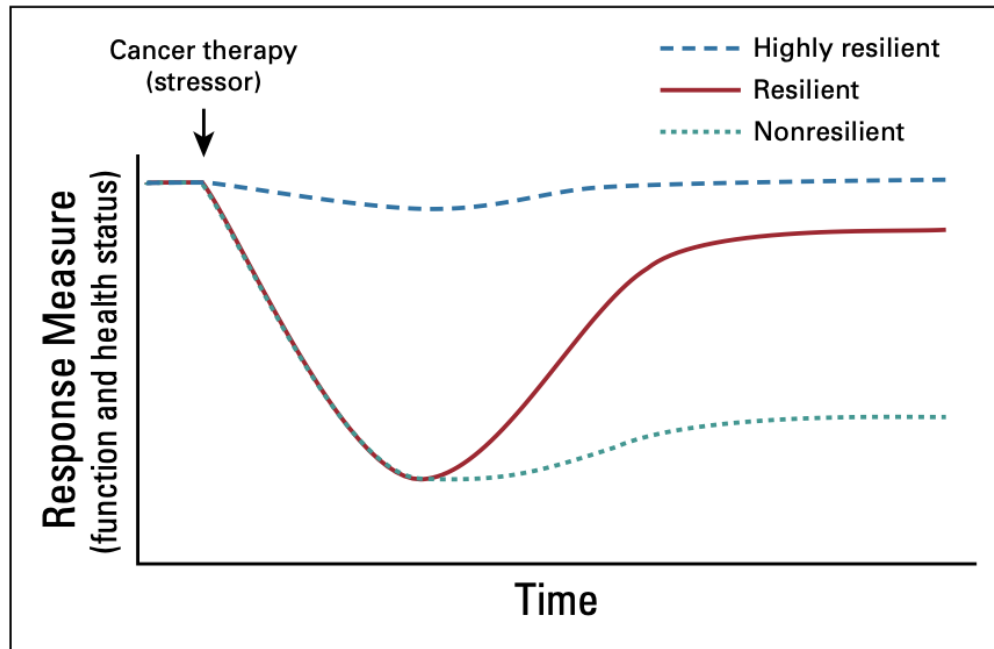


FIG 1. Longitudinal response to cancer therapy is dynamic and variable.

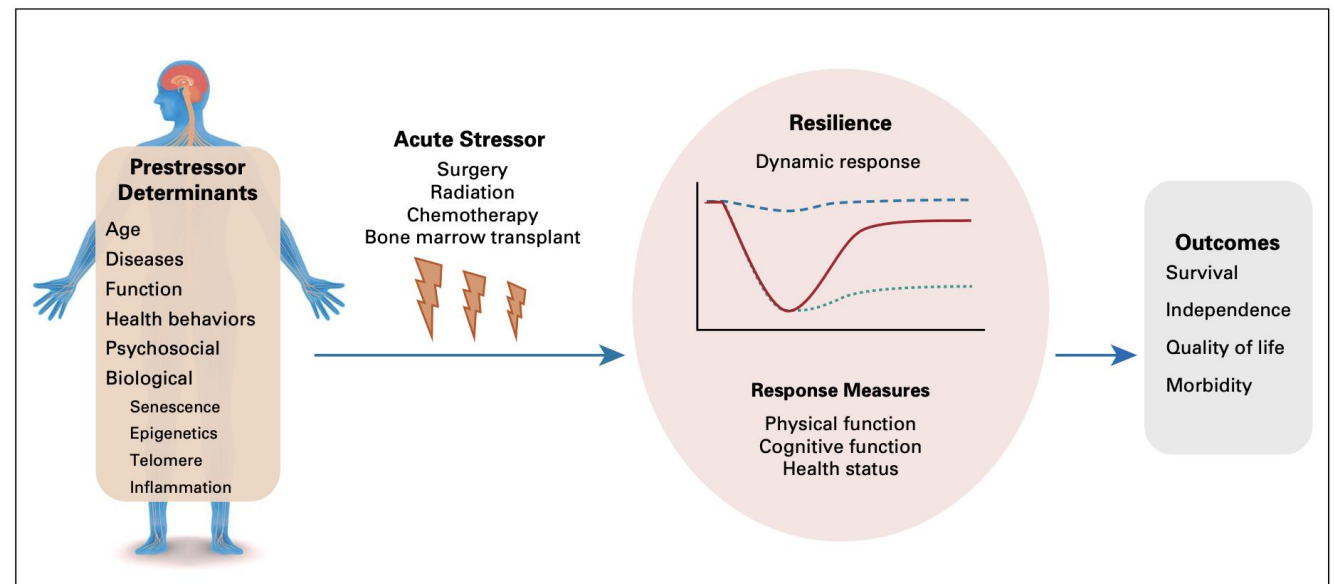


FIG 2. Conceptual framework of resilience and cancer therapy.

Resilience - rugalmasság

- Daganatterápia utáni “rugalmasság” előzetes megítélésére biomarkerek keresése
- Megérteni a biológiai mechanizmusokat amik a terápiára adott heterogén rugalmasságot magyarázzák
- Rizikót mérni – kik azok akiknél a sikeres daganatterápia után kognitív zavar, funkcionális diszabilitás alakulhat ki
- A háttérben álló biológiai mechanizmusok gyógyszeres targetálása

Dagantos túlélők daganatellenes kezelés okozta következményei és ezek kezelésének lehetőségei

TABLE 1. Health Conditions Observed in Cancer Survivors After Selected Examples of Cancer Treatments, Which Might Be Prevented and/or Mitigated Through Enhancing Specific Resiliencies Before and/or During Cancer Treatment

Health Condition	Cancer Therapy	Potential Strategies for Resiliency
Arthritis	Cyclophosphamide Aromatase inhibitors	Improving or maintaining physical function
Cardiomyopathy	Adriamycin Trastuzumab	Improving cardiovascular fitness
Carotid artery stenosis	RT	Improving cardiovascular fitness
Cataracts	Tamoxifen	Improving or maintaining function
Chronic constipation	Taxol Cisplatin Vincristine	Improving nutritional balance
Dementia or attention deficits	Methotrexate RT ADT	Sustained cognitive function
Hearing loss	Cisplatin Carboplatin	Improving or maintaining function
Hypothyroidism	Imatinib Sunitinib	Improving nutritional balance
Liver disease	Imatinib	Sustained cognitive function
Muscular weakness	Taxol plus cisplatin ADT	Improving or maintaining physical function
Osteoporosis	Glucocorticoids ADT Bisphosphonates	Improving or maintaining physical function
Pulmonary fibrosis	Bleomycin Carmustine	Improving or maintaining physical function
Sexual dysfunction	ADT	Improving emotional health
Urinary incontinence	Surgery RT	Improving or maintaining function

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; RT, radiation therapy.

Néhány speciális megfontolás gyakoribb időskori daganatok esetében

- Emlőrák
- Tüdőrák
- Prostatarák
- Melanoma
- CRC

Emlőrák – életkor függő biológiai különbségek

- Idősebb korban minden altípus előfordul, de valamennyivel kevesebb az agresszív tripla negatív, és HER2+ emlőrások előfordulása, és gyakoribb a luminalis emlőrák előfordulása, szemben a fiatalabb korrallal
- Mutációs profil is különböző idős korban, pl. kevesebb a TP53 mutáció, de gyakoribb a PIK3CA mutációl előfordulása
- Kor függvényében változik a szisztémás immunitás, és a peritumoralis immunitás is

Tüdőrák – életkor függő biológiai különbségek

- Gyakoribb a laphám carcinoma előfordulása
- Nagyobb a TMB (mutációs terheltség)
- Más típusú EGFR mutációk előfordulása
- Ritkább ALK, ROS, RET génátrendeződés
- Úgy tűnik a PD-1, PD-L1 expresszió életkorral nem változik

Prosztatarák – életkor függő biológiai különbségek

- Idősekben agresszívabb viselkedés, gyakoribb a magasabb Gleason score, gyakoribb p53 pozitivitás, gyakoribb luminal B altípus
- Idős kor befolyásolja a PSA érték interpretációját, alternatív biomarker használata javasolt: PCA3
- Immunológiai különbségekre egyelőre nincsen irodalomban elérhető adat

Melanoma – életkor függő biológiai különbségek

- Gyakoribb kedvezőtlen prognosztikai jellemzők, és a kumulatív napsugárzási expozícióra jellemző jelek (növekvő Breslow vastagság, gyakoribb ulceráció, magasabb mitotikus arány, gyakoribb a fej-nyak lokalizáció, gyakoribb nodularis és lentigo maligna subtípus)
- NRAS mutációk gyakoribbak, BRAF mutációk ritkábbak (ez alapján vsz. Időskorban eltérő onkogén driver útvonalak)
- Szisztémás és peritumoralis immunitás változásai egyelőre kevésbé ismertek

CRC – életkor függő biológiai különbségek

- Gyakoribbak a jobb oldali daganatok
- Gyakoribb a CpG sziget magas metilációjú fenotípusú daganatok, a mikroszatellita instabil fenotípus, gyakoribb a BRAF mutáció, (lehetséges hogy immunterápia előbbiek miatt gyakrabban alkalmazható)

Onkogeriátria – Geriátriai onkológia

- Daganat és környezet is öregszik, egymásra hatva
- Daganat biológiája és dagnatos sejt öregedésének biológiája ???
- Társbetegségek
- Egyben a beteg öreg embert kezelni – diszciplínák együttműködésének **szervezése (modern medicina nagy kihívása..)**
- Öregedés testi, szellemi következményei
- Szociális háttér, háló
- Mobilitás
- Finanszírozás

- “komplex” multidiszciplináris kezelés szükséges, precíz statisztikai adatok alapján