

Krzysztof Jeziorski

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
im. Prof. dr hab.med. Eleonory Reicher
Ul. Spartanska 1
02-637 Warszawa

Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie
Państwowy Instytut Badawczy
ul. Roentgena 5
02-781 Warszawa

NIERÓWNOŚCI W DOSTĘPIE OSÓB STARSZYCH DO BADAŃ KLINICZNYCH W ONKOLOGII

Celem każdej czynności medycznej podejmowanej wobec pacjentów, w tym badań klinicznych powinno być zapewnienie dobrostanu indywidualnego i zbiorowego. Karta Unii Europejskiej (UE) wskazuje na cztery podstawowe imperatywy etyczne, do których zalicza się: poszanowanie autonomii człowieka, zapobieganie szkodom, sprawiedliwość oraz możliwość wyjaśnienia. Pierwsza z tych zasad oznacza, że potencjalni uczestnicy badań klinicznych powinni zachować pełną i efektywną zdolność samostanowienia oraz być w stanie uczestniczyć w procesie demokratycznym. Innymi słowy oznacza to, że osoby nie powinny być w żaden sposób przymuszane do udziału w badaniach klinicznych, przyporządkowywane np. do któregoś z ramion w badaniach z doborem losowym, oszukiwane ani manipulowane. Druga zasada – zapobieganie szkodom – oznacza, że udział osób w badaniach klinicznych nie powinien powiększać istniejącej już szkody, a więc pogarszać obecnego stanu zdrowia pacjenta ani nie powinien w żaden sposób wywierać niekorzystnego wpływu na człowieka. Przy czym zasada ta znacznie wykracza poza aspekt zdrowia i unikanie szkód dotyczy także potencjalnych szkód w środowisku np. kulturowym i politycznym czy w prowadzonym stylu życia. Zasada sprawiedliwości mówi o sprawiedliwym dostępie osób do badań klinicznych, a więc unikaniu stronniczości, dyskryminacji (ze względu na np. przynależność rasową, etniczną, status ekonomiczny, wiek, płeć) i stygmatyzacji. Sprawiedliwy podział korzyści wymaga, aby do badań włączać także osoby dotychczas asekuracyjnie z nich wyłączone, np. dzieci czy kobiety w wieku rozrodczym i w ciąży, co doprowadziło do sytuacji braku danych o skuteczności procedur terapeutycznych w tych właśnie grupach szczególnie chronionych. Z kolei sprawiedliwy podział obciążeń ma na celu uniknięcie nadreprezentacji w

puli uczestników osób w trudnej sytuacji życiowej lub marginalizowanych. Włączanie do badań możliwie różnorodnych grup społecznych umożliwia realizację projektów w sposób społecznie i etycznie akceptowalny. Zasada możliwości wyjaśnienia ma kluczowe znaczenie w realizacji badań klinicznych, gdyż służy budowaniu i utrzymaniu zaufania ich uczestników nie tylko do idei badań klinicznych w ogóle, ale do wszelkich procedur prowadzonych przez zespół medyczny w konkretnym badaniu. A więc zasada ta znacznie wykracza poza ramy uzyskiwania świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu klinicznym.

Pacjenci onkologiczni w wieku starszym mają ograniczony dostęp do świadczeń onkologicznych (diagnostyki, leczenia, badań przesiewowych) i do badań klinicznych. Sytuacja ta wynika z obawy, że pacjenci w starszym wieku mogą źle tolerować niektóre procedury diagnostyczne i terapeutyczne. Odzwierciedleniem tego jest świadoma rezygnacja z niektórych procedur diagnostycznych obarczonych podwyższonym ryzykiem czy wybieranie sub-standardowej procedury leczniczej w onkologii, zwłaszcza w leczeniu systemowym nowotworów: stosowanie mniej agresywnych i mniej skutecznych programów chemioterapii, a w schematach wielolekowych zmniejszanie dawki leków z obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych, co ostatecznie prowadzi do pogorszenia wyników leczenia, a zwłaszcza wskaźników przeżycia. Z kolei badania przesiewowe w kierunku chorób nowotworowych posiadają zaporę w postaci górnego limitu wieku. Jak dotychczas, większość badań klinicznych także posiada zaporowe kryteria wiekowe włączania pacjentów do programów badawczych.

Sytuację suboptymalnej diagnostyki i terapii chorych na choroby nowotworowe najlepiej ilustruje praca Malika i wsp.¹, którzy wykazali, że u chorych na raka piersi pacjentek w wieku powyżej 71 roku życia nie tylko przeprowadzano diagnostykę w ograniczonym zakresie, ale także stosowano suboptymalne leczenie onkologiczne. Autorzy wskazali, że 51% chorych (383 pacjentek) w wieku 71 lat i powyżej nie otrzymało dostatecznego leczenia okołoperacyjnego (chemioterapii, radioterapii czy hormonoterapii). W grupie tych chorych wykonywano mniej biopsji węzłów chłonnych pachowych i mastektomii.

Również udział starszych pacjentów w badaniach klinicznych jest ograniczony, co jest zastanawiające, gdyż pacjenci w wieku 70 lat lub więcej stanowią 42% całej populacji chorych na choroby nowotworowe, podczas gdy ich liczba w takich badaniach stanowi ogółem tylko 24%

uczestników. Badający ten temat Le Saux O. i wsp. w pracy opublikowanej w 2016 r. porównali dwa okresy : lata 2001 – 2004 i 2011 – 2014 we Francji. Liczba chorych na choroby nowotworowe w starszym wieku uczestniczących w badaniach klinicznych stanowiła tylko 19,3% całości populacji uczestników (366 badań) w pierwszym okresie, a w drugim znacząco wzrosła do 46,7% (718 badań) ².

W jednej z ostatnich analiz opublikowanych w 2022 roku dotyczącej udziału starszych osób w 11 badaniach wczesnych faz nadzorowanych przez French National Cancer Institute wykazano niedostateczną reprezentację pacjentów w wieku 70 lat i powyżej w badaniach klinicznych przeprowadzonych w latach 2015-2016 w porównaniu z grupą pacjentów poniżej 70 roku życia (17,7% vs. 82,3%). Co ciekawe, pacjenci w wieku 70 lat i powyżej byli chętni do udziału w badaniach klinicznych, tylko nie uzyskiwali takiej propozycji³.

Można wyróżnić trzy grupy czynników decydujących o nierównym dostępie osób starszych do badań klinicznych:

1. protokół badawczy: jego konstrukcja, zwłaszcza kryteriów włączenia pacjenta do badania,
2. motywacja pacjentów i ich choroby współistniejące,
3. sponsor badania klinicznego: motywacja i aspekty finansowe.

Dotychczasowe protokoły badania klinicznego preferowały badania kliniczne z losowym doбором chorych (badania randomizowane). Okazuje się jednak, że badania randomizowane nie są preferowaną metodą odpowiedzi na pytania badawcze u osób starszych i należy stosować w tej grupie wiekowej alternatywne opcje: prospektywne badania kohortowe lub retrospektywną ocenę z krajowych rejestrów medycznych⁴.

Zmiany w konstrukcji protokołu badawczego powinny obejmować:

1. modyfikację punktów docelowych badania: zamiast oceny odsetka odpowiedzi na leczenie (RR), czasu całkowitego przeżycia (OS) i czasu przeżycia do progresji choroby (PFS) należy oceniać jakość życia, toksyczność leczenia, utrzymanie funkcjonalnej niezależności, DSF (*disease-specific survival*),
2. rozluźnienie kryteriów włączania do programu/wyłączania z programu badawczego⁵,

3. decentralizację badań klinicznych, wprowadzenie rozwiązań takich jak telemedycyna, telefoniczna zgoda, kontakt wideo, wirtualna ocena leczenia,
4. przygotowanie informacji o programie badawczym w sposób dostosowany do wieku pacjenta; większe litery, odpowiednio przygotowane materiały audio-wizualne dla osób niedowidzących i niedosłyszących⁶,
5. udział w zespole pielęgniarki badawczej przeszkolonej w geriatrici.

Wiele opracowań wskazuje, że starsi pacjenci:

1. chcą uczestniczyć w badaniach klinicznych, nawet jeśli ostateczny ich rezultat jest negatywny lub obojętny⁷,
2. nie szukają aktywnie badań, w których mogliby uczestniczyć, gdyż nikt ich nie informuje o takiej możliwości, a sami nie wiedzą jak to robić⁸,
3. są mniej skłonni uczestniczyć w badaniach, w których ramię terapeutyczne ma istotne działania niepożądane potencjalnie pogarszające ich jakość życia⁹.

Piśmiennictwo:

1. Malik M.K., Tartter P.I., Belfer R. (2013), *Undertreated breast cancer in the elderly*, „Journal of Cancer Epidemiology” 2013: 893104, URL = <https://doi.org/10.1155/2013/893104> [dostęp 10.12.2023].
2. Le Saux O., Falandry C., Gan H.K., You B., Freyer G., Péron J. (2016), *Inclusion of elderly patients in oncology clinical trials*, „Annals of Oncology” 27 (9): 1799–1804, URL = <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw259> [dostęp 10.12.2023].
3. Baldini C., Charton E., Schultz E., Auroy L., Italiano A., Robert M., Coquan E., Isambert N., Moreau P., Le Gouill S., Le Tourneau C., Ghrieb Z., Kiladjian J.J., Delord J.P., Roca C.G., Vey N., Barlesi F., Lesimple T., Penel N., Soria J.C., Massard C., Besle S. (2022), *Access to early-phase clinical trials in older patients with cancer in*

France: the EGALICAN-2 study, „ESMO Open” 7 (3): 100468, URL = <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100468> [dostęp 10.12.2023].

4. Leonard R., Ballinger R., Cameron D., Ellis P., Fallowfield L., Gosney M., Johnson L., Kilburn L.S., Makris A., Mansi J., Reed M., Ring A., Robinson A., Simmonds P., Thomas G., Bliss J.M. (2011), *Adjuvant chemotherapy in older women (ACTION) study - what did we learn from the pilot phase?*, „British Journal of Cancer” 105: 1260–1266, URL = <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.377> [dostęp 10.12.2023].
5. Whelehan S., Lynch O., Treacy N., Gleeson C., Oates A., O'Donovan A. (2018), *Optimising Clinical Trial Design in Older Cancer Patients*, „Geriatrics (Basel)” 3 (3):34, URL = <https://doi.org/10.3390/geriatrics3030034> [dostęp 10.12.2023].
6. Herrera A.P., Snipes S.A., King D.W., Torres-Vigil I., Goldberg D.S., Weinberg A.D. (2010), *Disparate inclusion of older adults in clinical trials: priorities and opportunities for policy and practice change*, „American Journal of Public Health” 100 (Suppl 1): 105–112, URL = <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.162982> [dostęp 10.12.2023].
7. Yuval R., Uziel K., Gordon N., Merdler A., Khader N., Karkabi B., Flugelman M.Y., Halon D.A., Lewis B.S. (2001), *Perceived benefit after participating in positive or negative/neutral heart failure trials: the patients' perspective*, „European Journal of Heart Failure” 3 (2): 217–223, URL = [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(00\)00151-3](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00151-3) [dostęp 10.12.2023].
8. Townsley C.A., Chan K.K., Pond G.R., Marquez C., Siu L.L., Straus S.E. (2006), *Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials*, „BMC Cancer” 6: 34, URL = <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-34> [dostęp 10.12.2023].
9. Estapé T. (2018), *Cancer in the Elderly: Challenges and Barriers*, „Asia Pacific Journal of Oncology Nursing” 5 (1): 40-42, URL = https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_52_17 [dostęp 10.12.2023].