

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V06230383. doi: 10.61409/V06230383

Palliativ medicinsk kræftbehandling af ældre

Stine Brændegaard Winther¹, Gabor Liposits², Trine L. Jørgensen¹, Dorte Nielsen³, Ann-Kristine Weber Giger⁴ & Per Pfeiffer¹

1) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Kræftafdelingen, Regionshospitalet Gødstrup, 3) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 4) Geriatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2023;185:V06230383. doi: 10.61409/V06230383

HOVEDBUDSKABER

- Et stigende antal ældre patienter vil få diagnosticeret kræft.
- Den medicinske kræftbehandling af ældre bygger ofte på subgruppeanalyser fra større kliniske studier.
- Flere randomiserede studier dedikeret til ældre, skrøbelige patienter er afgørende for optimale behandlingsstrategier.

Der introduceres til stadighed nye anticancerlægemidler, der forlænger progressionsfri overlevelse (PFS) og forbedrer overlevelsen (OS) for de selekterede patienter, der opfylder kriterierne for deltagelse i studierne. Med den demografiske udvikling er antallet af ældre patienter med kræft stigende [1], og der vil være et øget behov for behandlingstilbud til denne population. På trods af det store antal ældre patienter med kræft er de underrepræsenteret i de kliniske studier, der er grundlaget for godkendelse af ny medicin [2, 3]. Det er yderst sjældent, at der gennemføres kliniske studier dedikeret til ældre, sårbare patienter.

HVEM ER »ÆLDRE«?

Lidt over halvdelen af alle nye patienter med kræft var i 2020 ≥ 70 år [4]. Der er ikke nogen klar definition af, hvornår man er ældre, men forfatterne foreslår en aldersgrænse på 70 år.

Kronologisk alder kan ofte ikke sidestilles med fysiologisk alder. Aldring medfører en række fysiologiske ændringer, der resulterer i nedsat reservekapacitet i flere organer såsom nedsat glomerulær filtration og i mindre grad nedsat metabolisme i leveren og nedsat tarmabsorption, der kan ændre et medikaments farmakokinetik. Muskelmasse, lungevolumen og cardiac output er

ofte reducerede [5], og risikoen for både anæmi og febril neutropeni i forbindelse med kemoterapi stiger med alderen [6]. Mange ældre patienter har desuden komorbiditet [7] og hermed øget risiko for polyfarmaci, lægemiddelinteraktioner og bivirkninger [8]. Den ældre patients funktionsniveau samt psykiske og sociale ressourcer kan ligeledes være meget varierende, men er afgørende for forløbet. Alle disse faktorer fører til øget sårbarhed, som først bliver synlig, når patienten påvirkes af yderligere stress som f.eks. kræftsygdom, behandling og toksicitet.

Det er derfor vigtigt ved fælles beslutningstagning at afdække den ældre patients holdning og forventninger til den medicinske kræftbehandling, herunder effekt, toksicitet og livskvalitet. Viden herom er sparsom, og der er brug for flere studier, så patienterne kan vejledes bedst muligt før og under behandlingsforløbet.

ÆLDRE I KLINISKE STUDIER

Ældre patienter, der inkluderes i studier, er stærkt selekterede med god almen tilstand og god organfunktion. For at undersøge, om ældre patienter har gavn af en given behandling, har man i flere tilfælde samlet data fra randomiserede studier og lavet subgruppeanalyser. Et systematisk review fra 2018 inkluderede over 65.000 patienter fra 102 randomiserede studier, der undersøgte effekten af nyre, onkologiske præparater [9]. Studiet viste ikke signifikant forskel i effekten blandt yngre og ældre patienter, men gruppen af inkluderede, ældre patienter var formentlig ikke repræsentativ for flertallet af ældre patienter med kræft.

KEMOTERAPI

Ofte anvendes maksimalt tolerable doser af kemoterapi (fundet i fase I-studier), men generelt er der mangel på data, som påviser sammenhæng mellem dosis og respons for de fleste solide tumorer.

Ældre patienter i god almen tilstand opnår samme effekt af fulddosis kombinationskemoterapi som yngre patienter, men ældre patienter med kræft oplever oftere alvorlige bivirkninger, og omkring en femtedel ophører med behandlingen grundet bivirkninger [10, 11]. Derfor fokuserer man på monoterapi eller dosisreduceret kombinationsbehandling i flere randomiserede studier blandt ældre.

Ved metastaserende, kolorektal cancer har to randomiserede studier dedikeret til ældre, skrøbelige patienter vist, at kombinationsbehandling medførte signifikant højere responsrate og en trend mod længere PFS, men derimod blev OS ikke forlænget [12, 13]. NORDIC9-studiet inkluderede også ældre patienter med metastaserende, kolorektal cancer, der ikke var egnede til fulddosis kombinationskemoterapi. PFS blev signifikant forlænget, og samtidig var der mindre toksicitet og færre indlæggelser samt bevaret livskvalitet og funktionsniveau ved reduceret kombinationsbehandling (5- fluorouracil (5-FU) (S-1) + oxaliplatin) sammenlignet med fulddosis monoterapi (5-FU (S-1)). Responsraten og OS var numerisk højere, men ikke statistisk signifikant

[14, 15].

I det randomiserede GO2-studie var målet at finde den optimale behandlingsstrategi blandt patienter med ikkeresektabel gastroøsofageal cancer, der ikke var egnede til standardbehandling grundet høj alder eller skrøbelighed [16]. Patienterne blev randomiseret til tre dosistruer (100%, 80% eller 60%) af tostop kemoterapi. Der var ikke forskel i PFS eller OS. Patienter, der fik 60% dosis, havde færre bivirkninger, flere patienter gennemførte de første tre behandlingsserier uden dosisreduktion, og livskvaliteten efter ni uger var øget i sammenligning med patienter, der fik fuld dosis.

Blandt ældre kvinder med avanceret brystkræft viste det randomiserede EFFECT-studie, at der var færre dosisreduktioner på grund af toksicitet hos de kvinder, der fik dosisreduceret paclitaxel sammenlignet med fuld dosis paclitaxel, mens PFS, OS og responsrate var sammenlignelige [17].

Et internationalt studie randomiserede ældre, skrøbelige kvinder med stadium III/IV-ovariecancer til tre behandlingsarme: carboplatin og paclitaxel i standarddosering, ugentlig dosering i reduceret dosis samt carboplatin som monoterapi. Studiet blev stoppet ved interimanalysen, da carboplatin som monoterapi underpræsterede i henhold til OS sammenlignet med kombinationsarmene [18].

To igangværende, randomiserede studier tester tilsvarende strategi ved ikkeresektabel pancreascancer. I GIANT-studiet randomiseres ældre patienter (> 70 år) til dosisreduceret gemcitabin og nab-paclitaxel eller dosisreduceret 5-FU + liposomal irinotecan baseret på graden af skrøbelighed [19]. Det danske DPCG-01-studie randomiserer patienter, som ikke er egnede til standardkombinationsbehandling, til fuld dosis gemcitabin eller dosisreduceret gemcitabin og nab-paclitaxel [20].

Samlet set tyder nuværende evidens på, at kombinationsbehandling i reduceret dosis giver større tumorsvind og symptomlindring, længere tid til progression af sygdommen og en tendens til længere OS sammenlignet med monoterapi.

TARGETERET BEHANDLING

Targeteret behandling er medicinsk behandling målrettet et specifikt, molekylært target. Denne behandlingsstrategi er i konstant udvikling, og der kommer hele tiden nye targets og måder at angribe kendte targets på.

På samme måde som ved behandling med kemoterapi bygger evidensen for targeteret behandling hos ældre patienter med kræft i høj grad på subgruppeanalyser af ældre patienter, der er i tilstrækkeligt god almen tilstand til at blive inkluderet i studier.

Blandt patienter med ikke-metastaserende, kastrationsresistent prostatacancer viste en samlet analyse af tre randomiserede studier, at effekten af andengenerations androgenreceptorhæmmer var sammenlignelig for patienter under og over 80 år, men de ældste patienter oplevede oftere

svære bivirkninger samt flere fald og frakturer end de yngre patienter [21].

Hos postmenopausale kvinder med hormonreceptorpositiv, human epidermal vækstfaktor-receptor-2 (HER2)-negativ, metastaserende brystkræft består førstelinjebehandling af cyklinafhængig kinase 4/6-hæmmer i kombination med antihormon. Effekten er i subgruppeanalyser vist at være aldersuafhængig, men patienter > 75 år oplevede oftere flere bivirkninger og dosismodifikationer [22, 23].

Ved lungecancer findes epidermal vækstfaktor-receptor (EGFR)-aktiverende mutationer hos ca. 10% af kaukaside patienter uafhængig af alder [24]. Effekten af anti-EGFR-tyrosinkinasehæmmer er vist at være sammenlignelig mellem ældre og yngre patienter. Fulddosis behandling er fundet acceptabel, men med behov for dosisreduktion i op til 25% af patienterne. Sammenlignet med yngre patienter er risikoen for bivirkninger øget [25].

Der er også udført studier med targeteret behandling særligt designet til ældre patienter. Inden for brystkræft er HER2-targeteret behandling med pertuzumab og trastuzumab med eller uden oral lavdosiscyclophosphamid undersøgt i et randomiseret studie blandt ældre patienter med HER2-positiv, metastatisk brystkræft. Her fandt man, at behandlingen øgede PFS med en acceptabel risikoprofil [26].

Tillæg af bevacizumab, en angiogenesehæmmer, til dosisreduceret 5-FU-monoterapi er undersøgt blandt patienter med metastatisk, kolorektal cancer, som ikke var egnede til standardkombinationsbehandling i det randomiserede AVEX-studie. Studiet viste signifikant øget responsrate og PFS samt tendens til længere OS blandt patienter, der modtog bevacizumab [27].

Overordnet set peger de kliniske studier i retning af, at ældre patienter har lige så god effekt af targeteret behandling som yngre, om end med en øget risiko for bivirkninger. Evidensen er dog primært baseret på subgruppeanalyser af patienter i god almen tilstand.

IMMUNTERAPI

Immunterapi, især immuncheckpointhæmmere (ICI), har revolutioneret moderne kræftbehandling med langvarig tumorkontrol og langtids-OS for mange kræfttyper, og antallet af nye stoffer og indikationer er eksploderet. Immunterapien har dog også introduceret nye udfordringer i behandlingen af &&ældre patienter med kræft, idet – især skrøbelige – ældre som tidligere beskrevet er underrepræsenteret i de kliniske studier, der har ført til godkendelse af de nye stoffer. Da ICI har en anderledes bivirkningsprofil end kemoterapi, kan nogle ældre, som ikke tidligere har kunnet modtage medicinsk kræftbehandling, være kandidater til behandling med ICI [28].

Immunsystemet ændres gradvist som en konsekvens af normal, fysiologisk aldring. Denne proces, kendt som immunosenescens, kan både påvirke effekt og tolerabilitet af ICI. Ældre behandles efter samme principper som yngre patienter, og i modsætning til kemoterapi reduceres dosis ikke

ved bivirkninger. Immunterapi forårsager alle grader af immunrelaterede, autoimmune bivirkninger (irAE) hos halvdelen af patienterne, men som hovedregel giver immunterapi færre bivirkninger end kombinationskemoterapi. Disse irAE kan ramme alle organer, men hyppigst det endokrine system, huden, tyktarmen, lunger og lever. Kun få undersøgelser har fokuseret på effekt og irAE hos ældre. Overordnet ses samme effekt og risiko for irAE som hos yngre, men i en metaanalyse af 13 randomiserede studier fandt man, at høj alder var en risikofaktor for dødelige irAE [28]. I retningslinjer tilrådes det ofte at inkorporere en geriatrisk vurdering for at optimere patienterne, men der er mangel på kliniske data. I det prospektive ELDERS-studie blev patienterne bl.a. vurderet med det geriatriske screeningsredskab G8, der dækker følgende otte områder: depression/demens, BMI, anoreksi, vægttab, alder, medikamenter, mobilitet og selvrapporeret helbredsstatus. Skrøbelighed, defineret som $G8 \leq 14$, var ikke relateret til sværere grad af irAE, men til højere risiko for hospitalsindlæggelser og død [29].

Der er brug for prædiktive modeller, der kan forudsige effekt og risiko for bivirkninger af immunterapi, også hos ældre.

KONKLUSION

Den hastige vækst af anticancerbehandling og den samtidige, demografiske udvikling medfører flere ældre patienter med kræft, der kan være kandidater til palliativ, medicinsk kræftbehandling. Det er afgørende at fokusere på den optimale behandlingsstrategi og udvælgelsen af den ældre patient med kræft, der både fysisk, psykisk og socialt kan have flere udfordringer end den tilsvarende yngre patient. Flere randomiserede studier dedikeret til ældre og/eller skrøbelige patienter er afgørende herfor. Desuden kan observationelle, real-world data for behandlinger, der er godkendt på de højt selekterede patientpopulationer, give værdifuld viden. I Danish Oncogeriatric Network er vi ved at undersøge, hvor mange af Danske Multidisciplinære Cancer Grupperes retningslinjer der har dedikerede afsnit eller retningslinjer omhandlende behandling af ældre patienter med kræft. Geriatrisk vurdering og intervention kan ligeledes være med til at optimere og udvælge de patienter, der vil profitere af en given behandling. Fælles beslutningstagen er afgørende for at sikre fokus på livskvalitet og patientpræferencer, samt hvilket behandlingsforløb der er det rette for den enkelte ældre.

Korrespondance *Stine Brændegaard Winther*. E-mail: stine.winther@rsyd.dk

Antaget 28. september 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. januar 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V06230383

doi: 10.61409/V06230383

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Palliative medical cancer treatment of the elderly

Stine Brændegaard Winther, Gabor Liposits, Trine L. Jørgensen, Dorte Nielsen, Ann-Kristine Weber Giger & Per Pfeiffer

Ugeskr Læger 2023;185:V06230383

Due to demographic changes the incidence of older patients with cancer will increase. The complexity of systemic treatment of cancer is also evolving. Older patients with cancer are underrepresented in clinical trials and do often not represent the older population treated in real-world setting. Knowledge on how to treat older patients with cancer is sparse and mostly based on pooled analyses from larger trials including older fit patients. Only few randomised trials include older patients with frailty. Clinical trials dedicated to older or frail patients with cancer are still an unmet need, as argued in this review.

REFERENCER

1. Pilleron S, Alqurini N, Ferlay J et al. International trends in cancer incidence in middle-aged and older adults in 44 countries. *J Geriatr Oncol.* 2022;13(3):346-355.
2. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2036-8.
3. Dunn C, Wilson A, Sitas F. Older cancer patients in cancer clinical trials are underrepresented. Systematic literature review of almost 5000 meta- and pooled analyses of phase III randomized trials of survival from breast, prostate and lung cancer. *Cancer Epidemiol.* 2017;51:113-117.
4. Nordcan 2.0. https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/tables?years=2020&years_available=1943_2020&mode=population&group_populations=0&populations=208&multiple_populations=0&cancers=970&sexes=1 (9. jun 2023).
5. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y et al. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):e305-e316.
6. Ferrucci L, Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. *Semin Hematol.* 2008;45(4):242-9.
7. Williams GR, Mackenzie A, Magnuson A et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2016;7(4):249-57.
8. Jørgensen TL, Herrstedt J, Friis S, Hallas J. Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006. *J Geriatr Oncol.* 2012;3(1):33-40.
9. Arciero VS, Cheng S, Mason R et al. Do older and younger patients derive similar survival benefits from novel oncology drugs? A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2018;47(5):654-660.
10. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118(13):3377-86.

11. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3457-65.
12. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 2011;377(9779):1749-59.
13. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM 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). *Ann Oncol.* 2016;27(1):121-7.
14. Winther SB, Liposits G, Skuladottir H et al. Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):376-388.
15. Liposits G, Eshøj HR, Möller S et al. Quality of life in vulnerable older patients with metastatic colorectal cancer receiving palliative chemotherapy - The Randomized NORDIC9-Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2604.
16. Hall PS, Swinson D, Cairns DA et al. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):869-877.
17. Biganzoli L, Cinieri S, Berardi R et al. EFFECT: a randomized phase II study of efficacy and impact on function of two doses of nab-paclitaxel as first-line treatment in older women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):83.
18. Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reynier MA et al. Efficacy and safety of first-line single-agent carboplatin vs carboplatin plus paclitaxel for vulnerable older adult women with ovarian cancer: a GINECO/GCIG randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):853-861.
19. Dotan E, Catalano P, Lenchik L et al. The GIANT trial (ECOG-ACRIN EA2186) methods paper: a randomized phase II study of gemcitabine and nab-paclitaxel compared with 5-fluorouracil, leucovorin, and liposomal irinotecan in older patients with treatment-naïve metastatic pancreatic cancer - defining a new treatment option for older vulnerable patients. *J Geriatr Oncol.* 2023;14(3):101474.
20. Rasmussen LS, Winther SB, Chen IM et al. A randomized phase II study of full dose gemcitabine versus reduced dose gemcitabine and nab-paclitaxel in vulnerable patients with non-resectable pancreatic cancer (DPCG-01). *BMC Cancer.* 2023;23(1):552.
21. Fallah J, Zhang L, Amatya A et al. Survival outcomes in older men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer treated with androgen receptor inhibitors: a US Food and Drug Administration pooled analysis of patient-level data from three randomised trials. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1230-1239.
22. Howie LJ, Singh H, Bloomquist E et al. Outcomes of older women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor Rreceptor-negative metastatic breast cancer treated with a CDK4/6 inhibitor and an aromatase inhibitor: an FDA pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(36):3475-3483.
23. Goetz MP, Okera M, Wildiers H et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;186(2):417-428.
24. Fumagalli C, Catania C, Ranghiero A et al. Molecular profile of advanced non-small cell lung cancers in octogenarians: the door to precision medicine in elderly patients. *J Clin Med.* 2019;8(1):112.

25. Chen CH, Chou DW, Chung KM, Chang HY. EGFR tyrosine kinase inhibitor efficacy in older adult patients with advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1645.
26. Wildiers H, Tryfonidis K, Lago LD et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):323-336.
27. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1077-1085.
28. Presley CJ, Gomes F, Burd CE et al. Immunotherapy in older adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(19):2115-2127.
29. Gomes F, Lorigan P, Woolley S et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients – the ELDERS study. *ESMO Open*. 2021;6(1):100042.