

Medikamentöse Tumorthérapien beim älteren Menschen – Nutzen und Risiken

Dr. med. Christian Taverna
Chefarzt Onkologie STGAG

1

Übersicht

1. Patientenbeispiel
2. Ziele onkologischer Therapien im Alter
3. Herausforderungen onkologischer Therapie im Alter
4. Geriatrisches Assessment in der Onkologie
5. Patientenbeispiel

2

Herr K. E., 1926

- Koronare Herzkrankheit
- Arterielle Hypertonie
- Multifaktoriell bedingte Anämie
- Chronische Niereninsuffizienz
- Verdacht auf rheumatoide Arthritis

- Medikamente: Aspirin cardio, Amlodipin, Pantoprazol, Paracetamol, Diclofenac

- 07/2020 Schmerzen in der linken Hüfte

3

Herr K. E., 1926

- MRI LWS/Becken: multiple metastasensuspekte ossäre Läsionen

- PSA 3'706 µg/l

- CT Thorax/Abdomen:
 - vergrößerte, inhomogene Prostata
 - multiple Lymphknotenmetastasen
 - Skelettmetastasen

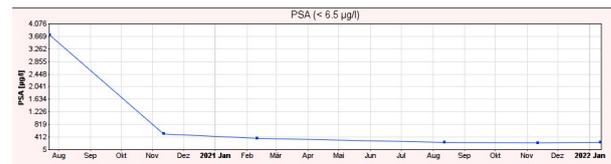
4

Herr K. E., 1926

- Aufgrund der eindeutigen Befunde (CT und PSA) und des fortgeschrittenen Alters (94-jährig) Verzicht auf histologische Sicherung der Diagnose
- Ab 01.08.2020 Androgendeprivation mit Goserelin (initial überlappend mit Bicalutamid)
- 01.09. – 14.09.2020 palliative Radiotherapie der linken Hüfte bis 30 Gy

5

Herr K. E., 1926



6

Herr K. E., 1926

- **Deutliche Schmerzreduktion**
- Im Verlauf langsames Ansteigen des PSA-Wertes (= Kastrationsresistenz)
- Bei asymptomatischem Patienten Fortführung der Androgendeprivation und Verzicht auf zusätzliche onkologische Therapie
- 07/2023: guter AZ, schmerzfrei

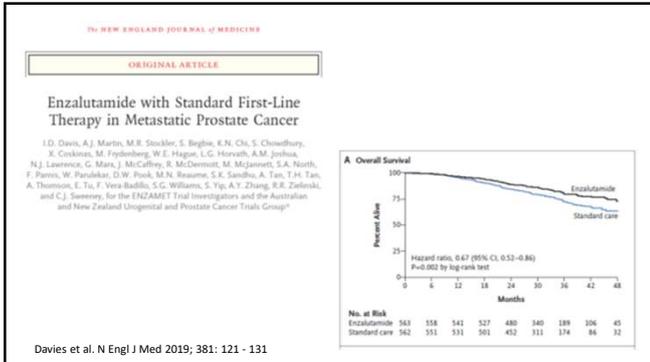
7

Fazit

- Weniger Diagnostik
 - Vermeiden von Komplikationen
 - Keine Biopsie
 - Keine Staging-Untersuchungen
- Weniger Therapie
 - Vermeiden von Toxizität
 - Keine Androgen-Rezeptor-Inhibitoren

Ziel: Schmerzfreiheit und möglichst gute Lebensqualität

8



9

Ziele onkologischer Therapien im Alter

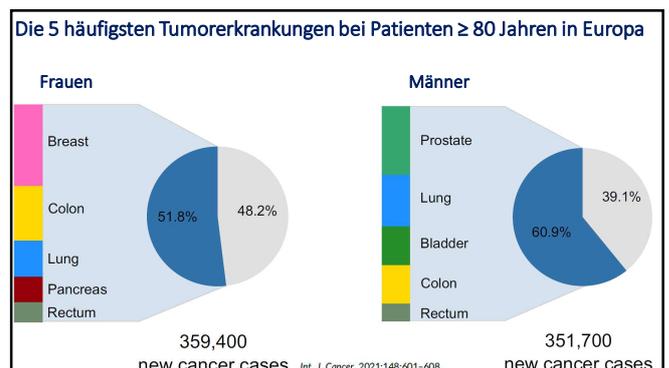
- Klassische Studienendpunkte
 - Ansprechrate
 - Progressionsfreies Überleben
 - Gesamtüberleben
- Im Alter mindestens so wichtig
 - Symptomkontrolle
 - Lebensqualität
 - Erhalt der Alltags selbstständigkeit
 - Vermeiden von Toxizität

10

Ziele onkologischer Therapien

- Neoadjuvante Therapie
 - Wird im hohen Alter oft verzichtet
- Adjuvante Therapie
 - Wird im hohen Alter oft verzichtet
- Kurative Therapie
 - Ausführliche Diskussion von Nutzen und Risiken
- Palliative Therapie
 - Symptomkontrolle ist auch im Alter ein wichtiges Therapieziel

11



12

CA CANCER J CLIN 2021;71:78-92

Older Adult Participation in Cancer Clinical Trials: A Systematic Review of Barriers and Interventions

Mina S. Sedrak, MD, MS^{1,2,3,4,5}, Rachel A. Freedman, MD, MPH^{1,2}, Hanany J. Cohen, MD^{1,2}, Hyman B. Muss, MD^{1,2}, Aminah Jallo, MD^{1,2}, Heidi D. Klepin, MD^{1,2}, Tanya M. Wilkie, MD^{1,2}, Jennifer G. Le-Rademacher, PhD^{1,2}, Gretchen G. Kimmick, MD^{1,2}, William P. Tew, MD^{1,2}, Kevin George, BS^{1,2}, Steven D'Silva, MD^{1,2}, Jennifer Liu, BS^{1,2}, Andrew B. Wong, MD^{1,2}, Andrew Lynch, MD^{1,2}, Benjamin Djubegovic, MD, PhD^{1,2}, Supriya G. Mahale, MD, MS^{1,2}, William Dale, MD, PhD^{1,2},
on behalf of the Cancer and Aging Research Group (CARG)

- Ältere Patienten sind in klinischen Studien unterrepräsentiert
- 42% aller Tumorpatienten sind über 70-jährig
- 24% der Patienten in den registrierten Studien der FDA sind über 70-jährig

Sedrak et al. CA Cancer J Clin 2021; 71: 78-92

13

CA CANCER J CLIN 2021;71:78-92

Older Adult Participation in Cancer Clinical Trials: A Systematic Review of Barriers and Interventions

<p>Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein- und Ausschlusskriterien 	<p>Ärzte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedenken bezüglich Toxizität • fehlende Zeit • Vorzug für andere Therapien • zu wenig Personal • Keine Kenntnis bezüglich zur Verfügung stehenden Studien 	<p>Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Information • Transportmöglichkeiten • Zweifel bezüglich Wirksamkeit und Toxizität • Abneigung gegenüber experimenteller Therapie • Therapiewünsche • finanzielle Gründe • emotionale Belastung
--	---	---

Sedrak et al. CA Cancer J Clin 2021; 71: 78-92

14

Herausforderungen onkologischer Therapien im Alter

- Komorbiditäten
 - Chronische Niereninsuffizienz
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Diabetes mellitus
 - Kognitive Einschränkungen
 - Malnutrition
 - Sarkopenie
 - Geht nicht immer mit BMI-Verlust einher, limitierte körperliche Reserven, eingeschränkte Mobilität

-> eingeschränkte Lebenszeit durch Komorbiditäten
-> Veränderte Pharmakokinetik -> höhere Toxizität

15

Medikamentöse Tumorthherapie

Endokrine Therapien	Zytostatika
Zielgerichtete Therapien (kleine Moleküle)	Immuntherapien (monoklonale Antikörper)

16

Gefürchtete Nebenwirkungen onkologischer Therapien im Alter

- Hämatotoxizität
 - Leuko- und Neutropenie: febrile Neutropenie
 - Thrombozytopenie: Blutungsrisiko
 - Lymphopenie: virale Infektionen
 - Anämie
- Mukositis
 - Verlust der Barriere-Funktion
- Periphere Neuropathie
 - Beeinträchtigung der Gehfähigkeit

17

Lung Cancer 126 (2019) 186–196

Contents lists available at ScienceDirect

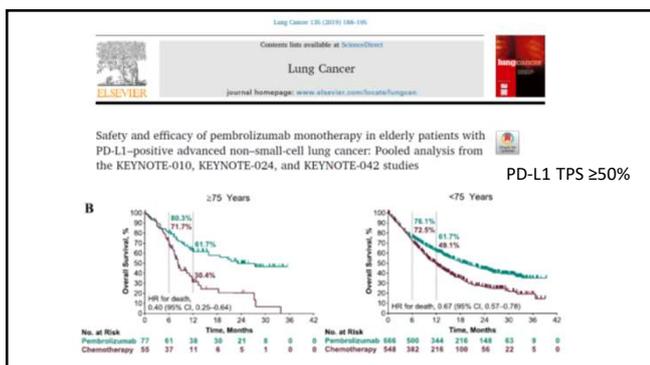
Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/hlanc

Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: Pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies

Kaname Nozaki^{1,2,3}, Hideo Saka⁴, Yukio Hosomi⁵, Paul Baa⁶, Gilberto de Castro Jr.⁷, Martin Reck⁸, Yi-Long Wu⁹, Julie R. Brahmer¹⁰, Enriquezta Felip¹¹, Takashi Sawada¹², Kazuo Noguchi¹³, Shi Rong Han¹⁴, Bilal Piperdi¹⁵, Debra A. Kush¹⁶, Gilberto Lopes¹⁷

18



19

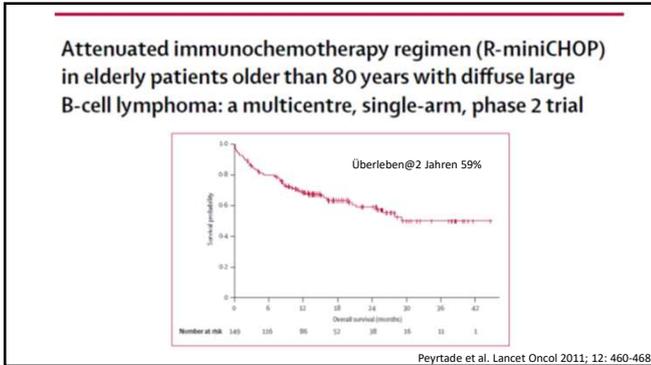
Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial

Frédéric Peyrède, Fabrice Jardin, Catherine Thieblemont, Antoine Thyss, Jean-François Emile, Sylvie Castaigne, Bertrand Coiffier, Corinne Haiou, Serge Bologna, Olivier Fikoussi, Gérard Lapeu, Christophe Fruchart, Dominique Bordessoule, Michel Blanc, Richard Delarue, Maud Janvier, Bruno Salles, Marc André, Marion Fournier, Philippe Gaulard, Hervé Tilly, for the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) investigators*

- | | | | |
|-------------------|-----|-------------------|--|
| • R-CHOP | | | |
| • Rituximab | 375 | mg/m ² | |
| • Cyclophosphamid | 750 | mg/m ² | |
| • Doxorubicin | 50 | mg/m ² | |
| • Vincristin | 1.4 | mg/m ² | |
| • Prednison | 40 | mg/m ² | |
| • R-miniCHOP | | | |
| • Rituximab | 375 | mg/m ² | |
| • Cyclophosphamid | 400 | mg/m ² | |
| • Doxorubicin | 25 | mg/m ² | |
| • Vincristin | 1 | mg | |
| • Prednison | 40 | mg/m ² | |

Peyrède et al. Lancet Oncol 2011; 12: 460-468

20



21



22



23

Geriatrisches Assessment in der Onkologie

TAB. 1 Ziele eines «Comprehensive Geriatric Assessment» im Bereich Onkologie

- Identifikation akuter und «latenter» Problembereiche
- Identifikation speziellen Unterstützungsbedarfs
- Planung individueller Therapiekonzepte
- Vorhersage des Risikos von Komplikationen
- Abschätzung der Überlebenschancen

Beyer und Schlogl: info@ONCO-SUISSE_03_2023

24

Journal of Geriatric Oncology 13 (2022) 761–777

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Geriatric Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jgo

Geriatric assessment in the management of older patients with cancer – A systematic review (update)

Marije Hamaker^{a,*}, Cecilia Lund^b, Marthe te Molder^c, Pierre Soubeyran^d, Hans Wildiers^e, Lieke van Huis^f, Siri Rostoft^{g,h}

^a Department of Geriatric Medicine, Diaconessenhuis Utrecht, the Netherlands

25

Resultate

- Nach einem geriatrischen Assessment durch ein multidisziplinäres Team wurde der onkologische Behandlungsplan in 31% der Patienten verändert
- Nicht-onkologische Interventionen wurden in über 70% der Patienten empfohlen
- Mehr Diskussionen über das Therapie-Ziel und bessere Kommunikation
- Reduktion der Toxizitäts- und Komplikationsrate und Verbesserung der Chancen für die Durchführung der gesamten Therapie

26

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report

Antonio Palumbo,¹ Sara Brinchen,¹ Maria-Victoria Mateos,² Alessandra Larocca,¹ Thierry Facon,³ Shaji K. Kumar,⁴ Massimo Offman,⁵ Philip McCarthy,⁶ Andrea Evangelista,⁷ Sagar Lonial,⁸ Sonja Zweegman,⁹ Pellegrino Musto,¹⁰ Evangelos Terpos,¹¹ Andrew Belch,¹² Roman Hajek,¹³ Heinz Ludwig,¹⁴ A. Keith Stewart,¹⁵ Philippe Moreau,¹⁶ Kenneth Anderson,¹⁷ Hermann Einsele,¹⁸ Brian G. M. Durie,¹⁹ Malesios A. Dimopoulos,¹¹ Ola Landgren,²⁰ Jesus F. San Miguel,²¹ Paul Richardson,²² Pieter Sonneveld,²³ and S. Vincent Rajkumar⁴

Gepoolte Analyse von 3 prospektiven Studien

Model basierend auf

- Alter: ≤ 75 / 76-80 / > 80
- ADL: Activity of Daily Living
- IADL: Instrumental Activity of daily Living
- CC: Charlson Comorbidity Index

AI risk	Fit	323	248	182	133	94	43
Intermediate Fitness	268	242	182	123	83	47	15
Fragile	209	191	91	32	27	12	

Blood. 2015; 125: 2068-2074

27

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report

Antonio Palumbo,¹ Sara Brinchen,¹ Maria-Victoria Mateos,² Alessandra Larocca,¹ Thierry Facon,³ Shaji K. Kumar,⁴ Massimo Offman,⁵ Philip McCarthy,⁶ Andrea Evangelista,⁷ Sagar Lonial,⁸ Sonja Zweegman,⁹ Pellegrino Musto,¹⁰ Evangelos Terpos,¹¹ Andrew Belch,¹² Roman Hajek,¹³ Heinz Ludwig,¹⁴ A. Keith Stewart,¹⁵ Philippe Moreau,¹⁶ Kenneth Anderson,¹⁷ Hermann Einsele,¹⁸ Brian G. M. Durie,¹⁹ Malesios A. Dimopoulos,¹¹ Ola Landgren,²⁰ Jesus F. San Miguel,²¹ Paul Richardson,²² Pieter Sonneveld,²³ and S. Vincent Rajkumar⁴

<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/Geriatric.aspx>

Gepoolte Analyse von 3 prospektiven Studien

Model basierend auf

- Alter: ≤ 75 / 76-80 / > 80
- ADL: Activity of Daily Living
- IADL: Instrumental Activity of daily Living
- CC: Charlson Comorbidity Index

AI risk	Fit	323	248	182	133	94	43
Intermediate Fitness	268	242	182	123	83	47	15
Fragile	209	191	91	32	27	12	

Blood. 2015; 125: 2068-2074

28

Dosis-Empfehlungen

	Patient status assessment		
	<ul style="list-style-type: none"> • Age (score 0-1-2) • ADL (score 0-1) • IADL (score 0-1) • Charlson comorbidity score (score 0-1) 		
	Fit Additive total score = 0	Unfit Additive total score = 1	Frail Additive total score ≥ 2
	Goego	Moderatego	Stoewego
	Full-dose regimens	Reduced-dose regimens	Further reduced-dose
	Dose level 0	Dose level -1	Dose level -2
Lorazepam Borizomib Dexamethason Cyclophosphamid	25 mg/day 1.3 mg/m ² per week 40 mg/week 300 mg/m ² days 1,8,15	15 mg/day 1.0 mg/m ² per week 20 mg/week 50 mg/day	10 mg/day 1.3 mg/m ² every other week 10 mg/week 50 mg/3rd

Figure 3. Treatment algorithm for elderly patients with myeloma (adapted from [104]).
Abbreviations: ADL, activities of daily living; IADL, instrumental activities of daily living; qod, every other day.

Ludwig et al. The Oncologist 2014; 19: 1-16

Fazit: Geriatrisches Assessment

- Der Nutzen ist belegt
- Im onkologischen Ambulatorium nicht etabliert
 - Zeitdruck
 - Fehlende Strukturen

29

30

Frau S. H., 1942

- Demenzielle Erkrankung
- Depression
- Koronare Herzkrankheit
- Coxarthrose
- Medikamente: Aspirin cardio, Spironolacton, Torasemid, Metoprolol, Candesartan, Ezetimib, Risperidon, Vitamin D3, Zolpidem
- Seit Jahren Mamillenretraktion links

Frau S. H., 1942

Mammographie, Sonographie

Mikrokalk-assoziiertes Mammakarzinom links
Bds. keine suspekten Lymphknoten

Histologie

Invasives Mammakarzinom links retroareolär 12 Uhr,
G1, ER 100%, PR 40%, HER2 low (1+), Ki-67 3%

31

32

Frau S. H., 1942

Diagnose

Invasives Mammakarzinom links retroareolär 12 Uhr
cT2 (26 mm) cN0 cMX
G1, ER 100%, PR 40%, HER2 low (1+), Ki-67 3%

Frau S. H., 1942

Besprechung mit Patientin und Angehörigen:

- Prinzipiell Indikation für brusterhaltende Resektion und Sentinelnode-Biopsie gegeben
- Patientin lehnt Operation an
- Alternative Therapieoption: primäre endokrine Therapie mit Letrozol und klinische Verlaufskontrollen

33

34

Fazit

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Weniger Diagnostik <ul style="list-style-type: none"> • Vermeiden von Komplikationen • Biopsie wichtig zur Bestimmung der Hormonrezeptoren • Keine Staging-Untersuchungen | <ul style="list-style-type: none"> • Weniger Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnenwunsch: keine Operation • Vermeiden von Toxizität • Kein CDK 4/6 Inhibitor |
|---|--|

Ziel: Berücksichtigung Patientinnenwunsch und möglichst gute Lebensqualität

Progression nach reduzierter Initialtherapie

- Auch wichtig anzusprechen: Was machen wir im Falle einer Tumorprogression unter / nach reduzierter Initialtherapie? Z.B. ulcerierender Tumor.
- Dann ist die Patientin noch älter und die intensiveren bzw. invasiveren Therapieoptionen müssen gleichwohl besprochen werden.

35

36

Therapie-De-Eskalation ist ein Thema

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 16, 2023 VOL. 388 NO. 7

Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation
in Early Breast Cancer

Ian H. Kunkler, M.B., B.Chir., Linda J. Williams, Ph.D., Wilma J.L. Jack, M.B., Ch.B., David A. Cameron, M.D.,
and J. Michael Dixon, M.D.

37

**Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation
in Early Breast Cancer**

Ian H. Kunkler, M.B., B.Chir., Linda J. Williams, Ph.D., Wilma J.L. Jack, M.B., Ch.B., David A. Cameron, M.D.,
and J. Michael Dixon, M.D.

- 1326 Frauen > 65 Jahre
- Medianes Alter 70 Jahre
- Tumor ≤ 3cm
- Nodal negativ
- Hormonrezeptor-positiv
- Brust-erhaltende Operation, R0
- Randomisation Radiotherapie oder keine RT
- Alle adjuvante endokrine Therapie

A Local Recurrence-free Survival

Incidence of Local Recurrence (95% CI)
1 yr
5 yr
10 yr

No Radiotherapy	Radiotherapy
4.8 (3.1-6.4)	8.5 (6.8-11.3)
0.7 (0.5-1.3)	0.9 (0.1-1.7)

No. at Risk	0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	628	568	483	368	238
Radiotherapy	658	623	583	478	383	207

Kunkler et al. N Engl J Med 2023; 388: 585-94

38

**Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation
in Early Breast Cancer**

Ian H. Kunkler, M.B., B.Chir., Linda J. Williams, Ph.D., Wilma J.L. Jack, M.B., Ch.B., David A. Cameron, M.D.,
and J. Michael Dixon, M.D.

B Distant Recurrence-free Survival

Incidence of Distant Recurrence as First Event (95% CI)
5 yr
10 yr

No Radiotherapy	Radiotherapy
0.8 (0.1-1.3)	1.6 (0.4-2.8)
0.4 (0.0-1.3)	3.0 (1.4-4.5)

No. at Risk	0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	642	592	483	388	228
Radiotherapy	658	624	586	477	382	207

D Overall Survival

Overall Survival (95% CI)
5 yr
10 yr

No Radiotherapy	Radiotherapy
94.2 (92.9-95.0)	80.8 (77.2-84.3)
93.7 (92.3-95.4)	80.7 (76.9-84.5)

No. at Risk	0	2	4	6	8	10
No radiotherapy	668	642	595	487	392	238
Radiotherapy	658	623	587	480	386	208

39

«Swiss Geriatric Oncology Group»

- Ziel: Verbesserung der Betreuung älterer Krebspatienten durch die Entwicklung zielgerichteter Strategien
- Geriater, Onkologen, Pflegende
- Zusammenarbeit mit Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) und der International Society of Geriatric Oncology (SIOG)

40

Schlussfolgerungen

- Von grösster Bedeutung sind
 - Eine offene Kommunikation
 - Die Berücksichtigung der Patientinnenwünsche
 - Der Einbezug der Angehörigen
- Bei schmerzhaften Metastasen: lokale Radiotherapie evaluieren

41

Schlussfolgerungen

- Eine onkologische Beurteilung der Krankheitssituation und der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten ist in der Regel sinnvoll
- Überprüfen, ob eine gut verträgliche endokrine Therapie möglich ist (Mamma- und Prostatakarzinom)
- Überprüfen, ob eine zielgerichtete (targeted) oder eine Immuntherapie möglich sind, diese sind oft sehr wirksam und haben i.d.R. weniger Nebenwirkungen als Zytostatika

42

Krebstherapie bei alten und hochbetagten Menschen



Prof. Dr. med. Jörg Beyer

Dr. med. Matthias Schlägl

Aufgrund günstiger sozioökonomischer Bedingungen, verbessertem Gesundheitsverhalten und medizinischem Fortschritt werden in der Schweiz zunehmend mehr Menschen ein hohes und sehr hohes Alter bei relativer Gesundheit erreichen. Da im Alter die Krebsinzidenz steigt, stellt sich zwangsläufig bei immer mehr alten und sehr alten Menschen die Frage nach einer an das Alter angepassten Krebsbehandlung. Krebsbehandlungen alter und sehr alter Menschen stellen eine besondere Herausforderung dar, erfordern eine interdisziplinäre und interprofessionelle Kooperation ebenso wie eine enge Vernetzung zwischen stationären und ambulanten Diensten, betreuenden Bezugspersonen und Hausärzten. Solche strukturellen Angebote fehlen in der Schweiz derzeit jedoch noch weitgehend.

Beyer und Schlägl: info@ONCO-SUISSE_03_2023

43