

Eine anspruchsvolle Aufgabe

# Behandlung des Kolonkarzinoms im Alter

Das kolorektale Karzinom (CRC) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen und die dritthäufigste krebisbedingte Todesursache weltweit. In den frühen Tumorstadien ist die Operation die Therapie der Wahl. Bei metastasiertem Tumorleiden besteht die Option einer palliativen Chemotherapie +/- zielgerichtete Therapie. Eine sorgfältige Risiko-/Nutzen-Abwägung, insbesondere zur Beurteilung der vertretbaren Therapie-Intensität, stellt einen wichtigen Pfeiler in der Behandlung von älteren Patienten mit CRC dar.



Dr. med. Melanie Löffler-Baumann  
Basel



Prof. Dr. med. Dieter Köberle  
Basel



Le cancer colorectal (CRC) est l'un des cancers les plus courants et la troisième cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. Dans les premiers stades de la tumeur l'opération chirurgicale est le traitement de choix. Pour les tumeurs métastatiques, il existe l'option de chimiothérapie palliative +/- thérapie ciblée. Une évaluation prudente des risques et des avantages, en particulier pour évaluer l'intensité de la thérapie justifiable, est un pilier important dans le traitement des patients âgés atteints de CRC.

In den USA und Europa nimmt die Inzidenz, mit der zunehmend alternden Bevölkerung, weiter zu (Abb. 1). Annähernd 60% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom sind zum Zeitpunkt der Diagnose über 70 Jahre alt, circa 40% haben bereits das 75. Lebensjahr überschritten (1).

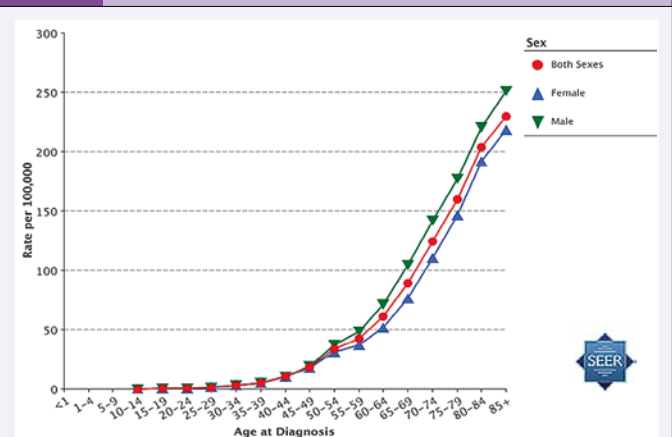
Eine eindeutige Definition, ab welchem Alter wir von älteren Patienten sprechen, gibt es jedoch nicht. Gemäss WHO werden Patienten >65 Jahre als «elderly» bezeichnet (2). In den meisten Studien wird jedoch 70 oder 75 Jahre als Grenze gesetzt. Jedoch werden häufig genau diese Patienten-populationen in klinischen Studien ausgeschlossen. Aus diesem Grund sind Patienten >65 Jahre gemeinhin in Studien und damit auch im Gebiet der kolorektalen Tumore unterrepräsentiert. Die wissenschaftliche Evidenzlage zur Effizienz und Sicherheit onkologischer Therapien in dieser Patientengruppe ist folglich reduziert, wodurch die Faktoren «Augenmass» und «Erfahrung» in Verbindung mit engmaschigen Betreuung- und Unterstützungsaufgaben in den Vordergrund treten.

Trotz der beachtlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit CRC in den letzten Jahren, bleibt die Gesamtüberlebensrate bei älteren Patienten mit CRC niedrig (3). Der schlechtere onkologische Outcome kann auf verschiedene Faktoren zurückgeführt werden. Die medizinische Unterversorgung stellt in populationsbasierten Untersuchungen einen Hauptfaktor dar. Hierzu zählt eine reduzierte Diagnostik, ein weniger aggressives chirurgisches Vorgehen und die seltenere Durchführung adjuvanter oder palliativer Chemotherapien, wie auch Radiotherapien.

Eine wesentliche Herausforderung liegt in der Heterogenität der älteren Patientenpopulation. Vor allem sind hier Differenzen zwischen physiologischem und chronologischem Alter sowie Unterschiede bei Komorbiditäten, körperlichen Einschränkungen, kognitiver Defizite und sozialer Unterstützung zu nennen. Komorbiditäten können hierbei nicht nur selbst zu einer eingeschränkten Lebenserwartung beitragen, sondern erhöhen das Risiko tumor- und/oder therapieassoziierter Komplikationen. Ein Kernpunkt in der Behandlung von älteren onkologischen Patienten ist daher die Notwendigkeit für eine sorgfältige Risiko-/Benefit-Abwägung und die Berücksichtigung der Patientenwünsche und -präferenzen.

Durch den Einsatz eines Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) können «frail» Patienten identifiziert werden, welche ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende Komplikationen aufweisen. Die Durchführung eines CGA wird vor der SIOG empfohlen (4). Zuvor verkannte Gesundheitsprobleme können

ABB. 1 SEER Inzidenz des Darmkrebises gemäss Alter bei Diagnosestellung 2010 bis 2014



published by National Cancer Institute <https://seer.cancer.gov/>

durch ein GCA in etwa der Hälfte der Fälle aufgedeckt werden (5), in etwa 20% führt dies zu einer Änderung der Therapieempfehlung (6).

## Chirurgie

Im UICC Stadium I-III erfolgt die Resektion. Die perioperative Risikostratifizierung ist hierbei ein wichtiger Aspekt in der Behandlung älterer Patienten mit CRC. Mit zunehmendem Patientenalter steigt die perioperative Mortalität und beträgt bei >80-Jährigen um 10% und steigt bei >90-Jährigen auf 20% weiter an (7). Jedoch entspricht die krebisbedingte Mortalität derjenigen, welche das erste postoperative Jahr überlebt haben, dem der jüngeren Patientenpopulation. Durch präoperative Optimierung kardiovaskulärer und pulmonaler Begleiterkrankungen sowie der Ernährungssituation konnte eine Reduktion perioperativer Komplikationen nach elektiver Operation erzielt werden (8). Falls möglich sollten Notoperationen vermieden werden. Eine bis 9-fach erhöhte Mortalität gegenüber elektiven Eingriffen wurde beschrieben (9). Durch laparoskopische Eingriffe können postoperative Schmerzen und Darmmotilitätsstörungen reduziert sowie die Hospitalisationsdauer vermindert werden (10). Ältere Patienten profitieren hierbei von einer laparoskopischen Resektion durch die geringere kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationsrate besonders. Zudem konnte in mehreren Studien durch ein laparoskopisches Vorgehen gezeigt werden, dass der Anteil an Patienten, bei denen der funktionelle Status erhalten blieb, erhöht werden konnte (11).

## Adjuvante Chemotherapie

Im UICC Stadium III ist die Durchführung einer 3- bis 6-monatigen adjuvanten Chemotherapie die Therapie der Wahl. Diese kann grundsätzlich auch im UICC Stadium II mit high-risk Faktoren (wie T4-Tumore, oder vaskuläre Invasion) erwogen werden. Im klinischen Alltag jedoch werden ältere Patienten mit CRC postoperativ seltener einem Onkologen zugewiesen und die Wahrscheinlichkeit eine adjuvante Chemotherapie zu erhalten, sinkt mit zunehmendem Alter (12, 13).

Durch eine adjuvante 5-Fluorouracil (5-FU)-haltige Chemotherapie im Stadium III kann eine Senkung der Mortalität um absolut 10-15% erzielt werden. In einer gepoolten Analyse von sieben randomisierten Studien, welche eine 5-Fluorouracil haltige Chemotherapie gegenüber Observation untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Patienten >70 Jahre durch eine 5-Fluorouracil haltige Chemotherapie den gleichen Benefit hinsichtlich Gesamtüberleben und auch rezidivfreie Zeit erzielen wie jüngere Patienten (14). Die Grad 3 und 4 Toxizität unterschied sich hierbei nicht. Lediglich eine höhere Rate an Leukopenien bei Patienten >70 Jahre liess sich verzeichnen. Capecitabine, ein orales 5-FU Prodrug, kann als äquivalente Alternative zu 5-FU eingesetzt werden (15). Folglich können selektierte ältere Patienten mit einem CRC im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU oder Capecitabine einen vergleichbaren Benefit bezüglich Gesamtüberleben erzielen wie jüngere Betroffene, dies ohne erhöhte Toxizität. Die absolute Mehrzahl der Rezidive treten in den ersten fünf Jahren postoperativ auf. Im Hinblick auf die statistische durchschnittliche Lebenserwartung eines/-er heute 75-jährigen Patienten/-in sollte eine adjuvante Chemotherapie unbedingt erwogen werden.

Eine fortbestehende Kontroverse besteht jedoch hinsichtlich des Benefits einer Kombinationschemotherapie mit 5-FU und Oxalipla-

tin (z.B. FOLFOX, XELOX) bei älteren Patienten mit CRC im UICC Stadium III. Gleich drei grosse prospektive randomisierte Studien im CRC Stadium III (MOSAIC, XELOXA, NSABP C-07) demonstrierten eine relative Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens um 20% durch eine Oxaliplatin-haltige Kombinationschemotherapie gegenüber einer 5-FU haltigen Monotherapie. Jedoch lag der Anteil der Patienten >75-jährig in der NSABP C-07 Studie bei nur 5% und nur bei etwa 1% in der MOSAIC Studie. Somit ist eine Verallgemeinerung des in diesen Studien nachgewiesenen Benefits durch eine Oxaliplatin haltige adjuvante Chemotherapie auf die ältere Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.

In einer retrospektiven Studie mit Patienten ab dem 75 Lebensjahr konnte durch eine Oxaliplatin- haltige Chemotherapie über 6 Monate im Stadium III nur ein geringer zusätzlicher Benefit gezeigt werden (16). Kein Benefit hinsichtlich DFS und OS wurde in der gepoolten Analyse von MOSAIC, XELOXA, NSABP C-07 bei Patienten >70 Lebensjahr gefunden (17). In Anbetracht dieser Daten kann keine Empfehlung zum Einsatz einer Oxaliplatin-haltigen Kombinationstherapie über 6 Monate bei älteren Patienten ab dem 70 Lebensjahr im Stadium III erfolgen. Die Verkürzung der Therapiezeit einer adjuvanten Chemotherapie mit FOLFOX oder XELOX bei pT1-3 pN1 Tumore auf 3 Monate (18) bietet jedoch auch die Möglichkeit, dass «fitte» ältere Patienten von der kürzeren und weniger toxischen Kombinationschemotherapie profitieren können.

Keine adjuvante Chemotherapie sollte bei Patienten mit reduziertem Performance Status, ECOG 3 und 4, durchgeführt werden.

## Palliative Chemotherapie

In der metastasierten Tumorsituation muss die Möglichkeiten der palliativen Systemtherapie gut abgewogen und mit den Patientenzielen koordiniert werden. Nicht immer steht eine Lebensverlängerung im Vordergrund der Erwägungen. Häufig geht es um einen Erhalt der Lebensqualität, weswegen auch weniger intensive Palliativtherapien in Frage kommen.

Das Rückgrat der palliativen Therapie ist weiterhin das 5-Fluorouracil. Die Effektivität und Tolerabilität von 5-Fluorouracil in der älteren Patientenpopulation konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. Dabei erzielten ältere Patienten ab dem 70 Lebensjahr den gleichen Benefit betreffend Ansprechrate, progressionsfreiem Überleben wie auch Gesamtüberleben durch eine 5-Fluorouracil- haltige Chemotherapie wie die jüngere Patientenpopulation (19). Auch die therapiebedingte Toxizität unterscheidet sich hierbei nicht. Capecitabine kann auch in dieser Indikation als orale Alternative zum 5-Fluorouracil eingesetzt werden (20).

Eine Verbesserung der Ansprechrate des progressionsfreien Überlebens, wie auch des Gesamtüberlebens, durch den Einsatz einer Kombinationschemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin bzw. 5-FU und Irinotecan, konnte in mehreren Phase III- Studien nachgewiesen werden. Es stellt sich daher die Frage, ob dieser Benefit auch auf die ältere Patientenpopulation mit metastasiertem CRC zutrifft. In der kombinierten Analyse von vier Phase III- Studien, welche eine Monotherapie mit 5-FU gegenüber einer Kombination von 5-FU und Irinotecan verglichen, zeigte sich bei Patienten >70 Jahre ebenso eine signifikante Verbesserung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens durch die Kombination. Nicht jedoch in der Subgruppe >75 Jahre, hier konnte durch Irinotecan lediglich eine Verbesserung der Ansprechrate erreicht werden. Die Grad III Toxizität unterschied sich hierbei zwischen den Alters-

gruppen nicht, jedoch in der Subgruppe der >75-jährigen liess sich durch die Kombinationschemotherapie eine signifikant höhere Rate an Nausea und Diarrhoe verzeichnen (21). Ebenfalls keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens wie auch Gesamtüberlebens konnte in einer Phase III-Studie mit Patienten ab dem 75 LJ durch eine Irinotecan-haltige Kombinationschemotherapie erzielt werden (22). Des Weiteren konnte keine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens durch eine Oxaliplatin-haltige Kombinationchemotherapie gegenüber einer 5-FU Monotherapie in einer Phase III Studie mit älteren und gebrechlichen Patienten, im Median 74-jährig, mit metastasiertem CRC gezeigt werden (23). Eine Kombinationschemotherapie kann bei fitten älteren Patienten mit gutem Performance Status, bei symptomatischen Tumorleiden mit der Notwendigkeit einer Remission sowie allfälliger Metastasen Chirurgie erwogen werden. Bei älteren und gebrechlichen Patienten stellt jedoch eine Monotherapie die Therapie der Wahl dar. Verschiedene zielgerichtete Therapien, sogenannte «targeted therapies», führten zu einer weiteren Verbesserung des Überlebens in den letzten Jahren. Im Hinblick auf die Wirksamkeit antiangiogenetischer Antikörper bei älteren Patienten mit mCRC gibt es die meisten Untersuchungsergebnisse zu Bevacizumab. In einer gepoolten Analyse vier randomisierter Studien konnte eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch Bevacizumab sowohl in der Altersgruppe >65-jährig wie auch >70-jährig erzielt werden (24). Jedoch zeigte sich mit zunehmendem Patientenalter eine erhöhte Rate arterieller, thromboembolischer Ereignisse. In einer randomisierten Phase

III-Studie bei Patienten >70 Jahre fand sich ebenfalls durch Bevacizumab eine signifikante Verbesserung der Ansprechrates und des progressionsfreien Überlebens (25).

Daten zur Effektivität der anti-EGFR Antikörper Cetuximab und Panitumumab bei älteren Patienten mit metastasiertem CRC sind limitiert. Diese sollten nur bei KRAS/NRAS-Wildtyp mCRC eingesetzt werden. Verschiedene prospektive und retrospektive Studien konnten keinen altersbedingten Unterschied in der Toxizität der anti-EGFR Antikörper aufzeigen. In einer retrospektiven Analyse der CRYSTAL Studie, welche Cetuximab +/- FOLFIRI untersuchte, konnte eine Verbesserung des Outcomes durch Cetuximab unabhängig des Alters gezeigt werden. Ebenfalls keinen Unterschied in der Ansprechrates und dem progressionsfreien Überleben zwischen verschiedenen Altersgruppen fand sich in einer post-hoc Analyse der CAPRI-GOIM Studie durch die Kombination von Cetuximab und FOLFIRI (26). Zu den neueren verfügbaren Medikamenten Regorafenib und Trifluridin/Tipiracil sind nur wenig Daten zur Effektivität und Toxizität bei älteren Patienten mit mCRC verfügbar.

**Dr. med. Melanie Löffler-Baumann**  
**Prof. Dr. med. Dieter Köberle**

St. Claraspital Basel, Tumorzentrum  
 Kleinriedenstrasse 30, 4058 Basel  
 melanie.loeffler-baumann@claraspital.ch

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Take-Home Message

- ◆ Die Inzidenz des CRC wird mit zunehmend alternder Bevölkerung in den nächsten Jahren weiter steigen, ältere Patienten sind jedoch häufig in Studien unterrepräsentiert und damit ist eine evidenzbasierte Aussage zur Therapieempfehlung nur eingeschränkt möglich.
- ◆ Im UICC Stadium I-III stellt die Resektion die Therapie der Wahl dar. Dabei sollte, falls möglich, eine laparoskopische Resektion erfolgen.
- ◆ Eine adjuvante Chemotherapie erfolgt nur selten bei älteren Patienten mit CRC, dabei kann im Stadium III durch eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU oder Capecitabine ein vergleichbarer Benefit bezüglich Gesamtüberleben wie bei jüngeren Betroffenen erzielt werden.
- ◆ In der metastasierten Situation kann 5-Fluorouracil oder Capecitabine als Monotherapie eingesetzt werden.
- ◆ Eine Kombinationschemotherapie +/- zielgerichtete Therapie kann bei fitten, älteren Patienten mit gutem Performance-Status, bei symptomatischen Tumorleiden sowie allfälliger Metastasen Chirurgie als individueller Therapieentscheid erwogen werden.

### Message à retenir

- ◆ L'incidence du cancer colorectal (CRC) continuera d'augmenter avec le vieillissement de la population au cours des prochaines années, mais les patients âgés sont souvent sous-représentés dans les études, ce qui signifie que les déclarations fondées sur des données probantes concernant la recommandation thérapeutique ne sont possibles que dans une mesure limitée.
- ◆ En phase I-III de l'UICC, la résection est la thérapie de choix. Si possible, une résection laparoscopique doit être pratiquée.
- ◆ La chimiothérapie adjuvante est rarement utilisée chez les patients plus âgés atteints de CRC à l'étape III, la chimiothérapie adjuvante au moyen du 5-FU ou de la capécitabine peut procurer des avantages en termes de survie globale semblables à ceux des patients plus jeunes.
- ◆ Dans la situation métastatique, le 5-FU ou la capécitabine peuvent être utilisés en monothérapie.
- ◆ La chimiothérapie combinée +/- une thérapie ciblée peut être considérée comme une décision thérapeutique individuelle pour les patients en bonne forme physique et les patients âgés avec un bon état de performance, dans les maladies tumorales symptomatiques et lors de la chirurgie de métastase.

## Literatur:

- 1 National Cancer Intelligence Network. Available from URL: [http:// www.ncin.org.uk/cancer\\_information\\_tools](http://www.ncin.org.uk/cancer_information_tools)
- 2 WHO: Definition of an older or elderly patient. 2016
- 3 NHS. NHS Bowel Cancer Screening Programme, <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/index.html>
- 4 Papamichael et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG), consensus recommendation 2013. *Annals of Oncology* 2015
- 5 Kenis et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment of older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Annals of Oncology* 2013
- 6 Caillet et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision- making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *JCO* 2011
- 7 Damhuis et al. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996
- 8 Ugolini et al. Personalized surgical management of colorectal cancer in elderly population. *WJG* 2014
- 9 Mc Gillicuddy et al. Factors predicting morbidity and mortality in emergency colorectal procedures in elderly patients. *Ann Surgery* 2009
- 10 Frasson et al. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum* 2008
- 11 Stocchi et al. Safety and advantages of laparoscopic vs. open colectomy in the elderly. *Dis Colon Rectum* 2000
- 12 Schrag et al. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001
- 13 Jessup et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age and differentiation. *JAMA* 2005
- 14 Sargent et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *NEJM* 2001
- 15 Twelves et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *NEJM* 2005
- 16 Sanoff et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *JCO* 2012
- 17 Mc Cleary et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *JCO* 2013
- 18 Shi et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with stage III colon cancer: the IDEA collaboration. *J Clin Oncol* 35; LBA 1, 2017
- 19 Folprecht et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Annals of Oncology* 2004
- 20 Feliu et al. Capecitabine as first line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *JCO* 2005
- 21 Folprecht et al. Irinotecan/Fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2691 patients in randomized controlled trials. *JCO* 2008
- 22 Aparicio et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first- line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Annals of Oncology* 2016
- 23 Seymour et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011
- 24 Cassidy et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010
- 25 Cunningham et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX). *Lancet Oncol* 2013
- 26 Martinelli et al. Clinical activity and tolerability of FOLFIRI and cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer in the CAPRI-GOIM first-line trial. *Esmo Open* 2016