

Specyfika leczenia chorych na nowotwory w podeszłym wieku

Aleksandra Łacko

Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej 2012; 8, 1: 1–6

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym wieku jest jednym z problemów zdrowotnych w rozwiniętych krajach, co wynika ze starzenia się społeczeństwa i stałego wzrostu zachorowalności na nowotwory związanej z wiekiem. W krajach zachodniej Europy i Ameryki Północnej ponad 60% wszystkich nowotworów występuje u osób powyżej 65. roku życia. Z powodu niewielkiego udziału tej populacji w badaniach klinicznych brak dowodów naukowych pozwalających na opracowanie zaleceń dotyczących przeciwnowotworowego leczenia. Dane z badań obserwacyjnych wskazują, że udział starszych osób w przesiewowych badaniach jest ograniczony, a diagnostyka i leczenie są suboptymalne. Fizjologiczne zmiany związane z procesem starzenia, współistniejące choroby i ich leczenie mogą wpływać na farmakokinetykę leków przeciwnowotworowych, a w konsekwencji na skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Dlatego ustalenie optymalnego postępowania wymaga przeprowadzenia kompleksowej oceny chorych uwzględniającej ich stan sprawności ogólnej, samodzielność funkcjonowania, funkcje poznawcze, współistniejące choroby i zespoły geriatryczne, odżywienie oraz możliwe interakcje pomiędzy stosowanymi lekami. Wybór leczenia w tej populacji powinien być uzależniony od prawdopodobieństwa uzyskania realnych korzyści, czyli wydłużenia czasu

ogólnego przeżycia lub poprawy jego jakości, a także prognozowanej długości życia oraz stanu biologicznego chorych.

Medycyna Wieku Podeszłego 2012, 2 (1), 7–11

Słowa kluczowe: osoby starsze, geriatria, nowotwory

WSTĘP

Starzenie się społeczeństwa jest problemem rozwiniętych krajów. Z prognoz demograficznych wynika, że już za kilkadziesiąt lat prawie połowa mieszkańców Europy przekroczy 60. rok życia. Wśród 45 krajów Europy Polska zajmuje pod względem średniej długości życia odległe 12. miejsce. Mężczyźni w Polsce żyją przeciętnie 71, a kobiety 80 lat [1]. Dzięki postępom medycyny, wzrostowi możliwości i zmianom stylu życia zmniejsza się umieralność ogólna, natomiast rośnie częstość zachorowań na choroby związane z wiekiem, do których należą m.in. nowotwory. Chorzy powyżej 65. roku życia stanowią ponad 60% chorych na nowotwory w Europie i Ameryce Północnej, a w okresie najbliższych 30 lat odsetek ten prawdopodobnie wzrośnie o kolejne 10% [2, 3]. Ograniczony udział chorych starszych w badaniach klinicznych oraz niewielka liczba badań dedykowanych tej grupie utrudnia uzyskanie naukowych danych pozwalających na opracowanie standardów postępowania [4]. Szereg doniesień o charakterze obserwacyjnym wskazuje, że starsze osoby nie mają dostępu do badań przesiewowych, optymalnej diagnostyki oraz otrzymują suboptymalne leczenie [5]. Jednocześnie dostępne dowody naukowe potwierdzają porównywalną skuteczność przeciwnowotworowego leczenia u starszych i młodszych chorych [6, 7]. Populacja chorych starszych pod wieloma względami różni się od populacji osób młodszych. Cechuje ją znaczne zróżnicowanie wynikające z biologicznego stanu chorych. Po-

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii
Akademii Medycznej
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
Tel./faks: +48 71 361 91 11
e-mail: olalacko@wp.pl

deszły wiek związany jest nie tylko z fizjologią procesu starzenia, której skutkiem są liczne zmiany w organizmie, ale także z obciążeniem innymi chorobami, polipragmazją oraz często trudną sytuacją socjoekonomiczną i uzależnieniem od opieki. Zasadniczym problemem w tej grupie jest toksyczność leczenia lub obawa przed jej wystąpieniem. Działania niepożądane mogą pogorszyć stan ogólnej sprawności chorych i ograniczyć ich autonomię.

FIZJOLOGICZNE ZMIANY ZWIĄZANE Z WIEKIEM I FARMAKOKINETYKA LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Starzenie polega na zmniejszeniu rezerw czynnościowych narządów oraz postępującej utracie zdolności adaptacyjnych organizmu. Na farmakokinetykę przeciwnowotworowego leczenia wpływa wiele fizjologicznych zmian, obecność współistniejących chorób, a także polipragmazja oraz płeć i genotyp (tab. 1) [8].

WCHŁANIANIE

Zmniejszone wydzielanie treści żołądkowej, upośledzona motoryka i ukrwienie narządów układu pokarmowego, mniejsza powierzchnia wchłaniania mogą być przyczynami zaburzeń wchłaniania. Dodatkowymi czynnikami jest przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej i leków zobojętniających kwaśną treść żołądka, a także brak współpracy z chorymi, którzy często nie stosują preparatów według zaleceń, na przykład z powodu zaburzeń pamięci. Skutkiem zaburzeń wchłaniania może być mniejsza aktywność leków doustnych [9].

DYSTRYBUCJA

Konsekwencją zmian proporcji w organizmie (podwojenie masy tłuszczowej, zmniejszenie objętości płynów wewnątrzkomórkowych) jest mniejsza objętość dystrybucji, mniejsze maksymalne stężenia leków w surowicy oraz wydłużony czas półtrwania. Współistnienie hypoalbuminemii i/lub niedokrwistości zwiększa ryzyko powikłań związanych z lekami wiążącymi się z białkami (taksoidy, antracykliny oraz pochodne podofilinotoksynowe) [8, 9].

METABOLIZM

Układ cytochromalny P450 wątroby odpowiada za metabolizm większości leków przeciwnowotworowych (cyklofosfamid, ifosfamid, taksoidy, antracykliny, alkaloidy barwinka, fluorouracyl, gemcytabina, arabinozyd cytozyny). Z wiekiem dochodzi do zmian w mikrosomal-

Tabela 1. Fizjologiczne zmiany związane z wiekiem

Ilościowe zmiany składników organizmu
• Utrata masy mięśniowej i mineralnej masy kości
• Zwiększenie zawartości masy tłuszczowej (o ok. 35%)
• Zmniejszenie zawartości wody
• Zmniejszenia stężenia albumin i globulin w osoczu
• Zmniejszenia objętości płynu pozakomórkowego
Zmniejszenie podstawowej przemiany materii
Upośledzenie czynności wątroby
Zmniejszenie aktywności enzymów
Zaburzenia funkcji serca
• Zmniejszenie szybkości przewodzenia
• Zmniejszenie pojemności serca
• Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
Zmniejszenie pojemności wydechowej
Zmniejszenie przepływu nerkowego
Zmniejszenie przepływu krwi przez inne narządy
Obniżenie kwasowości soku żołądkowego
Zmniejszenie perystaltyki jelitowej
Zmniejszenie powierzchni całkowitej błon śluzowych przewodu pokarmowego, a w konsekwencji zmniejszenie wchłaniania

nym układzie P450 oraz zmniejszenia przepływu krwi przez wątrobę, czego konsekwencją może być upośledzony metabolizm leków cytotoksycznych i zwiększenie ich toksyczności. Ponadto na metabolizm mają istotny wpływ także inne jednocześnie stosowane leki, zioła i produkty spożywcze hamujące lub pobudzające aktywność układu cytochromalnego P450, co należy uwzględnić w ocenie ogólnej stanu chorego [8] (patrz: Choroby współistniejące i ich leczenie). Wpływ genetycznych uwarunkowań i rola izoenzymów są słabo poznane.

WYDALANIE

Niektóre leki przeciwnowotworowe (metotreksat, karboplatyna) są całkowicie wydalane przez nerki, natomiast inne (epipodofilotoksyny, fludarabina, kapecytabina, pemetreksed) częściowo. Cytarabina w wysokich dawkach wytwarza aktywne i toksyczne metabolity wydalane przez nerki [10]. Standardowym elementem oceny chorych przed planowanym leczeniem jest ocena funkcji nerek. Optymalnym parametrem oceny jest pomiar przesączania kłębkowego (GFR, glomerular filtration rate), którego zmniejszenie jest jedną z najbardziej przewidywalnych zmian związanych z wiekiem. Korela-

cja pomiędzy stężeniem osoczowej kreatyniny a GFR u chorych z niewielkimi zaburzeniami funkcji jest niska, dlatego pomiar kreatyniny stanowi mało wartościowy parametr u osób z niewydolnością nerek we wczesnym stadium [11, 12]. Zwiększenie stężenie kreatyniny ponad górną granicę normy obserwuje się dopiero przy obniżeniu GFR o połowę [13]. W praktyce oznacza to, że przy posługiwaniu się wyłącznie stężeniem kreatyniny w surowicy u osób z obniżoną masą mięśniową, w tym kobiet, dzieci, osób starszych i niedożywionych, bardzo prawdopodobne jest niedoszacowanie zaburzeń funkcji nerek [14]. Konsekwencją niewłaściwej oceny może być dyskwalifikacja do leczenia oraz błędne oszacowanie ryzyka powikłań, np. po cisplatynie, karboplatynie. Dlatego u chorych w podeszłym wieku należy ustalić dawki leków, uwzględniając formułę Calverta (karboplatyna) lub Kinzella i Dorra (inne leki).

Na poziomie farmakodynamicznym obniża się wewnątrzkomórkowy katabolizm niektórych preparatów (np. pochodnych fluoropirymidynowych), co prowadzi do ich gorszej tolerancji i opóźnienia lub ograniczenia naprawczych procesów DNA w zdrowych tkankach.

CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE I ICH LECZENIE

Do najczęściej występujących chorób związanych z wiekiem należą: choroby układu sercowo-naczyniowego, zapalenie stawów, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, depresja, udary oraz nowotwory. W grupie wiekowej pomiędzy 55. a 65. rokiem życia odsetek chorych, u których stwierdza się powyżej 5 współistniejących chorób, wynosi około 13%, podczas gdy w grupie powyżej 75. roku życia zwiększa się do 39% [15]. Ich obecność może wpływać na farmakokinetykę leków przeciwnowotworowych. Jednocześnie przeciwnowotworowe leczenie często nasila objawy chorób współistniejących, co może prowadzić do ograniczenia korzyści z terapii i wzrostu ryzyka wystąpienia poważnych powikłań [16]. Ocena wpływu chorób współistniejących na ogólną umieralność umożliwia np. skala Charlsona (Charlson Comorbidity scale) oraz Cumulative Illness Rating Scale — Geriatric (CIRS-G) [16, 17]. Skala Charlsona stanowi listę 19 chorób, których rozpoznanie zwiększa ryzyko zgonu o co najmniej 20%. Każdej z nich, w zależności od wpływu na przeżycie, przypisanych jest od 1 do 6 punktów. Wskaźnik wiek–choroby współistniejące (age–comorbidity score) określa prawdopodobieństwo przeżycia kolejnych 10 lat. U chorych na nowotwory w podeszłym wieku obecność współistniejących chorób oraz upośledzenie sprawności stanowią kluczowe negatywne czynniki, jednak

bezpośredni związek pomiędzy nimi jest zaskakująco słaby, dlatego też powinny być oceniane niezależnie [18].

Polipragmazja, czyli przyjmowanie więcej niż kilku leków jednocześnie, jest powszechnym zjawiskiem u chorych w podeszłym wieku. Według raportu Brytyjskiego Departamentu Zdrowia ta grupa, stanowiąca 18% populacji, otrzymuje prawie połowę wszystkich dostępnych na receptę leków. Około 40% chorych powyżej 75. roku życia stosuje ponad 4 leki, ale zaledwie połowa przyjmuje je według zaleceń [19]. Ryzyko polekowych powikłań oraz często nieprzewidywalnych interakcji międzylekowych rośnie wraz z liczbą przyjmowanych preparatów. W wyborze optymalnej farmakoterapii u starszych osób pomocne są kryteria Beers, Medication Appropriateness Index lub START/STOPP (Screening Tool for Older Persons of potentially inappropriate Prescriptions) [20, 21]. Kryteria START/STOPP uwzględniają m.in. współistniejące choroby, stan socjalny i psychiczny chorych, stopień samodzielności w codziennym funkcjonowaniu (ADL, activities of daily living) oraz dostępność leków w różnych krajach [21].

Przed rozpoczęciem przeciwnowotworowego leczenia niezwykle ważne jest zminimalizowanie liczby przyjmowanych leków oraz unikanie stosowania takich preparatów, których działania niepożądane mogą nasilać choroby współistniejące. Ze względu na ryzyko powikłań, przedawkowania lub suboptymalnego dawkowania, szczególną uwagę należy zwrócić na stosowanie benzodiazepin, leków antycholinergicznym, opioidów, kortykosteroidów oraz leków przeciwpsychotycznych.

W wielu sytuacjach zachodzi potrzeba modyfikacji dawkowania oraz stosowania alternatywnych preparatów o mniejszym ryzyku powikłań.

OCENA CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU

Chorzy w podeszłym wieku stanowią pod względem tzw. „wieku funkcjonalnego” populację bardzo heterogenną, obejmującą zarówno osoby w dobrym stanie ogólnej sprawności, jak i chorych z ograniczonymi rezerwami czynnościowymi (frail — zespół wyczerpania rezerw) oraz grupę pośrednią. Niektóre zaburzenia kliniczne i funkcjonalne u starszych osób są odwracalne, a ich wyrównanie i właściwe leczenie pozwala na poprawę stanu ogólnego chorego oraz zwiększa szansę na powodzenie terapii onkologicznej. Decydujące znaczenie dla wieku biologicznego mają stan sprawności ogólnej, współistniejące choroby, sprawność intelektualna, stan odżywienia i sytuacja socjoekonomiczna. Standardowa ocena klinicz-

na nie pozwala na wykrycie wielu zaburzeń, które mogą wpływać na wykonalność leczenia przeciwnowotworowego oraz jego toksyczność.

Użytecznym narzędziem, pomocnym w planowaniu terapii przeciwnowotworowej, jest całościowa ocena geriatryczna (CGA, comprehensive geriatric assessment). CGA składa się z 8 modułów i obejmuje ocenę: codziennego funkcjonowania, sprawności fizycznej, chorób towarzyszących i ich leczenia farmakologicznego, funkcji poznawczych, stanu emocjonalnego, stanu odżywienia, zespołów geriatrycznych i sytuacji socjoekonomicznej (tab. 2). Jej kompleksowość umożliwia określenie grupy chorych, która może odnieść korzyści ze standardowego leczenia, w odróżnieniu od tych, których rezerwy czynnościowe

lub znaczące ryzyko powikłań nie pozwalają na bardziej agresywne postępowanie [22, 23]. Poza ustaleniem charakteru leczenia onkologicznego (radykałne, paliatywne, objawowe) i wskazań do jego modyfikacji, CGA pozwala na rozpoznanie stanów wymagających interwencji (poprawa odżywienia, leczenie depresji, zaburzeń poznawczych, modyfikacja terapii współistniejących chorób). Co więcej, CGA jako wartościowe narzędzie w prognozowaniu toksyczności leczenia i umieralności chorych w podeszłym wieku, pozwala oszacować wskaźnik ryzyko/korzyść. W kilku badaniach wykazano, że stosowanie CGA wpłynęło na zmianę planu terapii u połowy chorych, a u ponad 70% wykazało obecność zaburzeń wymagających interwencji [24–26].

Tabela 2. Całościowa ocena geriatryczna

Moduł	Narzędzie oceny	Przedmiot oceny	Uwagi
Codziennie funkcjonowanie	ADL oraz IADL	Zdolność samodzielnego funkcjonowania	Należy uzupełnić ocenę o stan sprawności ogólnej
Sprawność fizyczna	<i>Short Physical Performance Battery, Timed Up and Go</i>	Obiektywna ocena sprawności fizycznej	
Funkcje poznawcze	<i>Folstein Mini Mental Status Examination, Short portale Mental Status Questionnaire, Blessed Orientation Memory</i>	Pamięć, orientacja, zdolność logicznego myślenia Ocena wpływu zaburzeń poznawczych na komunikację i współpracę z chorym	Kluczowa jest identyfikacja zaburzeń odwracalnych, wymagających leczenia (stres, zmęczenie, depresja)
Choroby towarzyszące	<i>Charlson Comorbidity scale, Cumulative Illness Rating Scale — Geriatric (CIRS-G)</i>	Ocena oczekiwanej długości życia i wpływu zaburzeń funkcji narządów na farmakologię przeciwnowotworowego leczenia	
Przyjmowane leki	Kryteria Beers, <i>Medication Appropriateness Index, SRART/STOPP</i>	Ocena potencjalnych interakcji międzylekowych	Należy zminimalizować liczbę stosowanych leków, wykluczyć lub zamienić na alternatywne preparaty leki, których nie zaleca się u starszych osób
Stan emocjonalny	<i>Geriatric Depression Scale, Beck Depression Inventory</i>	Ocena zaburzeń emocjonalnych Ustalenie wskazań do farmakoterapii lub psychoterapii	Często objawy depresji są mylnie klasyfikowane jako zaburzenia poznawcze
Stan odżywienia	MNA, BMI, utrata masy ciała	Ocena przyczyn zaburzeń	W razie wskazań modyfikacja diety
Zespoły geriatryczne	Wywiad, ocena kliniczna	Rozpoznanie zespołów geriatrycznych i ocena ich wpływu na współpracę z chorym	
Sytuacja socjoekonomiczna	Skala <i>RAND medical suport scale</i>	Ocena sytuacji socjalnej i ekonomicznej oraz zapotrzebowania na pomoc i wsparcie	

ADL (*Katz Activities of Daily Living*) — kwestionariusz Katza „Czynności życia codziennego”, ocenia zdolność wykonywania podstawowych czynności, takich jak: odżywianie, pielęgnacja, przemieszczanie się; IADL (*Lawton Instrumental Activities of Daily Living*) — kwestionariusz Lowtona „Instrumentalne czynności życia codziennego”; *Short Physical Performance Battery* — przejście 4 metrów w linii prostej, 5 następujących po sobie powstań z pozycji siedzącej do stojącej, stanie na jednej nodze przez 10 sekund; *Timed Up and Go* — powstanie z pozycji siedzącej, przejście 2 metrów i powrót na miejsce; *Folstein Mini Mental Status Examination, Short portale Mental Status Questionnaire, Blessed Orientation Memory* — skale oceny funkcji poznawczych; *Charlson Comorbidity scale* — lista 19 chorób, których rozpoznanie zwiększa ryzyko zgonu o co najmniej 20%. Każdej, w zależności od wpływu na przeżycie, przypisanych jest od 1 do 6 punktów; *Cumulative Illness Rating Scale — Geriatric (CIRS-G)* — kwantytwna ocena przewlekłych chorób. Stany wpływające na funkcję narządów. Każdemu schorzeniu przypisanych jest od 0 do 4 punktów, przy czym 0 oznacza brak wpływu, a 4 poważną, zagrażającą życiu chorobę; STOPP (*Screening Tool for Older Persons of potentially inappropriate Prescriptions*) — kryteria Beers; *Medication Appropriateness Index* — listy leków, których stosowania należy unikać u osób w podeszłym wieku; *Geriatric Depression Scale, Beck Depression Inventory* — kwestionariusze oceny depresji; MNA (*Mini Nutritional assessment*) — kwestionariusz oceny zaburzeń odżywienia; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; *RAND medical support scale* — skala oceniająca zapotrzebowanie na pomoc oraz potencjalne możliwości pomocy socjoekonomicznej

Z uwagi na złożoność, a tym samym czasochłonność CGA, podejmowano próby opracowania skróconych metod oceny geriatrycznej, jednak żadnej z nich nie poddano walidacji.

PLAN LECZENIA

Podstawą ustalenia planu leczenia jest staranna ocena chorych. Zasadnicze znaczenie ma oczekiwana długość życia, stan biologiczny oraz „wola leczenia”. Standardowa terapia przeciwnowotworowa jest wskazana u chorych, u których oczekiwana długość życia jest dłuższa niż prognozowane przeżycie związane z nowotworem, a jednocześnie są to chorzy niezależni pod względem codziennego funkcjonowania, w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych współistniejących chorób i zespołów geriatrycznych. Chorzy z zespołem wyczerpania rezerw, zależni od opieki, z więcej niż trzema poważnymi chorobami współistniejącymi lub zespołami geriatrycznymi nie rokują korzyści z leczenia, natomiast są narażeni na ryzyko poważnych powikłań. W tej grupie wskazane jest postępowanie objawowe. Kategorię pośrednią stanowią chorzy z częściowo upośledzoną zdolnością do samodzielnego funkcjonowania, obciążeni nie więcej niż 2 istotnymi schorzeniami, u których można rozważyć podjęcie próby zmodyfikowanego leczenia obciążonego mniejszym ryzykiem działań niepożądanych.

PODSUMOWANIE

Osoby w podeszłym wieku stanowią większość chorych na nowotwory. Wiek metrykalny nie powinien ograniczać ich dostępu do leczenia. Zaplanowanie optymalnego postępowania w tej grupie wymaga uwzględnienia wielu czynników, które decydują o prawdopodobieństwie przeprowadzenia skutecznego leczenia, ryzyku działań niepożądanych i określają szanse na uzyskanie korzyści. Fizjologiczne zmiany związane z wiekiem, choroby współistniejące i jednocześnie przyjmowane leki wpływają na farmakokinetykę przeciwnowotworowego leczenia i zwiększają ryzyko działań niepożądanych. Wybór leków o korzystnym profilu toksyczności i intensywne leczenie wspomagające poprawiają bezpieczeństwo terapii i zwiększają szansę na jej przeprowadzenie, a tym samym uzyskanie korzyści. Ze względu na specyfikę tej grupy, niezwykle ważne jest postępowanie zespołowe, z udziałem fizjoterapeuty, psychologa, dietetyka i lekarza pierwszego kontaktu, a także dobra współpraca z chorym i jego opiekunami.

Piśmiennictwo

1. Raport Głównego Urzędu statystycznego. Rocznik demograficzny 2009.
2. Yancik R., Ries L.A. Cancer in older persons: an international issue in an ageing world. *Semin. Oncol.* 2004; 31: 128–136
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. i wsp. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2009; 59: 225–224.
4. Talarico L., Chen G., Pazdur R. Enrollment of Elderly Patients in Clinical Trials for Cancer Drug Registration: A 7-Year Experience by the US Food and Drug Administration. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4626–4631.
5. Bouchardy C., Rapiti E., Fioretta G. i wsp. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J. Clin. Oncol.* 2003; 19: 3580–3587.
6. Muss H.B., Woolf S., Berry D. i wsp. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1073–1081.
7. Goldberg R.M., Tabah-Fisch I., Bleiberg H. i wsp. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4085–4091.
8. Lichtman S.M. Chemotherapy in the elderly. *Semin. Oncol.* 2004; 31: 160–174.
9. Lichtman S.M., Wildiers H., Chatelut E. i wsp. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients — an Analysis of the Medical Literature. *J. Clin. Oncol.* 2007; 14: 1832–1843.
10. Lichtman S.M., Wildiers H., Launay-Vacher V. i wsp. 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.
11. Shemesh O., Golbetz H., Kriss J.P. i wsp. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int.* 1985; 28: 830–838.
12. Levey A.S., Greene T., Schluchter M.D. i wsp. Glomerular filtration rate measurements in clinical trials. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993; 4: 1159–1171.
13. Levey A.S., Coresh J., Balk E. i wsp. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 137–147.
14. Levey A.S., Perrone R.D., Madias N.E. Serum creatinine and renal function. *Annu. Rev. Med.* 1988; 39: 465–490.
15. Charlson M.E., Pompei P., Ales K., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40: 373–383.
16. Shah R.R. Drug Development and Use in the Elderly: search for the right dose and dosing regimen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58: 452.
17. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. i wsp. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992; 41: 237–248.
18. Extermann M., Overcash J., Lyman G.H. i wsp. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1582–1587.
19. Department of Health. Medicines and Older People: Implementing Medicine-related Aspects of the NSF for Older People. Londyn: Department of Health, 2001.
20. Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E. i wsp. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2716–2724.
21. Hamilton H., Gallagher P., Ryan C. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171: 1013–1019.
22. Balducci L., Baskin R., Cohen H.J. i wsp. Senior Adult Oncology: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2, 2007.
23. Extermann M., Aapro M., Bernabei R. i wsp. Use of 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: 241–252.
24. Chaibi P., Magne S., Breton S. i wsp. Influence of geriatric consultation with Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) on the therapeutic decision in elderly cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 15S; 9505.
25. Girre V., Falco M.C., Gisselbrecht M. i wsp. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2008; 63: 724–730.
26. Caillet P., Canoui-Poitrine F., Vouriot J. i wsp. Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCA-PA Study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3636–3642.