

Rīgas Stradiņa universitāte  
Rezidentūras studiju fakultāte  
Rezidentūra medicīnā Geriatrijas studiju programma

Zinātniski pētnieciskais darbs  
**Ķīmijterapijas toksicitātes ietekme uz pacientiem vecuma  
grupā virs 80 gadu vecuma**

Darba autors:  
Vineta Antiņa- Dukule  
Studējošā apliecības Nr. 14-000817

---

(paraksts)  
2023. gada [datums]. [mēnesis].

Darba vadītājs:  
Prof. Dr. habil. Med. Jānis Zaļkalns  
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca, Gerontoloģijas klīnika

---

(paraksts)  
2023. gada [datums]. [mēnesis]

## ANOTĀCIJA

Latvijas sabiedrības novecošanās tendence ir līdzvērtīga Eiropā novērotajai, pieaug populācijas daļa, kura sasniegusi vecumu virs 80 gadiem. Retrospektīvā pētījumā analizēta ķīmijterapijas toksicitātes ietekme uz pacientiem vecuma grupā virs 80 gadu vecuma, kas terapiju saņēmuši Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas, Latvijas Onkoloģijas centra 9A ķīmijterapijas nodaļā laika periodā no 01.01.2021. līdz 31.12.2022.

Pētījumā iekļauti 24 pacienti no 204, kuri atbilst iekļaušanas kritērijiem. Apkopojot datus, rezultāti par ķīmijterapijas toksicitātes ietekmi uz pacientiem, nehematoloģiski efekti, kas vērtējami kā 3- 4 pakāpes (Grade 3- 4), pacientus skar biežāk 63,29%, nekā tāda paša līmeņa hematoloģiskie efekti. Daļā gadījumu, terapijas iespējamā toksicitāte ir paredzama pirms uzsākta terapija, plānotā ķīmijpreparāta dēļ. Rezultāti ļauj secināt, ka smagas pakāpes (grade-4-5) ķīmijterapijas toksicitāte sastopama < 36,7% un nav iemesls terapijas pārtraukšanai.

Atslēgas vārdi: ECOG skala, Karnofska fiziskās aktivitātes statuss, ķīmijterapija, hematoloģiska, nehematoloģiska, toksicitāte.

## ANNOTATION

The aging trend of Latvian society is equivalent to that observed in Europe, i.e. the population size that has reached the age of over 80 is increasing. This retrospective study analyzes the effect of chemotherapy toxicity in patients in the age group of over 80 years of age, who received therapy at Riga East University Hospital, Latvian Oncology Center, 9A chemotherapy department in the period from 01.01.2021. until 31.12.2022. Out of 204 patients, 24 met the inclusion criteria and were used for the study. After summarizing data, the results estimated as Grade 3-4 of the effects in chemotherapy toxicity on patients, nonhematological effects, affect more often 63,29%, than hematological effects of the same level. In some cases, the possible toxicity of the therapy can be foreseen before the start of therapy due to the planned chemotherapy medicine. From the results we can conclude that the toxicity of severe grade (Grade4-5) in chemotherapy toxicity occurs in < 36,7% and should not be a reason to stop therapy.

Keywords: Chemotherapy, ECOG, hematologic, nonhematologic, Karnofsky Performance Status, toxicity.

## SATURA RĀDĪTĀJS

Ievads	5
1. Pacientu novērtēšana pirms terapijas etapā	6
1.1. Karnofska fiziskās aktivitātes statuss	6
1.2. Fiziskās aktivitātes statuss pēc Austrumu Kooperatīvā onkoloģijas grupas skalas- ECOG	7
1.3. Geriatriskās populācijas novērtēšanas rīks	7
2. Ķīmijterapijas toksicitāte	9
2.1. Toksicitātes riska novērtēšana	9
2.2. Ķīmijterapijas toksicitātes efekts	10
3. Darba metodika un dizains	13
4. Pētījuma rezultāti	14
4.1. ECOG un Karnofski skalu analīzes rezultāti	15
4.2. Onkoloģisko procesu lokalizācija un stadija	15
4.3. Ķīmijterapijas toksicitātes izplatība vīriešu grupā, ietekme uz terapiju	16
4.4. Ķīmijterapijas toksicitātes izplatība sievietes grupā, ietekme uz terapiju	17
4.5. Ķīmijterapijas toksicitātes izplatība grupās	18
4.6. Ķīmijterapijas kursa rezultāti	19
5. Diskusija	21
6. Secinājumi	25
Izmantotā literatūra	
Pielikums	

## IEVADS

Latvijā līdzīgi kā Eiropā un pasaulē, iedzīvotāji virs 60 gadu vecuma ir ātrāk augošā populācijas daļa. Sabiedrībai novecojot, pieaug arī tā populācijas daļa, kas ir sasniegusi vecumu virs 80 gadiem. Šobrīd Latvijā no visiem iedzīvotājiem 6,6% ir sasnieguši 80 gadu vecumu, tiek lēsts, ka 2050.gadā tie būs 10,20%. Līdz ar dabisku novecošanos, cilvēku ietekmē ieradumi, sociālā vide, dzīves laikā iegūtas slimības. Ļaundabīgu audzēju diagnoze kļūst biežāka pieaugot iedzīvotāju vecumam. Zināms, ka onkoloģiskās saslimšanas ir vienas no biežākajiem iemesliem, zaudētajiem dzīves gadiem, samazinātu dzīves kvalitāti. Literatūras datus pieejams, ka 50% no visu veida ļaundabīgām onkoloģiskām saslimšanām un 70% no ļaundabīgu onkoloģisku saslimšanu asociētajām nāvēm, skar pacientus vecuma grupās  $\geq 65$  gadu vecuma. [22] Latvijas populācijā virs  $>60$  vecuma ļaundabīgas onkoloģiskas saslimšanas, kā nāves iemesls, pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem, ierindojas 4. vietā. Līdz ar to palielinās pacientu skaits, kuriem var būt nepieciešama terapija onkoloģiskā procesa dēļ.

Darba hipotēze: vairāk kā 50% pacientu vecuma grupā virs 80 gadu vecuma, ķīmijterapijas toksicitāte nav traucējusi pabeigt vai turpināt terapiju 12 mēnešu periodā. Mērķis ir apstiprināt to, ka ķīmijterapijas toksicitāte nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Darbā uzdevums retrospektīvā pētījumā apkopot datus par pacientiem, kuriem diagnosticēta ļaundabīga onkoloģiska saslimšana un veikta ķīmijterapija laika posmā no 01.01.2021. līdz 31.12.2022. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcā, Latvijas Onkoloģijas centra 9A ķīmijterapijas nodaļā. Iegūtie dati salīdzināti ar literatūrā pieejamajiem datiem. Sniegtā informācija sniedz ieskatu par pacientu, vecuma grupā virs 80 gadu vecuma, tolerances spējām saņemt ķīmijterapiju Latvijas Onkoloģijas centra 9A Ķīmijterapijas nodaļā.

# 1. PACIENTU NOVĒRTĒŠANA PIRMSTERAPIJAS ETAPĀ

Pieejamie dati par ķīmijterapijas toksicitāti un ieguvumiem no terapijas pacientu grupās  $\geq 80$  gadu vecuma ir atšķirīgi starp pasaules valstīm un nav viennozīmīgi. To ietekmē fakts, ka 80 gadu vecumu sasniegošo skaits procentuāli dažādās pasaules valstīs ir atšķirīgs, to ietekmē tādi faktori kā izglītības pieejamība un līmenis, iedzīvotāju sociāli-ekonomiskais stāvoklis, medicīnas pieejamība un citi faktori.

Ļaundabīgu audzēju diagnoze kļūst biežāka pieaugot iedzīvotāju vecumam. Zināms, ka onkoloģiskās saslimšanas ir vienas no biežākajiem iemesliem, samazinātas dzīves kvalitātes un zaudētajiem dzīves gadiem. [22] Tādēļ tiek uzskatīts, ka ir ieguvumi no saņemtās terapijas un tie līdzvērtīgi jaunāku pacientu ieguvumiem.

Cilvēkiem novecojot spēja pielāgoties jauniem notikumiem, apkārtējās pasaules izmaiņām var būt samazināta, ko nosaka ne tikai fizioloģiskā novecošanās, bet arī ieradumi, iegūtas slimības, lietotie medikamenti. Izmainīts fizisko aktivitāšu līmenis ir būtisks parametrs, kas saistīts ar izdzīvošanas laiku un var kalpot kā prognostisks rādītājs, īpaši onkoloģiskiem pacientiem spēja tolerēt terapiju. [3]

## 1.1. Karnofska fiziskās aktivitātes statuss

Pacientu klīniskai izvērtēšanai Eiropas Onkologu- ķīmijterapeitu biedrība (European Society for Medical Oncology- ESMO), Nacionālās visaptverošās vēža organizācijas (National Comprehensive Cancer Network- NCCN), rekomendē Karnofska fiziskās aktivitātes statusu (angl. Karnofsky Performance Status (KPS)) (skat.2.tab.). [23]

KPS lieto, lai izvērtētu hronisku slimību skartus pacientus, bet arī ļaundabīgu onkoloģisku saslimšanu gadījumā, ļauj izvērtēt pacienta spēju tolerēt potenciālo terapiju. KPS palīdz novērtēt pacienta fiziskās spējas veikt ikdienas aktivitātes noteiktā kvalitātē. [[1], [13]] Pacienta spēju izvērtēšana nepieciešama, lai individualizētu iespējamo terapiju. Skala izmantojama arī terapijas laikā, lai izvērtētu tās ietekmi uz pacienta ikdienas aktivitāti.

Aktivitāšu līmenis cieši korelē ar izdzīvošanas laiku un var kalpot kā prognostisku rādītāju invazīvas un intensīvas terapijas nepieciešamībai. Karnofska fiziskās aktivitātes skalā pacienta aktivitātes tiek novērtēts no 0 līdz 100% – jo labāk pacients spējīgs veikt ikdienas aktivitātes, jo augstāks vērtējums. [1]

Pacienta izvērtēšanu veic onkologs vai pacientu ārstējošais ārsts. Informācija par pacienta aktivitāti tiek iegūta sarunas laikā. Gadījumos, kad pacientam ir grūti novērtēt savas ikdienas fiziskās aktivitātes, var tikt iesaistīti radnieki vai aprūpes personāls, informācijas precizēšanai. Jebkāda informācijas ieguve no otrās vai trešās personas ir saskaņojama ar pacientu.

## **1.2. Fiziskās aktivitātes statuss pēc Austrumu Kooperatīvā onkoloģijas grupas skalas-ECOG**

Pacienta izvērtēšanai tiek pielietota arī Austrumu Kooperatīvā onkoloģijas grupas skala angl. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), kas ir viena no lielākajām vēža klīniskās pētniecības organizācijām Amerikas Savienotajās Valstīs, vada klīniskos pētījumus par visu veidu vēžiem pieaugušo vecuma pacientiem.

ECOG skala (skat.1.tab.) ir vispārējā veselības stāvokļa vērtējums uzsākot terapiju. Terapijas uzsākšanas laikā vispārējam veselības stāvokļa vērtējumam jābūt 0-2. Pacienta fiziskās aktivitātes statuss 0-2 vērtējams kā labs un tiek prognozēts, ka pacients būs pietiekami mobils, lai būtu spējīgs saņemt nozīmēto terapiju. Šo skalu bieži pielieto vienlaicīgi ar KPS skalu, jo tiek konkretizētas gan fiziskās aktivitātes, gan patstāvības līmenis. ECOG skalā kā slikts vispārējais veselības stāvoklis ir  $\geq 3$ , tas norāda, ka ar lielāko varbūtību saņemot sistēmisku terapiju, riski var pārsniegt iespējamus pozitīvos ieguvumus. [4 ] Tas neattiecas uz akūtām klīniskām situācijām, kurās var nonākt onkoloģisks pacients, kuram var būt nepieciešama ķirurģiska, staru vai medikamentoza terapija.

## **1.3. Geriatriskās populācijas novērtēšanas rīks**

Literatūrā pieejamā informācija liecina, ka geriatriskās populācijas ķīmijterapijas toksicitātes novērtēšanai nav pietiekama ECOG un KPS skala, jo tās neietver ar novecošanos saistītas problēmas, kā kognitīvo funkciju traucējumu un kritienu risku. Geriatriskās novērtēšanas rīks (angl. Geriatric assesment tools- GA). [8]

Šis rīks sevī ietver dažādas jomas, tostarp funkcionālo statusu- ikdienas dzīves aktivitātes un instrumentālās dzīves aktivitātes, blakussaslimšanas, uztura uzņemšanas paradumus, depresiju, sociālās aktivitātes jomu, kognitīvās funkcijas. [12] Vecāka gadagājuma pacientu ar ļaundabīgu onkoloģisku saslimšanu izvērtēšanā papildus

informāciju par funkcionālo stāvokli iespējams iegūt lietojot Geriatriskās novērtēšanas rīku, jo izvērtējot vienīgi Fiziskās aktivitātes statusu, tas nav iespējams. [21] Veiktie pētījumi palīdz agrīni atklāt ķīmijterapijas toksicitāti un samazināt tās efektu. Negatīva efekta smagumu un izplatības biežumu iespējams mazināt koriģējot terapijā lietotā preparāta devu, kā arī nozīmējot simptomātisku terapiju, nepasliktinot izdzīvotību. [21]

Neatkarīgi no ārsta pielietotās metodes geriatriskā pacienta fizisko spēju novērtēšanā, vērtējums ir būtisks, tas ļauj prognozēt pacienta potenciālās spējas fiziski izturēt plānoto terapiju. Sekundārs parametrs, kādai validētai metodei vai vērtējuma skalai tiek dota priekšroka: Geriatriskās novērtēšanas rīkam (angl. Geriatric assesment tools- GA), Austrumu Kooperatīvā onkoloģijas grupas skalai angl. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Karnofski skala vai trausluma indeksa (angl.Fragility Index). [[3], [24]] Objektīvais vērtējums ir nozīmīgs ļaundabīga onkoloģiskā procesa skartā pacienta un viņa piederīgo izpratnes veidošanai, īpaši gadījumos, kad terapija nav iespējama vai tā tiek pārtraukta.



## 2. ĶĪMIJTERAPIJAS TOKSICITĀTE

Ļaundabīgu onkoloģisku procesu gadījumos, atkarībā no to izplatības, histoloģiskā veida, šūnu receptoru ekspresijas, iespējamās metodes ir plašas. Ķīmijterapijā pielietoto medikamentu toksiskā iedarbība daļā gadījumu ir prognozējama, piem., terapijā lietojot *cisplatinu*, *paklitakselu* vai *epirubicinu*, jo ir veikti plaši pētījumi, kuros gūtā pieredze, ļauj veikt preventīvas darbības.

### 2.1. Terapijas toksicitātes riska novērtēšana

Pacientam ar diagnosticētu ļaundabīgu sasilšanu terapijas taktiku nosaka procesa veids, lokalizācija, izplatība, pacienta vispārējais stāvoklis, blakussasilšanas, vecums un arī pacienta motivācija lēmuma pieņemšanas brīdī.

Lai iegūtu vienotu priekšstatu par klīniskajiem datiem ļaundabīga audzēja izplatībā, tiek pielietota TNM vai pTNM klasifikācija. TNM klasifikācija pamatojas uz klīniskajām, attēldiagnostikas, endoskopijas, biopsijas, ķirurģisko un citām izmeklēšanas metodēm. Histopatoloģiskā klasifikācija- pTNM, tā balstās uz izmeklēšanas datiem, kas iegūti pirms ārstēšanas un papildināti ar operācijas materiāla izmeklēšanas rezultātiem.

TNM komponentes: T norāda primārā audzēja anatomisko izplatību; N – par reģionālo limfmezglu stāvokli (metastāžu esamību/neesamību reģionālajos limfmezglos), M – par attālo metastāžu esamību/neesamību. Metastāzes (Mts)- audzēja šūnu grupas, kas izplatījušās no audzēja rašanās vietas uz citām ķermeņa daļām. [1]

Onkoloģisko pacientu saņemtā medikamentozā terapija var būt ķīmijterapija, mērķterapija, kā arī imūnterapija. Atkarībā no onkoloģiskā procesa atklāšanas stadijas, veida un terapijas uzsākšanas laika, kad tiek pievienota medikamentozā terapija, izšķir: adjuvantu un neadjuvantu terapiju. Adjuvanta terapija- to pacienti saņem pēc diagnosticētā ļaundabīgā audzēja radikālas ķirurģiskas ārstēšanas, lai iznīcinātu iespējamo nediagnosticējamo atlieku audzēju, ja ir mikrometastāžu esamības risks. Neoadjuvanta terapija- ķīmijterapija, kuru saņem pacienti ar lokalizētu vēzi, lai samazinātu audzēja masu un vai tā izplatību pirms cita veida ārstēšanas uzsākšanas. [1], [26]]

Ķīmijterapijas toksicitātes riska izvērtēšanā nozīme ir ne vien ļaundabīgā onkoloģiskā procesa veida, lokalizācijas, bet arī paredzamā preparāta pielietošanā.

Papildus šiem datiem, tiek ņemti vērā pacienta laboratoriski rādītāji, hemoglobīna līmenis, nieru funkcionālais stāvoklis.

Literatūrā pieejamā informācija liecina, ka neatkarīgi no laboratoriski pielietotās metodes: Kokrofta- Golta (Cockroft- Gault), Jelliffē (Jelliffe), Švarca (Schwartz) vai MDRD (Modification of Renal Disease) formulas, samazinoties nieru funkcijai, pieaug ķīmijpreparātu toksiskā iedarbība. [19] Pielietotās terapijas iespējamo nelabvēlīgo ietekmi iespējams samazināt vai no tās izvairīties, pielāgojot preparātu devas atbilstoši pacienta aktuālajam svaram, seruma kreatinīna līmenim un GFR. Nieru funkcionālās spējas samazinās ar pacienta vecumu, kas ir gan orgāna fizioloģiskas novecošanās sekas, gan dzīves laikā iegūtas izmaiņas. Šī orgāna funkcija saņemot terapiju var pasliktināties, ietekmējot elektrolītu un šķidrums līdzsvaru organismā. Īpaši nozīmīgas izmaiņas iespējamas, ja pacientam pievienojas tādas toksicitātes izpausmes kā diareja un vemšana.

Neskatoties uz laboratorisko parametru analīzēm, riska izvērtēšanā, īpaši vecāka gadagājuma pacientiem, nozīme ir to funkcionālajām spējām, ikdienas aktivitātēm un psihoemocionālajam stāvoklim. [9] Riska izvērtēšanas atvieglošanai radīts ķīmijterapijas toksicitātes kalkulators.

Ķīmijterapijas toksicitātes rīka izvērtēšanai lieto Vēža un novecošanas pētniecības grupas Ķīmijterapijas toksicitātes rīku (Cancer and Aging Research Group Chemotherapy Toxicity Tool (CARG-TT)). [8] Tas sevī ietver ķīmijterapijas riska novērtēšanas skalu liela vecuma pacientiem (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High- age Patients- CRASH ), Karnofski fiziskās aktivitātes skalu, kā arī G8 Geriatrijas skrīninga rīku (G8 Geriatric Screening Tool). [4 ],[12]

## **2.2. Ķīmijterapijas toksicitātes efekts**

Ķīmijterapijas radītā toksiskā iedarbība pēc tās smaguma tiek iedalīta 5 pakāpēs (Grade1-5). Pirmās pakāpes toksicitāte (Grade 1) vērtējama kā viegla, otrās pakāpes (Grade 2)- mērena, savukārt trešās pakāpes efekts (Grade 3)- smaga, ceturttā- dzīvību apdraudoša, bet piektā- fatāla. [1 ]

Terapijas ietekme klasificēta galvenokārt pēc skartās orgānu sistēmas: dermatoloģiskas, gastrointestinālas, kardiālas, cirkulatoras, hematoloģiskas un citas sistēmas. Ietekme tiek iedalīta hematoloģiskajā toksicitātē un nehematoloģiskajā, kura sevī ietver nogurumu, neiropātijas, sirds funkciju, aknu darbības funkciju izmaiņas. Veiktajos klīniskajos pētījumos apskatītā terapijas toksicitāte uz pacientiem vecuma

grupā virs 65 gadiem 3-5 pakāpei. Hematoloģiskā toksicitāte ir laboratoriski nosakāma vērtējot eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaitu. [5] Kā dzīvību potenciāli apdraudošs stāvoklis ir ne tikai smagas pakāpes anēmija vai trombocitopēnija, bet arī neutropēnija.

Neutropēnija var izpausties ne tikai ar biežākām infekciju slimībām, bet arī ar febrilu neutropēniju (FN), kas skar aptuveni 8 no 1000 pacientiem. Individīdam, kurš saņem ķīmijterapiju, risks palielinās, ja pacients ir polimorbīds, ar zemu fiziskās aktivitātes statusu, kā arī palielinoties vecumam. [6] Šādas neutropēnijas gadījumā, ķermeņa temperatūra paaugstinās virs 38,3 °C, temperatūra ir paaugstināta virs 38 °C veicot divus secīgus mērījumus 2 stundās un neutrofile leukocīti absolūtajos skaitļos ir mazāk par  $0,5 \times 10^9/L$  vai tiek paredzēta to samazināšanās zem  $0,5 \times 10^9/L$  līmeņa. [[14],[18]] Šāds stāvoklis asociējas ar augstākiem mirstības rādītājiem un biežāku terapijas korekciju. [15] Literatūrā pieejamā informācija liecina, ka iespējams lietot Daudznacionālās vēža atbalsta aprūpes asociācijas (angl. Multinational Association of Supportive Care in Cancer-MASCC) rīku, kā arī jāizglīto par NF riska pazīmēm. Izvērtēšanai tiek lietots riska noteikšanas rīks terapijas febrilās neutropēnijas riska indekss, kas ir svarīgs pirms uzsākt profilaktisku terapiju neutropēnijas profilaksei. [20]

Anēmijas gadījumā, tās smaguma pakāpes tiek noteiktas pēc hemoglobīna līmeņa, vieglas pakāpes (Grade 1) gadījumā, tas ir  $<10,0$  g/dL, Grade 2-  $<10,8$ -  $8,0$  g/dL. Anēmijas dēļ asociēta nāve- 5 pakāpe (Grade 5), akūtas, dzīvību glābjošas eritrocītu transfūzijas gadījumi tiek vērtēti kā 4 pakāpe (Grade 4) un 3 pakāpes (Grade 3) gadījumā hemoglobīna līmenis  $<8,0$  g/dL. [4]

Literatūrā pieejamā informācija liecina, ka pacienti pēc pirmās ķīmijterapijas cikla, pakļauti augstākam terapijas toksiskajiem efektiem, kā arī pacienti ar hematoloģisku patoloģiju vai hematoloģisku patoloģiju. [[12], [17]]

Pētījumos apskatītas tādas nehematoloģiski toksiskās izpausmes kā perifēra neiropātija, infekcijas saslimšanas ar normālu neutrofilo leukocītu skaitu, diarejas, nogurums. Diareju smaguma pakāpes vērtējamās pēc defīdratācijas līmeņa, vieglas pakāpes gadījumos pacienta gļotādas ir sausas un samazināts ādas turgors, bet nav vērojamas elektolītu izmaiņas asinīs. Dzīvībai bīstamas sūdzības, kas radušās diarejas izraisīto elektrolītu disbalansa dēļ vērtēta kā 4 pakāpes (Grade 4), letāls iznākums- 5 pakāpe (Grade 5). [4]

Perifērās neiropātijas izpausmes ne vienmēr ir pacientam pašam ir traucējošas, jo to smaguma pakāpe var atšķirties. [5] Pacienti nereti izmaiņas savā ķermenī saista ar novecošanos, citu patoloģiju esamību, kā piemēram, cukura diabēta, reimatoloģisku

saslimšanu, radikulopātiju, dzīvē pārciestu galvas smadzeņu infarktu un citiem stāvokļiem.

Nozīmīga ir pacienta neiroloģiskā stāvokļa izvērtēšana gan uzsākot terapiju, gan arī tās laikā, neskatoties uz paša ārsta subjektīvo skatījumu uz novērojumiem vērtējot pacienta motoro un cīpslu refleksu aktivitāti. Izvērtēšana nozīmīga paredzot lietot neirotoksiskus preparātus kā *cisplatīns* vai *paklitakselu*. [11] Šādos gadījumos, pacientu ir iespējams iztaujāt un izmeklēt mērķtiecīgi iespējamās ķīmijterapijas toksicitātes izraisītās neiropātijas atklāšanā. Asimptomātiskas neiropātijas pēc pakāpes tiek iedalītas 1 pakāpe (Grade 1), gadījumos, kad neiropātijas dēļ pacients nav spējīgs veikt instrumentālās ikdienas aktivitātes vērtējams pakāpi (Grade 3). [4]

Literatūrā toksiskā ietekme uz pacientiem tiek apskatīta pēc onkoloģiskā procesa anatomiskās lokalizācijas un tās terapijas. Apskatītie dati liecina, ka hematoloģiskas novirzes, kas vērtējamas 3-5 pakāpē, skar 24,7%-26% gadījumu. Atsevišķos pētījumos atkarībā no onkoloģiskā procesa un terapijas, toksicitāte iespējama <50% gadījumu. [16] Anēmija iespējama 12,1%, neiropēnija 3,2%, neitrofilo leikocītu izmaiņas absolūtajos skaitļos- 10,5%, trombocitopēnija- 1,6%. Izplatītākas par hematoloģisku toksicitāti ir nehematoloģiskās toksicitātes izpausmes, kas sastāda ap 35,5%. Nogurums 7,4%, diareja- 1,1%, hipokaliēmija- 4,2%, neiropātija- 4,2%. [[ 3], [ 11]]

Izvērtējot ķīmijterapijas iespējamās toksicitātes attīstības riskus, gan arī toksicitātes efektus, nozīme ir ne vien vispārīgu izmeklēšanas metožu pielietošanā, bet arī mērķtiecīgas pacienta pašsajūtas iztaujāšanā un analīzē. Literatūrā nozīme tiek piešķirta arī paša pacienta sajūtām, kurām savlaicīgi pievēršot uzmanību, iespējams samazināt terapijas toksicitātes smaguma pakāpju progresiju.

### 3. DARBA METODIKA UN DIZAINS

Pētnieciskais darbs ir retrospektīvs, darbā izmantotā informācija iegūta no pacientu slimības vēsturēm, kuri uzsākuši ķīmijterapiju RAKUS LOC 9A ķīmijterapijas nodaļā laika posmā no 01.01.2021. līdz 31.12.2021., turpinājuši terapiju līdz 2022.gada decembrim, ļaundabīgas onkoloģiskas saslimšanas dēļ.

Pētījuma veikšanai saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Pētījumu ētikas komitejas atļauja. Akadēmiskā pētījuma veikšanu apstiprina Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Zinātnes daļas, tiek atļauts veikt pētījumu par pacientiem RAKUS LOC 9A ķīmijterapijas nodaļā. Pētījumā esošā informācija balstās uz pacientu ārstējošo ārstu ierakstiem slimības vēsturēs un pievienotajiem medicīniskajiem dokumentiem. Darbā izmantoti demogrāfiskie un anamnēzes dati, onkoloģiskā procesa veids, lokalizācija, pielietotā terapija, tās korekcija.

Darba uzdevums noskaidrot vai pielietotas pacientu izvērtēšanā Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) un Karnofsky Performance Status (KPS) skalas, laboratorisko, funkcionālo un attēldiagnostikas izmeklējumu rezultāti, terapijas rezultāti. Lai veiktu ķīmijterapijas toksiskās iedarbības analīzi, tikai izmantota Nevēlamo blakusparādību kopējās terminoloģijas kritēriji CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events ) 5.0.versija.

Darbā iekļaujamie parametri, pacientam ir diagnosticēta ļaundabīga onkoloģiska saslimšana, terapiju saņēmis RAKUS LOC 9A ķīmijterapijas nodaļā laika posmā 01.01.2021. līdz 31.12.2021.un ir vecuma grupā >80 gadiem. Divu gadu laikā, dažāda veida terapiju RAKUS LOC 9A ķīmijterapijas saņēmuši 204 pacienti vecuma grupā virs 80 gadu vecuma. Pētījumā nav iekļauti pacienti, kuri kā vienīgo terapijas metodi saņēmuši operatīvu vai staru terapija, kā arī pacienti ar hematoloģisku saslimšanu un pacienti, kas terapiju saņēmuši RAKUS LOC ķīmijterapijas dienas stacionārā.

## 4. PĒTĪJUMA REZULTĀTI

Pētījumā iekļauti 24 pacienti vecuma grupā virs 80 gadu vecuma, kas saņēmuši ķīmijterapiju RAKUS LOC ķīmijterapijas nodaļā divpadsmit mēnešu laikā. Pētāmo pacientu vidējais vecums- 82 gadi. Pacientu sadalījums pēc dzimuma attiecīgi- 25% (n=6) vīriešu un 75% (n=24) sievietes. Vidējais vīriešu vecums 82,5 gadi, sieviešu grupā vidējais vecums-81,83 (Skat.1.att.). Vecākie pacienti 86 gadus veci 8,33% no kopējā skaita, plašākā vecuma grupa 80 gadus veci (33,33%) (skat.3.tab.)

Veicot pacientu datu apstrādi, redzams to ģeogrāfiskais izvietojums. Lai saņemtu terapiju, uz stacionāru dotas ne tikai Rīgas iedzīvotāji, bet arī pacienti no reģioniem. 20,83% (n=5) no terapiju saņēmušajiem pacientiem, dzīvesvieta ir Rīga, savukārt vairākums- 79,16 % (n=19) pacientu dodas no reģiona, lai saņemtu ķīmijterapiju stacionāra apstākļos (skat.3.tab.).

Pētījumā iekļauti pacienti ar dažādu lokalizāciju ļaundabīgiem procesiem. Terapiju saņēmuši kuņģa, zarnu, aizkuņģa dziedzera, krūts un olnīcu, kā arī neprecizētas primārās lokalizācijas veidojumu gadījumi. Atkarībā no dzimuma ir atšķirīga primāro procesu lokalizācija biežums. Uzsākot terapiju, procesa stadija ir no I līdz IV stadijai.

Pacienti, kuriem plānota ķīmijterapija, veikts fizisko aktivitāšu novērtējums pēc ECOG skalas. Pētāmajā grupā uzsākot plānoto terapiju, pacienti novērtēti ECOG 1-3. Pacientu fiziskās aktivitātes līmenis ievērojot Eiropas Onkologu ķīmijterapeitu biedrības (ESMO- angl. European Society for Medical Oncology) rekomendācijas, pacientu izvērtējumam tiek lietots KPS. Terapijas uzsākšanas laikā, KPS > 50% (skat.3.tab.).

Pacienti saņēmuši gan adjuvanta, gan neadjuvanta terapiju (skat.5.tab.). Ķīmijterapijas toksicitātes ietekmes izvērtēšanai izmantota CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events ) 5.0.versija. Lai analizētu ķīmijterapijas ietekmi uz pacientiem un viņu iespējām to turpināt, tika analizētas pacientu sūdzības uzsākot terapiju, kā arī terapijas kursa laikā. Tika analizētas laboratoriskā asins aina, bioķīmijas rādītāji, kā arī attēldiagnostikas dati. Toksicitāte iedalīta grupās 1-5, kur 1-nelielas pacientu sūdzības vai maznozīmīgas laboratoriskas izmaiņas, savukārt 5- vērtēts kā letāls iznākums. Laboratoriskās izmaiņas, kas liecina par terapijas toksicitāti uz mieloplastiskajām audiem ir neitropēnija, anēmija, kā arī trombocitopēnija.

Visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem paralēli ļaundabīgai onkoloģiskai saslimšanai, kas ir iekļauto pacientu pamatdiagnoze, ir vairāk par vienu blakussaslimšanu. (Skat.3.att). Biežākā blakusdiagnoze ir primāra arteriāla hipertensija

(n= 14), kam seko koronāra sirds slimība (n= 11), hipotireoze (n= 5), otrā tipa cukura diabēts (n= 3), COVID-19 infekcija (n=4). Dažāda pakāpju nieru funkciju samazināšanās, 1-4 pakāpei, ir visiem apskatītajiem pacientiem.

#### **4.1. ECOG un Karnofski skalas rezultāti**

RAKUS LOC 9A ķīmijterapijas nodaļā pacienti saņēmuši gan adjuvanta (2 gadījumi), gan neadjuvanta terapiju (22 gadījumi). Pacientu fiziskās aktivitātes vērtējums iegūts analizējot ierakstus slimības vēsturēs, tai skaitā konsīliju lēmumos, to pamatojumos. Uzsākot terapiju visi pacienti izvērtēti izmantojot ECOG un Karnofski skalas. Pacienti, kuri saņēmuši vērtējumu pēc ECOG 1 ir 7. Analizējot slimības vēstures, ECOG vērtējum 1 terapijas laikā saglabā 5 pacienti. 17 pacienti novērtēti ar ECOG aktivitāti 2 pirms uzsāktās terapijas. Terapijas kursa laikā šāds aktivitāšu līmenis saglabājas 15 pacientiem, savukārt pacientu veselības stāvoklim pasliktinoties līdz ECOG 3, nonāk 4 pacienti.

Terapijas uzsākšanas laikā visu pacientu fiziskās aktivitātes līmeņi novērtēti arī pēc Karnofski skalas. Ķīmijterapijas sākumā augstākais vērtējums ir 90%- 3 pacientiem, 80%- 4 pacienti, 70%- 11, 60%- 6 pacientiem. Laika gaitā pacientu vērtējums pēc KPS mainījies: 80%- 6 pacienti, 70%- 5 , 60%-9 un 50%- 3 un 40%-1.

Iegūtie rezultāti apstiprina to, ka skalas ir ērti pielietojamas ikdienas darbā izvērtējot pacientus. Analizējot iegūtos datus, vērojamas ECOG un KPS vērtējumu izmaiņas uzsākot terapiju un tās laikā  $p= 0,457$ , taču iegūtie rezultāti nav statistiski nozīmīgi. Darbā neapstiprinās ECOG un KPS zemāku vērtējumu korelācija ar vecumu vai blakus diagnožu biežumu  $p>0,05$ , pētījumā  $p=0,673$ .

#### **4.2. Onkoloģisko procesu lokalizācija un stadija**

Nodaļā terapiju saņēmuši pacienti ar primāro procesu resnajā zarnā 37,5% (n=9) gadījumi, krūts dziedzerī- 20,83% (n= 5), olnīcās- 16,66% (n=4), kuņģī-12,5% (n= 3). 12,5% dažādas lokalizācijas procesi- vairogdziedzerī, aizkuņģa dziedzerī, un 1 nezināmas izcelsmes, kas ar lielāko varbūtību ir urogenitālas izcelsmes, izvērtējot histoloģisko atradni. Onkoloģiskā procesa lokalizācijas biežums atkarīgs no pacienta dzimuma.

Analizēto vīriešu vidū, biežākā onkoloģiskā procesa lokalizācija ir resnā zarna- 50% (n=3), kuņģis- 33,33% (n= 2) gadījumi un aizkuņģa dziedzeris- 16,66% (n=1).

Savukārt sieviešu populācijā krūts- olnīcu vēzis 50% gadījumu (n=9), pēc anatomiskā iedalījuma- 20,83% krūts vēža gadījumi (n=5) un 16,66% olnīcu vēža gadījumi (n=4), zarnu vēzis 37,5% (n= 6).

Procesa stadija uzsākot terapiju 50% gadījumos (n=12) ir IV stadija, III stadija 33,33% (n=8), II stadija- 8,33% (n=2) gadījumu un I stadija 8,33% (n=2) gadījumos no 24. Analizējot datus, IV stadija 50% gadījumu tiek konstatēta zarnu vēža gadījumā (n=6) un olnīcās 16,66% (n=2), III stadija krūts dziedzerī 37,5 (n=3), zarnu 25% un kuņģa vēža gadījumi 25% (skat.4.tab.).

### **4.3. Ķīmijterapijas toksicitātes izplatība vīriešu grupā, ietekme uz terapiju**

Starp ķīmijterapiju saņēmušajiem vīriešiem vērojama atšķirīgu preparātu pielietošana, kas saistīta ar dažādu ļaundabīgā onkoloģiskā procesa veidu, izplatību. Analizējot pielietoto ķīmijterapiju, 2 gadījumos tā nav mainīta pēc kursa uzsākšanas. Terapija saņemta resnās zarnas (5-FU) un kuņģa vēža gadījumā- FLOT (Docetaxel, Oxalplatinum, Leucovorini, 5-FU). 3 gadījumos terapijas maiņas saistīta ar slimības progresiju. Pacienti ķīmijterapijas kursa laikā parādās sūdzības par progresējošu vājumu, vēdera apjoma pieaugumu un diskomfortu. Slimības progresiju apstiprina attēldiagnostika un onkomarķieru pieaugums. Viena pacienta terapijas maiņa saistīta ar vispārējā stāvokļa uzlabošanos, kas ļāva pāriet uz mērķterapiju. Terapijas atkārtota maiņa saistīta ar procesa izplatību.

Analizējot ķīmijterapijas toksicitāti pētījuma grupā iekļauto vīriešu vidū, biežākās izpausmes ir nehematoloģiskas. Pacientu vidū biežākā nehematoloģiskā ķīmijterapijas toksiskā izpausme ir ekstremitāšu pirkstu tirpšana 12,82% (n=5). Kā otra biežākā parādība ir nespēks 10,25% (n=4). Pētījuma grupā hematoloģiskās izpausmes konstatētas 20,68% (n=6), 4 gadījumi ir dažāda pakāpes neitropēniju-17,24% (Grade 3-4), starp tiem viens gadījums ar neitropēnisku drudzi (Grade-4). 6,89% gadījumu (n=2) anēmija ir klasificējama kā mērena izteikta (Grade-3). Trombocitopēnija vīriešu pētāmajā populācijā nav novērota.

Analizējot terapiju saņēmušos vīriešus, to terapijas korekcija toksicitātes dēļ nav statistiski ticama  $p>0,05$ . Iegūtie dati no slimības vēsturēm liecina, kas pacienti saņēmuši profilaksi, paredzamās toksicitātes dēļ. Preventīvi pasākumi mazinājuši smagu toksisko efektu biežumu starp vīriešiem. Terapijas maiņa vai korekcija šī pētījuma ietvaros saistīta galvenokārt ar ļaundabīgā onkoloģiskā procesa progresiju.



#### 4.4. Ķīmijterapijas toksicitātes izplatība sieviešu grupā, ietekme uz terapiju

Ķīmijterapijas toksicitātes nehematoloģiskās izpausmes konstatētas 35 gadījumos un hematoloģiskās izpausmes 22 gadījumā. Analizējot datus pacientu slimības vēsturēs, kā biežākā terapijas toksiskā nehematoloģiskā izpausme ir nespēks desmit gadījumos, sāpes- astoņos gadījumos, un kognitīvo funkciju izmaiņas- sešos. Slimības vēsturēs iegūtā informācija liecina par tādu sūdzību esamību, kā nebijušām sirdsklauvēm, diskomfortu krūtīs un sajūtu, ka “gurst” sirds. Šādu sūdzību esamība norāda par iespējamu ķīmijterapijas toksisku efektu sirds un asinsrites sistēmu.

Terapijas toksiskā iedarbība apstiprināta objektīvajās atradnēs. Divos gadījumos elektrokardiogrāfijas laikā apstiprinās potenciāli bīstami sirds ritma traucējumi. Vienā gadījumā ehokardiogrāfija uzrāda sirds funkcionālo spēju izmaiņas. Potenciāli dzīvību apdraudošo izmaiņu dēļ, 3 pacientiem *Epirubicins* tiek atcelts turpmākajā terapijā. Viena pacienta gadījumā ieraksts slimības vēsturē liecina par alerģisku reakciju preparāta *Paclitaxel* ievades laikā. Preparāts izsaucis apgrūtinātu elpošanu, sāpes krūtīs, kas norāda par ķīmijpreparāta toksicitātes izpausmi.

Par terapijas toksicitātes ietekmi uz mieloplastiskajiem audiem norāda neitropēnija 27,58% (n= 8), anēmija 24,13% (n= 7) un trombocitopēnija 10,34% (n= 3). Smagas pakāpes toksicitāte uz hematoloģiskiem audiem, kuras novēršanai bija nepieciešama iejaukšanās, konstatēta 4 gadījumos. Anēmijas korekcijai pielietota atkārtota eritrocitāro masu transfūzija, bet smaga neitropēniskā drudža (*Grade 4*) dēļ, pacienti saņem *Pegfilgrastim*. Trombocitopēnija asins analīzēs fiksēta 3 gadījumos, ko kuriem tikai vienā gadījumā klīniski tika novērota deguna asiņošana un zemādas hematomas.

Apkopojot datus, konstatēts, ka 8 gadījumos nozīmētā terapija pēc pirmā konsīlija nav mainīta, bet 10 pacientiem veikta terapijā izmantotā medikamenta vai medikamentu nomaīņa. Trīs pacientu terapijas maiņas gadījumi saistīti ar nelīdzestību. Pacientu nemotivētas un nekritiskas rīcības dēļ, konsīlijs lemj kā iespējamo terapiju rekomendēt perorālu medikamentu ievadi un kontroli pie onkologa ambulatori. Četru pacientu gadījumā terapijā izmantotā līdzekļa maiņa saistīta ar toksicitāti (*Grade 4*), kas bija potenciāli dzīvībai bīstama. Šo četru personu gadījumā, atkārtota terapijas korekcija saistīta ar slimības progresiju. Apkopojot datus, biežākais iemesls terapijas korekcijai ir ļaundabīgā onkoloģiskā procesa progresija. Slimības progresija konstatēta parādotes jaunām sūdzībām, veicot kontroles attēldiagnostiku vai kontroles analīzēs pieaug audzēju marķieri.

Pētījumā iekļauto pacientu dati, liecina, ka terapijas korekcijas biežums toksicitātes dēļ šajā pētījumā nav statistiski ticams  $p > 0,05$ . Pētījumā nav korelācijas starp blakus saslimšanu skaitu un toksicitātes biežumu  $p = 0,689$ , tā arī toksicitātes biežums nekorelē ar pacientu vecumu.

Pilnu ķīmijterapijas kursu saņēmuši 4 pacienti, tiem nav slimības progresijas pazīmju un tie novērojas pie onkologa ambulatori. No 18 pacientēm, 2 pacienti atsakās no turpmākās terapijas, slimības vēsturēs ir fiksēts, ka pacienti savu lēmumu pamato ar nogurumu no pārbaudēm, biežiem braucieniem uz stacionāru, kā arī motivāciju trūkumu. 6 pacienšu vispārējais stāvoklis ļauj turpināt terapiju. Astoņos gadījumos, pacienti uzkārtējo nozīmēto terapiju nav ieradušies, kontroles pie onkologa ambulatori nav veikusi.

Analizējot pētījumā iekļauto pacientu spēju saņemt terapiju divpadsmit mēnešu periodā, konstatēts, ka 1 pacients turpina saņemt simptomātisku terapiju ķīmijterapijas nodaļā. Vienā gadījumā terapija tiek mainīta uz paliatīvu staru terapiju, slimības progresijas dēļ, jo citas ķīmijterapijas iespējas apskatītajā gadījumā nav pielietojamas. 3 pacienti patvaļīgi pārtraukuši terapiju un uz kontrolēm pie onkologa nav ieradušies. SARS-CoV-2 vīrusa infekcijas pārslimošana kā iemesls ķīmijterapijas pārtraukšanai, pacientam kļūstot guļošanai un kopjamam (ECOG 3, pēc KPS- <50%), vienā gadījumā.

#### **4.5. Ķīmijterapijas toksicitātes izplatība pētījuma grupās**

Pacienta stāvokli, saņemot terapiju, raksturo ne tikai laboratoriskā atradne, bet arī pacienta sūdzības un pašsajūtas izmaiņas, kas fiksētas slimības vēsturēs. Visbiežākā novērojamā hematoloģiskā izmaiņa asinīs ir dažāda līmeņa neitropēnija, no 24 pacientu asinīs analizēs tā sastopama 48,27% (n=14) analīzēs. Līdzīgi kā neitrofilo leukocītu skaitliskās izmaiņas pēc ķīmijterapijas, svārstības redzamas eritrocītu un trombocītu skaitā. Dažāda smaguma pakāpes anēmija analizēs fiksēta 37,93% gadījumos. Trombocitopēnija analizēs konstatēta 10,34% (n=3) gadījumos, kur vienā gadījumā klīniska trombocitopēnijas izpausme ir zemādas hematomas un deguna asiņošana.

Hematoloģisko izpausmju biežums apskatot to biežumu pret kopējo iespējamo toksicitāti, neitropēnija kā efekts sastopams 17,72% gadījumos, no tiem smaga neitropēnija ar drudzi (Grade- 4) 2,53%. Līdzīgi ar anēmijas biežumu, tā sastāda 13,92%, no kuras smagas pakāpes anēmija (Grade- 4) 2,53% gadījumos. Trombocitopēnija 3,79% gadījumos no kopējā toksicitātes efektu apjoma. (Skat.6.tab.).

Nehematoloģiskās toksicitātes izpausmes, kuras pacienti izjūt un rada diskomfortu, kā arī var ietekmēt ķīmijterapijas kursu ir nogurums- 28% (n=14), bet no kopējās toksiskā efekta, tas sastāda 17,72%, ķermeņa daļu tirpšana novēro 8 gadījumos (16%), atkārtotas infekciju saslimšanas 4% (n=2), sirds un asinsrites traucējumi 10,0% (n=5). (Skat.6.tab.). Starp biežākajām sūdzībām ir arī sāpes, kas skar dažādas ķermeņa daļas 9 (18%). Pacienti dzīves kvalitāti ietekmējošu min kognitīvo funkciju pasliktinājumu, atmiņas pavājināšanos, apjukuma epizodes, dezorientācija vidē 14% (n=7). Apkopojot datus par pacientu sūdzībām, tādas sūdzības kā nelabums vai vemšanas epizodes nav fiksētas.

Analizējot datus, redzama tendence ar vecumu mainīties hematoloģisko izpausmju izplatībai  $p= 0,839$  salīdzinot ar nehematoloģiskajiem efektiem  $p= 0,241$ , taču tā statistiski ir maznozīmīga. Pētījumā nav konstatējama vecuma un ķīmijterapijas toksicitātes izpausmju savstarpēja korelācija  $p= 0,529$ .

#### **4.6.Ķīmijterapijas kursa rezultāti**

Apkopojot datus par terapijas rezultātiem, redzams, ka 16,66% no pētījumā iekļautajiem pacientiem, terapijas kursu pabeiguši un turpina ambulatori novēroties pie onkologa. Starp ķīmijterapijas kursu pabeigušajiem gadījumiem, onkoloģiskā procesa stadija I-III. 29,16% pacienti turpina saņemt ķīmijterapiju, bet 54,16 % pacienti terapiju neturpina dažādu iemeslu dēļ. Starp ķīmijterapiju pārtraukušajiem gadījumiem ir pacienti, kur veikta tās nomaina uz staru terapiju.

Latvijas onkoloģijas centra 9A ķīmijterapijas nodaļā, laika periodā no 2021.g.līdz 2022.gadam terapiju saņēmuši 5286 pacienti. No kopējā pacientu skaita, kas saņēmuši terapiju >80 gadu vecuma ir 3,86% (n= 204). (Skat.7.tab.)

Analizējot pētījuma rezultātus, tiek konstatēts, ka 16,66% (n= 4) pacientiem no 24, ķīmijterapijas toksicitāte ietekmējusi terapiju. Ceturtās pakāpes nehematoloģiskās toksicitātes izpausmes terapijas laikā uz sirds funkciju un elektrisko aktivitāti, kā arī alerģiska reakcija bija iemesls terapijas korekcijai. Starp visiem terapijas maiņas un korekcijas iemesliem, nehematoloģiskie iemesli bija 14,28% gadījumos.

Analizējot hematoloģiskās novirzes, smagas pakāpes anēmija (Grade 4) ir 2,53% gadījumos un tās korekcijai pielietota eritrocītu masas transfūzija. Smagas pakāpes neitropēnija ar drudzi  $>38^{\circ}\text{C}$  attīstījusies 2,53% pacientiem, kuru stāvokļa korekcijai terapijā pielietots *Pegfilgrastim*. Lai arī hematoloģiskās izmaiņas bijušas smagas (Grade

3-4), pēc to korekcijas, šāda veida izpausmes nav atkārtājušās un nav bijis iemesls ķīmijterapijas maiņai.

Lai arī uzsāktā ķīmijterapija koriģēta toksicitātes dēļ, statistiski korelācija ir nenozīmīga  $p > 0,05$ . Pētījumā toksicitāte kā terapijas korekcijas iemesls neapstiprinās  $p = 0,405$ .

Pētījumā nav iegūta statistiski ticama korelācija starp ķīmijterapijas toksicitātes biežumu, terapijas maiņu, kā arī blakussaslimšanām  $p = 0,836 > 0,05$ . Tā arī vecuma korelācija ar ķīmijterapijas izraisīto toksicitāti statistiski neapstiprinās  $p = 0,689$ . Apkopojot datus, tika novērota statistiski ticama korelācija starp ļaundabīgā onkoloģiskā procesa progresiju un uzsāktās ķīmijterapijas maiņu  $p = 0,00015, p < 0,05$ .

## DISKUSIJA

Latvijas onkoloģijas centra 9A ķīmijterapijas nodaļā, laika periodā no 2021.g.līdz 2022.gadam terapiju saņēmuši 5286 pacienti. No kopējā pacientu skaita, kas saņēmuši terapiju RAKUS LOC 9A ķīmijterapijas nodaļā, vecumā virs 80 gadiem ir 3,86% (n=204). Analizējot iegūtos datus, redzama procentuālā atšķirība starp terapiju saņēmušo vīriešu un sieviešu skaitu. 0,75% (n=40) vīriešu un 3,10% (n=164) sieviešu ir vecumā virs 80 gadiem.

Autora pētījumā iekļauto pacientu sadalījums nav vienmērīgs ¼ daļa no pētījumā iekļautajiem pacientiem ir vīrieši. Salīdzinot ar citos pētījumos publicētajiem datiem, šis skaits svārstās no 44% līdz 52,4%, attiecīgi sievietes grupā no 47,6% līdz 56%, kas skaidrojamas ar atšķirīgu attiecīgo valstu iedzīvotāju vidējo dzīves ilgumu, etnisko piederību, sociālekonomisko stāvokli, izglītības līmeni un citiem faktoriem. [6] Latvijas gadījumā paredzamais vīriešu dzīves ilgums dzimšanas brīdī ir 72 gadi, savukārt sievietēm tas ir 80 gadu, kas arī sniedz skaidrojumu nelielajam terapiju saņēmušo skaitam attiecīgajā vecuma grupā.

Pētījuma datu salīdzināšana ar pasaules datiem ir sarežģīta, pētījumos apskatītās pacientu grupas ir ļoti atšķirīgas pēc to vecumiem, rases, onkoloģiskās patoloģijas, tā stadijas, pielietotās terapijas. Papildus atšķirības rodas pētījumos pielietoto Nevēlamo blakusparādību kopējās terminoloģijas kritēriju versijas.

Pētījumos vienojošais ir ECOG un Karnofski skalu pielietošanas biežums, kas ļauj salīdzināt esošos datus. Pacientu atlasei pirms uzsākt ķīmijterapiju, nozīme ir ECOG un KPS skalu pielietojumam, tās ir ērti pielietojamas pacientu fizisko spēju izvērtēšanai, taču tām ir savi ierobežojumi. Karnofski skala un ECOG skalas nav pilnīgas, tām ir savi trūkumi, kas atklājas izvērtējot tieši vecāka gadagājuma pacientus, jo populācija ir nehomogēna. [[7], [24]] Būtisks ir apstāklis, ka vecāka gadagājuma pacientu ikdienas aktivitātes un vajadzības atšķiras no jaunāka vecuma pacientiem. Šie rīki neatspoguļo pacientu pašsajūtu, psihoemocionālo stāvokli un rada grūtības izsekot tās izmaiņām. [28]

Lai pilnvērtīgi veiktu pacienta izvērtējumu pirms terapijas vai kursa laikā, nav pietiekama ECOG un Karnofski skala, jo tās pamatā balstās uz subjektīvu aktivitāšu vērtējumu. Izvērtēšanas uzlabošanai ir nepieciešama precizējošu apstākļu un notikumu analīze.

Geriatriskās populācijas saslimstības un augstākas mirstības rādītāju prognozēšanai būtu pielietojama Geriatriskās populācijas mainīgo novērtēšana (Geriatric assessment

variables). Literatūrā papildus pacientu izvērtēšanai tiek izmantotas kognitīvo funkciju analīzes: Mini-mentālais stāvokļa tests (MMES- Mini-Mental State Examination), pulksteņa tests, Geriātriskā depresijas skala (Geriatric Depression Scale), to mērķis uzlabotu izpratni par pacientu stāvokli pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā. [[10], [12]] Vāji rezultāti norāda uz augstu risku sliktai terapijas tolerances spējai.

Pētījuma dati liecina, ka ķīmijterapijas toksicitāte skar pacientus vecuma grupā virs 80 gadu vecuma, taču to izpausmju biežums pieaugot vecumam nepalielinās  $p=0,689$ . Apkopotie dati uzrāda, ka ķīmijterapijas toksicitāte ir iemesls tās korekcijai, bet nav pamats terapijas pārtraukšanai, kas sakrīt ar citu autoru publicētajiem datiem. [[4], [7]] Potenciāli dzīvībai bīstama ķīmijterapijas toksicitāte, kuras dēļ veikta terapijas korekcija fiksēta 5,06% gadījumos. Šajā pētījumā toksicitātes korelācija ar terapijas korekciju nav statistiski nozīmīga  $p=0,863$ .

Hematoloģisko izpausmju biežums pret kopējo efektu biežumu sastop 36,7%. Neitropēnija absolūtajos skaitļos fiksēta 17,72% gadījumos, no tiem smaga neitropēnija 2,53%, literatūrā 8,8%, no tiem 1,8% smagi neitropēnijas gadījumi. [[7],[25]] Laboratoriskie izmeklējumi anēmijas esamību apstiprina 13,92%, savukārt literatūrā pieejamie dati- 13,8%. Trombocitopēnijas esamība pētījumā tiek fiksēta 3,79% gadījumos no kopējā toksicitātes efektu apjoma, kas atšķiras no literatūrā esošās- 1,1%. Terapijas toksicitāte attiecībā uz trombocītiem ir diskutējama, jo slimības vēsturēs nav datu par atkārtotu laboratorisko analīžu veikšanu un trombocītu skaita precizēšanu nav. Literatūrā hematoloģisko efektu biežums 24,7-26% gadījumos. [[25],[27]] Pētījuma grupā konstatētās izpausmes procentuāli ir līdzīgas literatūrā sastopamajām, kas skaidrojams ar to, izmaiņas ir objektīvi pierādāmas laboratoriskajās analīzēs.

Atšķirīgi rādītāji ir nehematoloģisku efektu grupā, kuri sastopami 35,5%- 54,23%. [[25],[27]] Datu savstarpējā atšķirība skaidrojama ne tikai ar objektīvo izmeklējumu datiem, bet arī ar pacientu izpratni par savu veselības stāvokli. Veicot datu kolekciju, vērojama atšķirīga ārstējošo ārstu izvēlēta izmeklēšanas taktika, kā arī metodes. Tā kā pētījums ir retrospektīvs, nav iespējams noskaidrot atsevišķu izpausmju rašanās laiku, kas var ietekmēt iespējamo ķīmijterapijas toksisko izpausmju uzskaiti.

Nehematoloģiskā toksicitāte kā nogurums, kas ir subjektīva pazīme. No kopējā toksisko efektu vidus pētījumā, tā sastāda 17,72%, literatūrā 11,3%-18%. Ķermeņa daļu tirpšana novērojama 10,12% gadījumos, kas savukārt literatūrā tiek uzrādīta no 1% līdz 16%. [[7],[11]] Atšķirība vērojama starp literatūrā pieejamo informāciju atkārtoto infekciju, ar normālu neitrofilo leukocītu skaitu, biežumu, kas ir 9,2%-10%, taču

apkopojot datus par šo pētījumu, atkārtotas infekciju saslimšanas sastop 2,53% (n=2) gadījumu. [25] Atšķirība skaidrojama terapijas toksisko efektu definēšanā un uzskaitē. Atšķirīgos pētījumos infekciju biežuma uzskaitījums atšķiras ar nelielām niansēm, kur tiek uzskaitīts: atkārtotu infekciju attīstīšanās, sepses attīstīšanās vai infekciju attīstīšanās. Neskatoties uz atšķirībām, kopīgais ir nosacījums ir normāls neitrofilo leukocītu skaits, kas tomēr ir hematoloģisks parametrs.

Sirds un asinsrites traucējumi sastopami 6,32% (n=5), literatūrā- 4% gadījumu. [25] Starp biežākajām sūdzībām pētījumā ir dažādas lokalizācijas sāpes, starp visiem efektiem 11,39%. Pacienti dzīves kvalitāti ietekmējošu min kognitīvo funkciju pasliktinājumu, atmiņas pavājināšanos, apjukuma epizodes, dezorientācija vidē 14% (n=7). Apkopojot datus par pacientu sūdzībām, tādas sūdzības kā nelabums vai vemšanas epizodes nav fiksētas.

Nevēlamo notikumu uzskaitē nozīmīga ir pacienta izglītība, informētības līmenis, tas uzlabo pacienta spēju kritiski izvērtēt savu pašsajūtu un par to informēt ārstējošo ārstu. [26] Sadarbības nozīmi atspoguļo fakts, ka pētījumā ķīmijterapijas kursu pārtrauc 12 personas, no kuriem 2 pacienti izvēli izdara apzināti, zinot iespējamās sekas. Personas informē par savu izvēli ārstējošo ārstu. Terapijas pārtraukšanas iemesls nav zināms 11 gadījumos, taču analizējot datus, redzama pacientu onkoloģiskā procesa stadija, kas ir III-IV, kā arī pacientiem ir vairāk kā viena blakus saslimšana.

Iepazīstot onkoloģiskās slimības anamnēzes datus, kas, lai arī nav pētnieciskā darba uzdevums, redzama tendence pacientiem ilgstoši sadzīvot ar nepatīkamiem simptomiem, kuru cēlonis ir vēzis. Dzīves kvalitāti mazinājušas tādas sūdzības kā ilgstoši (12- 18 mēneši) asiņaini izdalījumi no dzimumceļiem, asiņu piejaukums fēcēm, kā arī diareju epizodes.

Iegūtie dati vērš uzmanību onkoloģisko procesu skrīninga nozīmei, izglītojot pacientus, to piederīgos, kā arī ģimenes ārstus. Terapiju uzsākušo pacientu vidū ir tādi, kuru onkoloģiskā diagnoze atklāta vien pēc akūtā kārtā veiktām operācijām, zarnu perforācijas un ileusa dēļ.

Pētījumā iegūtie dati liek domāt par iemesliem, kas liek pacientiem patvaļīgi pārtraukt terapijas kursu. Iespēja mazināt terapiju pārtraukušo pacientu skaitu ir padziļināta atlase pirms terapijas uzsākšanas, kā arī sekot to vispārējā stāvokļa izmaiņām. Šī pētījums liek domāt, par komunikācijas uzlabošanu starp pacientu un medicīnas darbiniekiem. Terapijas toksitātes izplatību pacientu vidū veiksmīgāk apjaust un savlaicīgi novērst būtu iespējams, ja pacienta ārstniecībā iesaistītie medicīnas darbinieki

sadarbotos komandā. Vērojams atgriezeniskās saites trūkums starp stacionārā ārstējošo ārstu un ģimenes ārstu. Stacionāra ārstam nav datu par sūdzībām kādas bijušas pacientam pēc saņemtās terapijas, atrodoties reģionā. Pacienti atgriežoties uz kārtējo ķīmijterapijas saņemšanas seansu, sūdzības atklāj pēc mērķtiecīgas izjautāšanas.

Analizējot pētījumā iegūtos datus un tos salīdzinot tos ar pasaules pieredzi, atklājas nepieciešamība ieviest papildus kontroles rīkus funkcionālo spēju izvērtēšanai, kā piemēram, Lavtona skalu (angl. Lawton scale- IADLs), Katz indeksu (Katz index-ADLs), kas ir validētas novērtēšanas rīki. [28] Vērtējot slimības vēsturēs esošo informāciju, redzams uzsvars uz fiziskajām pacientu spējām, psihoemocionālajam stāvoklim nepievēršot nozīmi. Ikdienas darbā būtu ieviešams Geriatriiskās Depresijas skala (angl. Geriatric Depression Scale), jo onkoloģiskiem pacientiem ir augstāks depresijas attīstības risks.



## SECINĀJUMI

1. Ķīmijterapijas toksicitātes ietekme uz pacientiem virs 80 gadu vecuma nav iemesls tās pārtraukšanai. Pētījumā neapstiprinās vecuma ietekme uz terapijas toksicitātes izpausmju biežumu  $p= 0,529$ . Pacienta vecums nav iemesls ķīmijterapijas toksisko izpausmju pieaugumam.
2. Ķīmijterapijas toksicitāte uz hematoloģiskiem audiem daļā gadījumu ir paredzama un pielietojot profilaktiskus pasākumus, iespējams mazināt smagu (Grade 4-5) hematoloģisku efektu biežumu.
3. ECOG un KPS tiek pielietots pacientu izvērtēšanā pirms terapijas, bet šie rīki nav pilnvērtīgi geriatrisku pacientu izvērtēšanā pirms ķīmijterapijas.
4. Pacientu atlasei pirms uzsākt ķīmijterapiju un tās laikā, rekomendējams ieviest Geriatriskās novērtēšanas rīku (angl. Geriatric assesment tools- GA).
5. Pētījuma dati ir statistiski maznozīmīgi, ticamības palielināšanai nepieciešams turpināt pētījumu, palielināt pētījuma grupu apjomu.
6. Lielākas izpratnes iegūšanai par ķīmijterapijas toksicitātei geriatriskā populācijā, jāveic prospektīvs, multicentru kohortas pētījums.
7. Pētījuma rezultāti liecina par nepieciešamību izglītēt pacientus, piederīgos un ģimenes ārstus par onkoloģisko saslimšanu skrīninga programmu lietderību vecāka gadagājuma pacientiem.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Eglītis J., Krūmiņš V., Timofejevs M., Mačuks R., Menis A. u.c. Klīniskās vadlīnijas. Resnās un taisnās zarnas vēža (C18, C19, C20) diagnostika, stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas. Latvijas Onkoloģijas centrs. Rīga 2013., Lpp.13-22 Iegūts no <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/media/1466/download?attachment> [11.01.2023.]
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services. Iegūts no [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm) [Skatīts 15.11.2022.]
3. European Society of Gynaecological Oncology. Vulvar Cancer Guidelines Published online 2017: <https://guidelines.esgo.org/vulvar-cancer/guidelines/recommendations/> [Skatīts 22.02.2023.]
4. Gajra A, Klepin HD, Feng T, Tew P, Mohile SG, Owusu C, *et al.* Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65years and older with solid tumors, *Journal of Geriatric Oncology*, 2015; 6 (2) P133-140, ISSN 1879-4068,
5. Depoorter V, Vanschoenbeek K, Decoster L, De Schutter H, Debruyne R.P, De Groof I, *et al.* Linking clinical and population-based data in older patients with cancer in Belgium: Feasibility and clinical outcomes, *Journal of Geriatric Oncology*, 2023; 14 (2),101428. ISSN 1879-4068. Iegūts no <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879406823000048> [Skatīts 18.03.2023.]
6. Gans E., Johanneke E, Portielje A, Dekkers OM., De Kroon C, van Munster B., *et al.* Frailty and treatment decisions in older patients with vulvar cancer: A single-center cohort study, *Journal of Geriatric Oncology*, 2023; 14 (2), 101442, ISSN 1879-4068. Iegūts no <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879406823000346> [18.03.2023.]
7. Luciani A, Biganzoli L, Colloca G, Falci C, Castagneto B, Floriani I *et al.* Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13), *Journal of Geriatric Oncology*, 2015; 6(4), P272-279,ISSN 1879-4068. Iegūts no

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879406815000521> [Skatīts 18.03.2023.]
8. Martinez-Tapia C, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Ibrahim R, Fossey-Diaz V, *et al.* Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer. *European Journal of Cancer.* 2017;83:P211-219. Iegūts no <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095980491731078X> [Skatīts 22.02.2023.]
  9. Shen MH, Manna R, Banerjee SC, Nelson CJ, Alexander K, Alici Y, *et al.* Incorporating shared decision making into communication with older adults with cancer and their caregivers: development and evaluation of a geriatric shared decision-making communication skills training module *Patient Educ Couns*, 2020; 103 (11) P 2328-2334, Iegūts no <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.04.032>
  10. Parker PA, Alici Y, Nelson Ch, *et al.* Geriatric Oncology Cognition and Communication (Geri-Onc CC): An interactive training for healthcare professionals. *Journal of Geriatric Oncology*, 2023;14(3), 101484, ISSN 1879-4068. Iegūts no <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879406823000814> [16.02.2023.]
  11. Postma A, Heimans JJ, Muller MJ., Ossenkoppele GJ, Vermorken JB, Aaronson NK. Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Annals of Oncology*, 1998; 9 (7),P739-744,ISSN 0923-7534, Iegūts no <https://doi.org/10.1023/A:1008344507482> [18.11.2022.]
  12. Wu X, Kumar R, Milner-Watts C, Walder D, Battisti NM, Minchom A, *et al.* The Predictive Value of the G8 Questionnaire in Older Patients with Lung Cancer or Mesothelioma before Systemic Treatment, *Clinical Oncology*, 2023; 35(2), P163-172, ISSN 0936-6555, Iegūts no <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.10.020>. [12.03.2023.]
  13. Sanoff KH, MD, MP. Therapy for metastatic colorectal cancer in older adult patients and those with a poor performance status. Iegūts no <https://www.uptodate.com/contents/therapy-for-metastatic-colorectal-cancer-in-older-adult-patients-and-those-with-a-poor-performancestatus?search=therapy%20toxicity%20geriatric%20&source=search>

\_result&selectedTitle=9~150&usage\_type=default&display\_rank=9 [Skatīts 15.11.2022.]

14. Mohil Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, *et al.* Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *Journal Clinical Oncology* 2018 Aug;1;36(22):2326-2347.doi:10.1200/JCO.2018.78.8687.EPUB.2018 May 21. Iegūts no <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782209/> [Skatīts 15.11.2022.]
15. Lichtman SL, MD. Systemic chemotherapy for cancer in older adults. 2021. Iegūts no <https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-cancer-in-older-adults> [09.11.2022.]
16. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, *et al.* Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med.* 2014 Apr;3(2):434-44. doi: 10.1002/cam4.200. Epub 2014 Feb 17. PMID: 24706592; PMCID: PMC3987093. Iegūts no <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987093/> [Skatīts 24.01.2023.]
17. Steinmeyer, Z., Gérard, S., Filleron, T. *et al.* Low lean mass and chemotherapy toxicity risk in the elderly: the Fraction study protocol. *BMC Cancer* 19, 1153 (2019). Iegūts no <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6377-7> [Skatīts 25.02.2023.]
18. Klastersky J, de Naurois C, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, *et al.* Management of Febrile Neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Oncology* 2016; 27 (5): P111- 118. Iegūts no <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/supportive-and-palliative-care/febrile-neutropaenia> [03.02.2023.]
19. Peterson LL, Hurria A, Feng T, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, *et al.* Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. *Journal of Geriatrics Oncology.* 2017;8(2):96-101. doi: 10.1016/j.jgo.2016.10.004. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27856262; PMCID: PMC5373948. Iegūts no <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27856262/> [03.03.2023.]
20. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, *et al.* Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal*

- Clinic Oncology. 2021; 20;39(6):608-618. doi: 10.1200/JCO.20.02063. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33444080; PMCID: PMC8189621. Iegūts no <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444080/> [15.02.2023.]
21. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H. , *et al.* Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet London Engl*,2021; 398 (10314), P1894-1904, 10.1016/S0140 6736(21)01789-X
  22. Rao AV, Hurria A, Kimmick G, Pinheiro S, Seo PH. Geriatric oncology: past, present, future. *J Oncol Pract*, 2008; 4 (4), P190, 10.1200/JOP.0846001 Iegūts no <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.0846001>
  23. Crooks V, Waller S. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. *J Gerontol*. 1991; 46: M139-M144. Iegūts no [http://www.npcrc.org/files/news/karnofsky\\_performance\\_scale.pdf](http://www.npcrc.org/files/news/karnofsky_performance_scale.pdf) [Skatīts 04.03.2023.]
  24. Repetto L, Fratino L, Audisio AR, Venturino A, Gianni W, et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2002; DOI: 10.1200/JCO.20.2.494 Iegūts no <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786579/> [Skatīts 04.03.2023.]
  25. Mittal A, Agrawal A, Batra S, Dodagoudar Ch, Qureshi A. Chemotherapy Toxicity in Elderly Population  $\geq 65$  Years: A Tertiary Care Hospital Experience from India. Published online 2021-06-03 Iegūts no [https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/ijmpo.ijmpo\\_62\\_18.pdf](https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/ijmpo.ijmpo_62_18.pdf) [Skatīts 25.11.2022.]
  26. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, *et al.* Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*; Published online 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.02063. [Skatīts 25.11.2022.]
  27. Feliu J, Jiménez-Munárriz B, Basterretxea L, Paredero I, Llabrés E, Antonio-Rebollo M, *et al.* Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Patients with Cancer: A Multicenter Prospective Study. *Oncologist*. 2020; 25(10):P1516-1524. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0701. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32329131; PMCID: PMC7543241. [Skatīts 26.11.2022.]

28. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, *et al.* International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 20;32(24):2595-603. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8347. PMID: 25071125; PMCID: PMC4876338. [Skatīts 07.07.2023.]

## **Galvojums**

Es, Vineta Antiņa- Dukule ar parakstu apliecinu, ka pētnieciskais darbs ir izstrādāts patstāvīgi, par izmantotajiem informācijas avotiem, materiāliem un datiem ir dotas atsauces. Šis darbs nav nekad nekādā veidā ticis iesniegts nevienai citai komisijai un nekad nav publicēts.

Datums: 14.07.2023.

Rezidenta paraksts un atšifrējums