

## **Symposium Geriatrische Onkologie**

im Rahmen des 26. Deutschen Krebskongresses 2004, Berlin

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie der DGG und DGHO

Prof. Carsten Bokemeyer, Universitätsklinik Tübingen, Hämatologie und Onkologie,  
Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen  
Prof. Gerald Kolb, St. Bonifatius-Hospital, Abteilung Innere Medizin, Postfach 20 40,  
49803 Lingen

Tumoren sind mit wenigen Ausnahmen Erkrankungen des höheren Lebensalters. Die hohe Zahl älterer Patienten mit Tumorerkrankungen ist eine Herausforderung der täglichen Praxis, nicht nur in den Bereichen Innere Medizin und Geriatrie, sondern auch für andere Fächer, wie Allgemeinmedizin, Chirurgie und Strahlentherapie. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) befasst sich seit ihrer Gründung 1999/2000 mit den Besonderheiten geriatrisch-onkologischer Patienten. So wurden in einer Reihe von Übersichtsarbeiten bisher verfügbare Daten aus der Literatur zur Behandlung älterer Tumorpatienten zusammengefasst und Therapieempfehlungen formuliert.

Eine weitere selbstgestellte Aufgabe der Arbeitsgruppe ist die Fortbildung interessierter ärztlicher Kolleginnen und Kollegen, z.B. durch Vorträgen auf Tagungen und Kongressen. Während des 26. Deutschen Krebskongresses wurden im Rahmen eines Symposiums in fünf kurzen Übersichtsreferaten folgende Themen aufgegriffen:

Geriatrisches Assessment, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Kolorektales Karzinom und Plasmozytom.

Hier finden Sie eine Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte der Beiträge, verfasst von den Referenten. Zu den Themen 1 und 3-5 sind bereits Übersichtsarbeiten aus der Arbeitsgruppe erschienen (u.a. in *Onkologie* und *European Journal of Geriatrics* zu finden), über das Thema 2 (Bronchialkarzinom) werden in Kürze in zwei Übersichtsarbeiten in *Onkologie* erscheinen.

Die Arbeitsgruppe Geriatrische Onkologie dankt der Firma Baxter, die die Veranstaltung in Berlin mit einem educational grant unterstützt hat.

## **Publikationen der AG Geriatriische Onkologie der DGHO/DGG**

Chemotherapie des kolorektalen Karzinoms – welche Therapie ist bei älteren Patienten gerechtfertigt?

Onkologie 2001;24:87-94

Behandlung des multiplen Myeloms bei älteren Patienten: Konsensus der Arbeitsgruppe Geriatriische Onkologie der DGHO und DGG

Onkologie 2001;24:386-390

Use of Hematopoietic Growth Factors in Elderly Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy

Onkologie 2002;25:32-39

Comprehensive Geriatric Assessment in the elderly cancer patient, Consensus Publication of the German Interdisciplinary Group on Geriatric Oncology<sup>1</sup>

Onkologie 2003; 26: 355-360

Elderly patients with AML: Characteristics in biology, Patients and Treatment.

Recommendations of the Working Group Geriatric Oncology for the DGHO, ÖGHO and DGG

Onkologie 2004; 27: 72-82

Treatment of lung cancer (NSCLC and SCLC) in the elderly patient, Recommendations of the DGHO / DGG working party<sup>1</sup>

(akzeptiert für Onkologie 2004)

## **Arbeitskreis Geriatriische Onkologie**

Prof. C. Bokemeyer, Dr. C. Friedrich, Bochum, PD Dr. M. Graubner, Schotten, PD Dr. G. Hartung, Rostock, Prof. K.-P. Hellriegel, Berlin, Dr. F. Honecker, Tübingen, PD Dr. O. Kloke, Recklinghausen, PD Dr. K.-M. Koeppen, Berlin, Prof. Dr. C. H. Köhne, Dresden, Prof. Dr. Dr. G. Kolb, Lingen, PD Dr. J. Meran, Wien, Prof. Dr. H.-G. Mergenthaler, Stuttgart, Prof. L. Pientka, Bochum, Prof. H. Schmidt, Hameln, PD Dr. S. Schmitz, Köln, Dr. M. Schroeder, Duisburg, Prof. Dr. E. Späth-Schwalbe, Berlin, Dr. U. Wedding, Jena

### Teil 1: Geriatisches Assessment in der Onkologie

L. Pientka, Herne

Die altersspezifischen Veränderungen des älteren Menschen betreffen nicht nur die physiologischen Reserven, sondern vor allem die funktionelle Defizite wie Mobilität, etc, die besonders prognoserelevant sind. Dieses bedeutet, dass bei onkologischen Patienten zusätzlich zu den bekannten Studienendpunkten wie Überlebenszeit (allgemein, Tumor-spezifisch) funktionelle Parameter hinzukommen wie

- (instrumentelle) Aktivitäten des täglichen Lebens
- Komorbidität

- funktionelle Kapazität
- Kognition
- Depression
- Motivation

Die Unter- und Fehlversorgung älterer onkologischer Patienten ist hinreichend bekannt. Aktuelle Untersuchungen z.B. zur Toxizität einer chemotherapeutischen Behandlung zeigen, dass diese nur schwach mit dem chronologischen Alter korrelieren. Insgesamt ist die Datenlage für ältere onkologische Patienten unzureichend, da diese häufig von Studien ausgeschlossen werden aufgrund von Vorurteilen oder Unkenntnis, z.B. in den Bereichen Biologie oder Belastbarkeit. Daraus resultiert häufig eine nihilistische Einstellung oder eine Fehleinschätzung der realen Situation.

Zur präziseren Einschätzung stehen eine Reihe von Untersuchungsinstrumenten zur Verfügung, die sensitiv und spezifisch Auskunft zur Komorbidität, Kognition, Depression oder der objektiven Leistungsfähigkeit geben können. Zusätzlich relevante Aspekte betreffen den Ernährungszustand oder das Vorliegen (beziehungsweise das Risiko) eines akuten Verwirrheitszustandes. Ersten Studien haben gezeigt, dass je nach Behandlung diese Dimensionen sehr unterschiedlich betroffen sind (vgl. Chen H, et al. Cancer 2003; 97:1107-14).

Ziele des geriatrischen Assessments sind also

- Erfassung „gesünderer“, älterer Patienten für intensive Therapien
- Erfassung relevanter Endpunkte für ältere Patienten über „Survival“ hinaus
- Erfassung therapiegefährdender und -unterstützender Umfeldbedingungen
- Individualisiertere Therapie
- Optimierung der Begleittherapie
- Schaffung vergleichbarer Einschlusskriterien für Studien

Teil 2: Chemotherapie bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom  
F. Honecker, Tübingen

Einige Unsicherheit besteht hinsichtlich der Frage, ob bei älteren Patienten der Einsatz einer Chemotherapie gerechtfertigt ist, und wenn ja, mit welcher Therapieintensität behandelt werden sollte. Obwohl höheres Lebensalter per se

keinen negativen prognostischen Faktor darstellt, so ist bei älteren Patienten aufgrund eingeschränkter Organreserve oder Komorbidität eine höhere Inzidenz an Toxizität, insbesondere Myelosuppression, zu verzeichnen. Darüber hinaus kann eine höhere Rate an Komorbiditäten, die oftmals das selbe Risikoprofil wie die maligne Grunderkrankung aufweisen, zu einem schlechteren Gesamtüberleben in dieser Altersgruppe führen. Dies unterstreicht die Bedeutung eines geriatrischen Assessments vor Therapieeinleitung, um die individuelle Therapiefähigkeit einschätzen zu können.

Zunehmendes Interesse an der Therapie älterer Patienten sowie von Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) hat zu einer Reihe von retrospektiven Subgruppenanalysen bereits abgeschlossener Studien, sowie der Planung und Durchführung speziell auf ältere Patienten ausgerichteter Studien geführt. Eine große, randomisierte Studie ergab, dass eine Monotherapie mit Vinorelbine im Vergleich zu alleiniger Supportivtherapie nicht nur das Gesamtüberleben, sondern auch die Lebensqualität älterer Patienten zu verbessern vermag. Retrospektive Untersuchungen und Metaanalysen belegen, dass ältere Patienten ohne Einschränkungen der Therapiefähigkeit unter einer platinhaltigen Kombinationstherapie Ansprech-, Überlebens- und Toxizitätsraten zeigen, die mit denen jüngerer Patienten vergleichbar sind. Daten aus Phase II/III Studien erbrachten jedoch widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Frage, ob in der Gruppe älterer Patienten mit Einschränkungen der Therapiefähigkeit (reduzierter Allgemeinzustand, Komorbidität) eine Kombinationsbehandlung einer Monotherapie überlegen ist. Diese Frage gilt es in weiteren Studien zu klären.

Für ältere Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom (SCLC) sind nur wenig Daten aus randomisierten Studien verfügbar. Eine Reihe retrospektiver Studien kam zu dem Schluss, dass ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten häufig geringere Dosen einer Chemotherapie erhalten, ohne dass dadurch jedoch die Effektivität der Behandlung eingeschränkt erscheint. Für die Behandlung „fitter“ älterer Patienten ohne Einschränkungen ihrer Therapiefähigkeit sollte eine Kombinationstherapie unter Einsatz von Carboplatin und Etoposid erwogen werden, wobei einer optimierten Supportivtherapie, einschliesslich des Einsatzes hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (G-CSF) bei myelosuppressiver Therapie, besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Darüber hinaus ist auf eine Dosisanpassung renal eliminiertes Zytostatika an die Kreatinin-Clearance zu achten.

Erste Ergebnisse scheinen zu belegen, dass für ältere Patienten mit gewissen Einschränkungen der Therapiefähigkeit oder in schlechtem Allgemeinzustand eine Monotherapie mit Carboplatin eine vergleichbare Effektivität, aber eine gegenüber einer Kombinationstherapie reduzierte Rate an Toxizität aufweist. Demgegenüber erzielt orale Gabe von Etoposid bei nicht unerheblicher Toxizität schlechtere Ergebnisse als eine Kombinationstherapie und sollte deshalb nicht als Standardtherapie bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand betrachtet werden. Speziell an den Besonderheiten von Patienten in höherem Lebensalter oder mit Einschränkungen des Allgemeinzustands ausgerichtete Studien zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms sind dringend erforderlich, um die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

### Teil 3: Behandlung älterer Patienten mit kolorektalem Karzinom C.-H. Köhne, Dresden

Die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium III gilt als gesichert. Während die altersspezifische Todesrate mit zunehmendem Alter deutlich zunimmt, sinkt die Rate der älteren Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Nach Einführung der systemischen Chemotherapie mit 5-FU nach dem Mayo-Clinic-Schema im Jahre 1989 war ein sprunghafter Anstieg der adjuvanten Chemotherapie auf Werte bis über 80% für die Altersgruppe unter 55 Jahren bzw. zwischen 55 und 74 Jahren zu beobachten. Ältere Patienten über 75 Jahre erhielten jedoch auch im Jahre 1995 nur zu 40% eine adjuvante Chemotherapie (Potosky et al: JCO 2002). Ein ähnliches Bild zeigt sich für die adjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III. Auch hier erhält die Altersgruppe der über 75-jährigen Patienten deutlich weniger häufig eine adjuvante Behandlung als jüngere Patienten. Aus klinischen Studien wissen wir jedoch, dass ältere wie jüngere Patienten von einer systemischen adjuvanten Chemotherapie eines Kolonkarzinoms profitieren. Dabei ist die Toxizität für die älteren Patienten vermutlich nur marginal im Sinne eines größeren Leukopenierisikos erhöht, während die nichthämatologische Toxizität der älteren und jüngeren Studienpatienten nicht unterschiedlich war.

Neuere Daten zur adjuvanten Chemotherapie mit Einsatz des FOLFOX-Schemas im Vergleich zu einer 5-FU-Dauerinfusion weisen auf eine statistisch signifikante Verbesserung des 3-Jahre-rezidivfreien Überlebens zugunsten der mit FOLFOX 4 behandelten Patienten hin. De Gramont und Mitarbeiter (ASCO 2003) berichteten über eine fast 7%ige Verbesserung des 3-Jahre-rezidivfreien Überlebens der Patienten im UICC-Stadium III, während der Vorteil für Patienten im UICC-Stadium II deutlich geringer (unter 3%) ausfiel. Eine Analyse prognostischer Faktoren zeigte, dass jüngere Patienten deutlicher von einer FOLFOX-Chemotherapie profitierten als Patienten über 65 Jahren. Deshalb bedarf es der weiteren Analyse, um den Stellenwert einer solchen Therapie für ältere Patienten besser abzuschätzen zu können. Insgesamt profitieren ältere wie jüngere Patienten mit einem Kolon- oder Rektumkarzinom im UICC-Stadium III von einer adjuvanten Therapie mit den Schemata FOLFOX 4 oder 5-FU/Folinsäure.

Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom profitieren unabhängig vom Alter von einer systemischen Chemotherapie gegenüber einer rein supportiven Behandlung. In retrospektiven Analysen waren Ansprechraten, progressionsfreie Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit weitgehend identisch bzw. zeigten nur geringe Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten (Popescu, GSO 1999; Folprecht, ASCO GI 2004). Retrospektive Daten weisen auch darauf hin, dass ältere Patienten möglicherweise mehr von einer Dauerinfusion von 5-FU als von 5-FU-Bolusgaben profitieren und geringere Toxizität erleiden. Auch orale Fluoropyrimidine wie Capecitabin oder UFT zeigen Wirksamkeit bei älteren Patienten. Insbesondere für UFT liegen Ergebnisse zahlreicher Phase II- und Phase III-Studien unter Einschluss älterer Patienten vor. Für Capecitabin ist weniger das Alter als vielmehr die Kreatinin-Clearance ein wichtiger Parameter für die Dosierung des Medikaments (Cassidy, Annals of Oncology 2002).

Rougier und Mitarbeiter (ASCO 2003) untersuchten in einer retrospektiven Analyse Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination von Irinotecan und einer 5-FU-Dauerinfusion mit Folinsäure. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass ältere Patienten etwas häufiger eine Grad III/IV Neutropenie (53% versus 44%) und eine Neutropenie mit Fieber (7,5 versus 1,1%;  $p = 0,04$ ) erlitten. Grundsätzlich kamen die Autoren jedoch zu dem Schluss, dass ältere wie jüngere Patienten von dieser Kombinationstherapie profitierten.

Zusammenfassend sollte älteren Patienten mit metastasierter Erkrankung grundsätzlich eine systemische Chemotherapie angeboten werden, sofern sie den üblichen Einschlusskriterien für eine solche Chemotherapie entsprechen. Eine 5-FU-Dauerinfusion ist weniger toxisch und effektiver als die Bolusgabe. Auch bei älteren Patienten ohne Kontraindikationen sollte eine Kombinationstherapie bevorzugt werden. Insbesondere für Capecitabin ist eine Dosierung entsprechend der Kreatinin-Clearance zu beachten. Ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand können offensichtlich wie jüngere Patienten behandelt werden. Bei älteren Patienten mit gewissen Einschränkungen der Therapiefähigkeit ist eine systemische Chemotherapie zu diskutieren, während für gebrechliche ältere Patienten eine solche Behandlung wahrscheinlich keine geeignete Option darstellt.

#### Teil 4: Das Mamma-Karzinom der älteren Frau

U. Wedding, Jena

Das Mamma-Karzinom ist das häufigste Karzinom bei Frauen von 65 Jahren oder älter. 50% aller neudiagnostizierten Mamma-Karzinome treten in dieser Altersgruppe auf. Ältere Frauen mit Mamma-Karzinom werden oftmals aufgrund höheren Lebensalters, Komorbidität, eingeschränkten Allgemeinzustands oder Zurückhaltung auf Seiten des behandelnden Arztes oder der Patientin nicht im Rahmen von klinischen Studien behandelt. Deshalb können sich Therapieempfehlungen für ältere Patientinnen mit Mamma-Karzinom nur auf wenige Daten aus Studien stützen. Anhand der relevanten Literatur sollen Entscheidungshilfen für Screening, Therapie der Wahl, und systemische Behandlung in der adjuvanten und palliativen Situation diskutiert werden.

Die Inzidenzraten des Mamma-Karzinoms steigen kontinuierlich bis zur Kohorte der 75-79-Jährigen an. Die Mortalitätsraten steigen sogar kontinuierlich bis zur Altersgruppe 85 Jahre und älter. Das Risiko einer Frau, im Laufe ihres Lebens ein Mamma-Karzinom zu entwickeln, beträgt 14%. Das Risiko einer 60-Jährigen, in der nächsten, den nächsten zwei, oder den nächsten drei Dekaden ein Mamma-Karzinom zu entwickeln, beträgt 4%, 8% beziehungsweise 10%. 3% aller Frauen werden an einem Mamma-Karzinom versterben. Die Zielgruppe der Frauen, die mittels Mammographie an einem Screeningprogramm teilnehmen, ist die

Altersgruppe der 50-69-Jährigen, und somit nicht die Gruppe mit der höchsten Inzidenz der Erkrankung. Das Durchschnittsalter der Frauen, die tatsächlich an einem solchen Screening teilnehmen, ist sogar noch jünger.

Die Biologie der Erkrankung scheint sich mit dem Alter zu verändern, wobei bei älteren Frauen häufiger besser differenzierte Karzinome mit einem insgesamt günstigeren biologischen Profil angetroffen werden. Die Chirurgie des Mamma-Karzinoms ist kein Hochrisiko-Eingriff. Aus diesem Grund können auch die Mehrzahl aller älteren Patientinnen wie jüngere Patientinnen operiert werden. Kommt eine primäre Tumorentfernung aufgrund eines eingeschränkten Allgemeinzustands oder Komorbidität jedoch nicht in Frage, so zeigt eine antihormonelle Therapie in einem hohen Prozentsatz ein initiales Ansprechen. Nach einer kompletten Tumorsektion ist eine adjuvante Therapie, orientiert an den Richtlinien von St. Gallen, indiziert. Die Daten der Early Breast Cancer Trialists Group berücksichtigen bisher nur wenige über 70-Jährige. Sie unterstützen eine adjuvante Therapie bei über 70-Jährigen, jedoch ist die Effektivität geringer als bei jüngeren Patientinnen. Hinsichtlich einer postoperativen Radiotherapie scheinen präliminäre Ergebnisse ein geringeres Rezidivrisiko bei älteren Frauen zu belegen. Daten aus Studien zur Notwendigkeit einer adjuvanten Radiotherapie müssen derzeit allerdings noch abgewartet werden. Im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium ist die Behandlung des Mamma-Karzinoms palliativ. Ansprechraten auf Chemotherapie sind bei älteren und jüngeren Patientinnen vergleichbar. Bei der Wahl einer Substanz sollten individuelle Komorbiditäten und das jeweilige Toxizitätsprofil berücksichtigt werden.

## Teil 5: Behandlung des multiplen Myeloms im höheren Lebensalter

### E. Späth-Schwalbe

Das multiple Myelom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Das mediane Alter liegt bei Diagnosestellung bei 69 Jahren. Die Inzidenz beträgt 4 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Da die Inzidenz mit zunehmendem Alter steigt, ist aufgrund der demographischen Entwicklung anzunehmen, dass die Zahl älterer Patienten mit dieser Erkrankung in den nächsten Jahrzehnten zunimmt.

Abgesehen von verschiedenen biologischen Eigenschaften der Tumorzellen, waren in einer retrospektiven multivariaten Analyse Alter über 84 Jahre, erhöhtes Kreatinin und ein ECOG Allgemeinzustand größer 1 prognostisch mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert.

Im Stadium I der Erkrankung ist ein abwartendes Beobachten nach wie vor der Standard. Im progredienten Stadium II und im Stadium III ist eine Chemotherapie indiziert. Über 70 Jahre ist hier Melphalan/Prednison der Standard. Zwischen 65 und 70 Jahren kann bei Patienten in gutem Allgemeinzustand eine Hochdosischemotherapie in Erwägung gezogen werden, bei jüngeren Patienten ist eine Hochdosischemotherapie als Standard zu betrachten. Eine Dauererhaltungstherapie im Sinne einer niedrig dosierten Chemotherapie oder von Kortikosteroiden ist derzeit nicht als Standard etabliert.

Der genaue Stellenwert „neuer“ Zytostatika wie Bendamustin, sowie von den „Targettherapeutika“ Thalidomid und Bortezomib ist bei älteren Patienten noch unklar. Auch die Frage der optimalen Zweitlinientherapie ist nicht geklärt. Dagegen ist der Einsatz von Bisphosphonaten bei Osteolysen eindeutig indiziert, wobei die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden muß. Erythropoetin kann bei einer Chemotherapie-induzierten Anämie bei einem Teil der Patienten den Transfusionsbedarf einschränken.

Nicht unerwähnt bleiben darf der große Nutzen der Strahlentherapie bei umschriebenen schmerzhaften oder frakturgefährdeten Skelettläsionen. Die gehäuft auftretenden Infektionen müssen konsequent behandelt werden.

Zusammengefasst bestehen eine Vielzahl von Möglichkeiten der Behandlung, welche bei älteren Patienten eine gute Symptomkontrolle erlauben und zu einer, wenn auch bisher noch geringen, Verlängerung des medianen Überlebens führen.