

# **Prosjektoppgave på medisinstudiet ved UIO**

**Adjuvant kjemoterapi ved stadium III  
tykktarmskreft hos pasienter over 75 år**



**Høst 2010**

**Forfatter: stud.med. Helene Gravning  
Veiledere: Torgeir Bruun Wyller og Siri Rostoft  
Kristjansson**

## 1.0 Innholdsfortegnelse

1.0 Innholdsfortegnelse.....	s. 2
2.0 Abstract.....	s. 3
3.0 Innledning.....	s. 4
3.1 Tykktarmskreft: Forekomst, risikofaktorer og overlevelse	
3.2 Stadieinndeling og generelt om behandling	
3.3 Norske retningslinjer for behandling av tykktarmskreft	
3.4 Problemstilling	
4.0 Metoder.....	s. 7
5.0 Resultater.....	s. 8
5.1 Effekt av adjuvant kjemoterapi ved stadium III tykktarmskreft	
5.2 Påvirkes effekten av økende alder?	
5.3 Forventet gjenstående levetid	
5.4 Toksisitet og dosereduksjon	
5.5 Får eldre tilbud om adjuvant kjemoterapi?	
5.6 Kliniske eksempler	
5.7 Livskvalitet og legens/pasientens ønsker	
6.0 Diskusjon.....	s. 15
7.0 Konklusjon.....	s. 18
8.0 Litteraturhenvisninger.....	s. 19

## 2.0 Abstract

**TITLE** Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer in patients older than 75 years.

**BACKGROUND** In Norway, a chronological age limit of 80 years for receiving adjuvant chemotherapy after resection of stage III colon cancer is suggested in the national guidelines. In the United States, nearly 40 % of the 80- year old patients receive adjuvant chemotherapy. The prevalence of colon cancer is increasing, especially in elderly people.

**OBJECTIVE** To study the literature concerning the problem of whether to treat older patients with stage III colon cancer with adjuvant chemotherapy.

**METHODS** A non-systematic literature search for articles in the Pubmed database concerning colon cancer, adjuvant treatment and elderly was conducted. Treatment guidelines were searched in BMJ, UpToDate, the Cochrane database, and in the newest guidelines for treatment of colorectal cancer in Norway. Individual patient cases from a prospective observational cohort study of patients 70 years and older operated for colorectal cancer in Norway were used as clinical examples.

**RESULTS** Many articles, both reviews and original articles, were of interest. Studies show that a minority of elderly patients are offered adjuvant chemotherapy. A general problem is that elderly patients are underrepresented in clinical trials. Many studies have shown that selected elderly have the same survival benefit as younger patients, and acceptable toxicity. Other studies suggest that the benefit of adjuvant chemotherapy decreases with increasing age.

**CONCLUSION** Studies show that selected elderly patients probably have the same benefit of adjuvant chemotherapy as younger patients, but information about effect and toxicity in the elderly is lacking. The heterogeneity of the elderly population is substantial, and the remaining life expectancy varies among individuals with the same chronological age. An individual assessment of each elderly patient, and not their chronological age, should be the determining factor of the treatment decision.

## 3.0 Innledning

### 3.1 Tykktarmskreft: Forekomst, risikofaktorer og overlevelse

Tykktarmskreft er blant de hyppigste kreftformene i Norge, med 1142 nye tilfeller hos menn og 1229 hos kvinner i 2008. (1) Insidensen øker sterkt med alderen, og pasienter med nyoppdaget tykk- og endetarmskreft har en median alder på 70 år. (2) Det er en stor utfordring at flere og flere pasienter i åtti- og nitti-årene får diagnostisert tykktarmskreft. (3) Kirurgi er primærbehandlingen av denne sykdommen. Også eldre pasienter med tykktarmskreft gjennomgår i de aller fleste tilfellene kirurgisk behandling, men et mye omdiskutert tema er hvorvidt man skal tilby de eldre adjuvant kjemoterapi.

Det har vært en stor økning i tilfeller av kreft i tykktarm og endetarm i Norge de siste femti år, og Norge er et av de landene i Europa hvor menn har høyest risiko for å rammes av og dø av denne sykdommen. (4) Forekomsten har økt i alle de nordiske landene, men økningen har vært klart størst i Norge. Det kan se ut til at denne dramatiske økningen er i ferd med å flate ut, men på grunn av en aldrende befolkning her til lands vil antall krefttilfeller samlet øke med cirka 34 % fram mot år 2020. De store fødselskullene etter 2. verdenskrig vil nærme seg 75 år dette året. (4)

Man tror at den geografiske variasjonen i utbredelsen av tykk- og endetarmskreft har sammenheng med miljømessige påvirkninger, sammen med genetisk følsomhet. Det er gjort studier blant mennesker som flytter fra områder med lav forekomst, til områder med høy forekomst, og her er det påvist økt forekomst av tykktarmskreft og også endetarmskreft så tidlig som i første generasjon. (4) Altså er det sannsynlig at påvirkninger i voksen alder har betydning. Økende alder er en av de viktigste risikofaktorene, sammen med tykk- eller endetarmskreft i nær familie, diett, tilstedeværelse av adenomer, langvarig inflammatorisk tarmsykdom og røyking. Livstidsrisikoen for å få kolorektalkreft er 5-6 %. (5)

Når det gjelder diett og hvilke matvarer som gir endret risikoprofil er det noe ulike funn i forskjellige studier. Jeg vil ikke gå nærmere inn på risikofaktorer og årsaker i denne oppgaven, men interessant for problemstillingen er aldersaspektet: Med økende alder gir molekylære og patofysiologiske forandringer en progressiv modifisering av molekylær homeostase i epitelceller i tykktarmen, noe som kan føre til neoplasi. (6) Aldring øker mengden av DNA-skader og gir økning i epitelproliferasjonen i colon.

Overlevelsen for tykk- og endetarmskreft er bedre i Norge enn i mange andre land i Europa. I 1958-62 var 5 års relativ overlevelse cirka 40 %, den har økt til nærmere 60% i midten av 1990-årene. (4) Her har økt kvalitet på behandlingen som gis hatt stor betydning. Eksempler på dette er innføringen av adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft, og bedrete kirurgiteknikker ved endetarmskreft. I en studie fra 2009, som sammenlikner eldre kreftpasienter (alder 70-84 år) med yngre kreftpasienter (alder 55-69 år) med hensyn til overlevelse og prognose, fant man en signifikant bedring i overlevelse fra 1988 til 1999 for alle krefttyper unntatt livmorhalskreft. (7) De fant imidlertid at overlevelsen blant eldre økte mindre enn den gjorde blant yngre. Forfatterne skriver at noe av grunnen til dette var den store forskjellen i 1-års overlevelse mellom gruppene. For de som overlevde det første året, var forskjellene i 5-års overlevelse mye mindre.

### 3.2 Stadieinndeling og generelt om behandling

Ved tykktarmskreft er overlevelsen i hovedsak avhengig av tumorstadium ved diagnosetidspunktet. (8) Stadieinndeling av tykk- og endetarmskreft følger UICC-systemet (Union Internationale contre le Cancer), som er en inndeling i 4 stadier: I-IV. En annen mye brukt stadieinndeling er TNM-systemet for tumorklassifikasjon. T står for Tumor, N for Nodes og M for Metastasis. T1-4 angir omfanget av tumor og innvekst i tarmvegg, N 0-2 angir spredning til lokale lymfeknuter og M 0-1 angir tilstedeværelse av fjerne metastaser.

Disse er nå mer brukt enn Dukes' klassifikasjon: Dukes' stadium A betyr at tumor er lokalisert til tarmveggen, Dukes' B betyr at tumor har vokst gjennom tarmveggen, og Dukes' C vil si at det er spredning til lokale lymfeknuter. Har man tumor i Dukes' stadium D er det påvist fjerne metastaser. I denne oppgaven vil det dreie seg om tykktarmskreft i stadium III (Dukes' stadium C eller T1-4 N1-2 M0). I dette stadiet er adjuvant kjemoterapi standardbehandling for pasienter under 75 år. Minst 12 separate lymfeknuter fra operasjonspreparatet bør undersøkes for en god nok evaluering av lymfeknutestatus.

Under følger en tabell med sammenlikning av klassifikasjonssystemene (9):

Stadium	T	N	M	Dukes
0	T is	0	0	0
I	T1	0	0	A
I	T2	0	0	A
IIA	T3	0	0	B
IIB	T4	0	0	B
IIIA	T1 - T3	N1	0	C
IIIB	T3 - T4	N1	0	C
IIIC	Alle T-stadier	N2	0	C
IV	Alle T-stadier	Alle N-stadier	M1	D

Når det gjelder behandling generelt vil det være aktuelt med kirurgi, adjuvant kjemoterapi og/eller strålebehandling i kurativ øyemed. Idag kan det også for en del være aktuelt med reseksjon av lever- og lungemetastaser fra tykktarmskreft, og mange i avansert stadium tilbys palliativ kjemoterapi og/eller strålebehandling.

I studien av Holt og medarbeidere (6) fant man at 38 % av tilfellene av kolorektal kreft presenterer seg som sykdom i stadium I eller II, 38 % i stadium III og 19 % i stadium IV (metastatisk sykdom). De resterende 5 % er ikke klassifisert. Reseksjon er nødvendig i

stadium I-III, og også for enkelte pasienter med sykdom i stadium IV. I Norge er det slik at de som gjennomgår reseksjon og som har tykktarmskreft i stadium III, samt er under 75-80 år, får tilbud om adjuvant kjemoterapi som skal gis 4-6 uker etter inngrepet. Dette kan hindre residiv av kreftsykdommen. Man gir behandling hver 14. dag i 6 måneder med en kombinasjon av 5-fluorouracil (5-FU, en pyrimidinanalog, antimetabolitt), folinat (leukovorin, øker effekten av 5-FU ved å hemme thymidylat syntase) og oksaliplatin (platinaforbindelse, gir hemmet DNA-replikasjon, blokkering av cellesyklus og apoptose). Dette gis enten som FLOX- regime eller FOLFOX-regime, sistnevnte tilsvarer FLOX, men med kontinuerlig 5-FU infusjon i 48 timer. Andre alternativer er 12 kurer monoterapi med 5-FU/folinat eller 8 kurer med kapecitabin tabletter.

Olav Dahl forklarer adjuvant kjemoterapi slik i en artikkel i Tidsskrift for Den norske legeforening (10): ”Kjemoterapi som gis etter kirurgisk behandling, og som er rettet mot kreftspredning som ikke kan påvises klinisk, men som senere kan utvikle seg til metastaser eller lokalt residiv”. Videre står det at ”det er i dag ikke mulig å påvise tilstedeværelse av disse tumorcellene, men erfaring viser at enkelte tilsynelatende radikalopererte pasienter senere får tilbakefall.” Effekten av adjuvant kjemoterapi på overlevelse etter tykk- og endetarmskreft i stadium III/Dukes’ stadium C er tydelig vist i flere studier. (11) Pasienter som er radikalt operert for tykktarmskreft i stadium III og som behandles med 5-FU pluss leukovorin eller levamisole (immunstimulerende middel) oppnår en bedring i 5-års sykdomsfri overlevelse på cirka 12 % (fra 55 % til 67 %), og en bedring i total overlevelse fra 64 % til 71 %. (12) Tillegg av oksaliplatin har vist å øke overlevelsen ytterligere- sykdomsfri overlevelse etter 3 år ble bedret fra 73 % til 78 %. (13)

Det er imidlertid omstridt hvorvidt eldre pasienter med tykktarmskreft i stadium III skal behandles med adjuvant kjemoterapi. Også adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft i stadium II hos pasienter generelt er omdiskutert og et felt hvor det pågår mye forskning.

### 3.3 Norske retningslinjer for behandling av tykktarmskreft

Retningslinjer for behandling av tykk- og endetarmskreft i Norge ble tidligere gitt av NGICG, Norsk Gastro-Intestinal Cancer Gruppe, og publisert på deres hjemmesider på internett. Den 20/4-2010 publiserte Helsedirektoratet ”Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm”. (11) Kolorektalgruppen i NGICG (NGICG-CR) har hatt ansvaret for utarbeidelsen av denne, og de ulike kapitlene er skrevet av 12 faggrupper fra hele Norge. Handlingsprogrammet skal oppdateres årlig. Anbefalingene for adjuvant behandling ved stadium III er som følger: (11)

<p>Stadium III (Dukes C)</p> <p>For pasienter &lt; 75 år med påviste lymfeknutemetastaser (Stadium III) anbefales adjuvant kjemoterapi (evidensgrad A).</p> <p>Adjuvant kjemoterapi bør starte 4-6 uker postoperativt (evidensgrad D).</p> <p>Adjuvant behandling bør gis i 6 måneder (evidensgrad D).</p> <p>For pasienter &lt; 70 år vurderes kombinasjonsbehandling med 5-FU/folinat enten som FLOX eller FOLFOX4 (lite brukt) hver 14. dag i 6 måneder (evidensgrad A).</p> <p>For pasienter 70-75 år vurderes monoterapi med 5-FU, enten som kapecitabintabletter 8 kurer, eller FLv iv 12 kurer (245) evidensgrad B).</p> <p>For pasienter 75-80 år gjøres individuell vurdering basert på allmenntilstand og komorbiditet (evidensgrad D).</p>
---

### 3.4 Problemstilling

Man har mangelfull dokumentasjon på behandlingseffekt og toksisitet av adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft hos eldre. Nesten 50 % av all kreftsykdom finnes hos mennesker som er 70 år eller eldre, men bare 10 % av deltagere i kliniske forsøk på kreftforebygging- og behandling er i denne aldersgruppen. (14) Eldre er underrepresentert i eller ekskluderes fra kliniske studier, hovedsakelig fordi høy alder velges som et eksklusjonskriterium. (15) De eldre som inkluderes i studiene er ofte spreke og har lite eller ingen komorbiditet. (16) Kunnskapsgrunnlaget for å ta beslutninger om behandling i denne aldersgruppen er derfor mye mindre enn hos yngre pasienter. Eldre har også meget ulik forventet gjenstående levetid, og det er stor heterogenitet i den eldre garde med hensyn til funksjonsnivå og komorbiditet.

Problemstillingen i denne litteraturstudien er derfor: Skal pasienter over 75-80 år med stadium III tykktarmskreft få tilbud om adjuvant kjemoterapi?

Hensikten er å undersøke det faglige grunnlaget for at man i Norge lar være å anbefale mange eldre over 75 år og alle over 80 år adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft i stadium III. Det vil bli vist eksempler på at pasienter over 79-80 år ikke blir vurdert for onkologisk behandling etter tykktarmskreft, til tross for at de er i god allmenntilstand og har lite komorbiditet. Bør flere eldre vurderes for adjuvant behandling, særlig med tanke på den høye forventede levealderen i Norge, og den forventede økningen i antall eldre i befolkningen? Er det tilstrekkelig dokumentasjon på tilfredsstillende effekt og akseptabel toksisitet hos eldre med tykktarmskreft som mottar adjuvant kjemoterapi? Er det riktig å bruke utelukkende kronologisk alder som beslutningsgrunnlag for onkologisk behandling?

## 4.0 Metoder

For å undersøke problemstillingen ble det gjort et ikke-systematisk søk i Pubmeds database med søkeordene:

"adjuvant chemotherapy" AND ("colon cancer" OR "colorectal cancer") AND aged.

En formulering av søkeordene i et PICO-spørsmål er:

Populasjon: eldre med tykktarmskreft

Intervensjon: adjuvant kjemoterapi

Sammenlikning: ingen adjuvant kjemoterapi

Utfall/endepunkt: overlevelse, effekt, toksisitet

Det var vanskelig å bruke ett eller alle de aktuelle endepunktene i søkeordene, da det ble fanget opp få aktuelle artikler. "Aged" er mesh-term, og vil derfor fange opp de artiklene som bruker andre betegnelser på eldre, for eksempel "elderly". Det var nødvendig å bruke både "colon cancer" og "colorectal cancer" for å fange opp de studiene som omhandlet både tykktarmskreft og endetarmskreft. Begrensninger i søket var "humans", "English" og "published in the last 10 years". Siste søk ble gjort 25/8-10. Med utgangspunkt i tittel og abstrakt ble de mest relevante artiklene for problemstillingen inkludert i litteraturstudien. Inklusjonskriterier var at hovedformålet med artikkelen var behandling av eldre pasienter, samt at det dreide seg om stadium III/Dukes' C tykktarmskreft. Det ble spesielt sett etter artikler som omhandlet effekt og toksisitet hos eldre. Mange av studiene dreide seg både om tykktarmskreft og endetarmskreft, og disse ble inkludert. De artiklene som omhandlet

adjuvant kjemoterapi ved stadium II/Dukes' B eller palliativ kjemoterapi ved tykktarmskreft ble ekskludert, samt de som dreide seg utelukkende om endetarmskreft. Det ble også funnet en del artikler ved å følge linken "related articles" på Pubmed, og ved å lete opp de mest siterte artiklene i litteraturhenvisningene til artiklene fra første søk. Søk etter systematiske oversiktsartikler og metaanalyser ble foretatt i Cochrane Library og Cochrane Reviews. Det ble søkt etter retningslinjer for behandling av eldre med tykktarmskreft i BMJ og UpToDate.

Det var i 2007 en artikkelserie om tykk- og endetarmskreft i Tidsskrift for Den norske legeforening. Her var det flere artikler som var interessante for problemstillingen, blant annet artikler om epidemiologi og adjuvant kjemoterapi. For de nyeste retningslinjene for adjuvant kjemoterapi i behandlingen av tykktarmskreft i Norge ble det nye handlingsprogrammet "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm" (11) fra Helsedirektoratet brukt. Det ble også funnet informasjon om tykktarmskreft på norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (5)

I februar 2008 ble det avholdt et nettmøte i regi av ESO, European School of Oncology, med tittelen "The use of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer". (17) Her ble det presentert flere kliniske kasus som belyste vanskelighetene ved beslutninger om kjemoterapi til eldre pasienter. For å vise eksempler på hvordan eldre pasienter vurderes for behandling med adjuvant kjemoterapi i Norge ble det brukt kasuistikker fra en prospektiv studie av 182 pasienter over 70 år som ble operert for tykk- og endetarmskreft ved Ullevål-, Aker- og Akershus universitetssykehus mellom november 2006 og juni 2008. (18)

## 5.0 Resultater

Søk i Pubmed ga treff på mange relevante artikler, i alt 760 treff, hvorav 40 var oversiktsartikler. Det ble lagt hovedvekt på oversiktsartiklene, men viktige originalartikler ble inkludert. Retningslinjer ble funnet i BMJ, UpToDate og i de nye norske retningslinjene for behandling av tykk- og endetarmskreft. Søk i Cochranes database ga ingen relevante treff. Informasjon om stadieinndeling ble funnet i Norsk elektronisk legehåndbok.

### 5.1 Effekt av adjuvant kjemoterapi ved stadium III tykktarmskreft

I 1990 anbefalte NCI, National Cancer Institute, i USA adjuvant 5-FU pluss levamisole i 12 måneder ved stadium III tykktarmskreft på grunnlag av studier som hadde vist økt overlevelse hos pasienter randomisert til behandling. (19) Etter dette har flere studier bekreftet denne gevinsten. Det ble sett en økning i bruken av adjuvant kjemoterapi hos alle pasienter med stadium III tykktarmskreft- fra 39 % i 1990 til 64 % i 2002. (20) Studier som er gjennomført for å undersøke behandlingseffekt og toksisitet er randomiserte kontrollerte studier, samt retrospektive studier. De randomiserte kontrollerte studiene er i hovedsak gjennomført på yngre pasienter. Anbefalingene i henhold til de nye norske retningslinjene er 5-FU i kombinasjon med folinat og eventuelt oksaliplatin i 6-12 måneder postoperativt.

I en studie av Sargent og medarbeidere fra 2001 (21) sammenlignet man effekten av postoperativ 5-FU pluss leukovorin eller levamisole med effekten av kirurgi alene hos pasienter med stadium II eller III colon cancer. De bruker pasientdata fra syv fase 3 randomiserte studier som til sammen involverer 3351 pasienter. Pasientene ble delt opp i fire forskjellige aldersgrupper:  $\leq 50$ , 51-60, 61-70 og  $>70$  år. Kun 15,1 % av pasientene var over 70 år. Det var signifikant bedre overlevelse (bedring i total overlevelse etter 5 år fra 64 % til 71 %) og lengre tid til tilbakefall hos gruppen som fikk 5-FU-basert adjuvant kjemoterapi enn



hos gruppen som bare fikk kirurgi. Det var ingen signifikant interaksjon mellom alder og effekt av behandling. Bare 0,7 % av pasientene i studien var i åtti-årene, dermed er det vanskelig å trekke konklusjoner om denne aldersgruppen.

I en analyse fra 2005 av randomiserte studier i Skandinavia (22) fant man en bedret overlevelse på 7 % etter 5 år for de som hadde blitt behandlet med adjuvant kjemoterapi for tykktarmskreft stadium III, men ikke for stadium II tykktarmskreft og endetarmskreft. 2224 pasienter var inkludert i den samlede analysen, men alle var under 76 år. Type regime varierte mellom de ulike studiene- 5-FU/levamisole i 12 måneder eller 5-FU/leukovorin i 4-5 måneder. Studien konkluderte med en anbefaling om fortsatt behandling med adjuvant kjemoterapi av pasienter med tykktarmskreft i stadium III.

I en studie av Taal og medarbeidere (23) fra 2001 randomiserte man 1029 pasienter til enten 1 års behandling med 5-FU pluss levamisole, eller ingen videre behandling etter kurativ kirurgi for stadium II og III tykktarmskreft og endetarmskreft. For pasienter med stadium III tykktarmskreft fant de en signifikant bedring i relativ overlevelse (56 % mot 44 %) etter en median oppfølgingstid på 4 år og 9 måneder. Også i denne studien var alder over 75 år et eksklusjonskriterium.

I MOSAIC-studien fra 2004 (13) ble det vist at tillegg av oksaliplatin til 5-FU og leukovorin (FL) ga øket overlevelse etter operasjon for tykktarmskreft, her ble stadium II og III sett under ett. Man så en bedring av sykdomsfri overlevelse etter 3 år fra 72,9 % i gruppen som fikk bare FL, til 78,2 prosent i gruppen som fikk FL pluss oksaliplatin. I de norske retningslinjene er det referert til denne studien. Ved bruk av kombinasjonen med oksaliplatin er det påvist noe økt toksisitet, særlig flere tilfeller av diare og leukopeni. (10) Hos pasienter under 70 år anbefales tillegg av oksaliplatin, mens de mellom 70 og 75 år tilbys monoterapi med 5-FU.

Til de som ikke er kandidater for oksaliplatinkombinasjonen, kan man gi kapecitabin tabletter (oralt 5-FU promedikament) som et alternativ til 5-FU og folinat. Det er vist i flere randomiserte studier, blant annet i en studie fra 2005 av Twelves og medarbeidere (24), at kapecitabin tabletter er like effektivt som 5-FU pluss folinat intravenøst. Man må imidlertid vise forsiktighet med bruk av kapecitabin hos eldre pasienter med nedsatt nyrefunksjon. (25)

## **5.2 Påvirkes effekten av økende alder?**

Noen studier undersøker effekten av adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft hos eldre pasienter, men i de færreste studiene er pasienter over 80 år inkludert, og de eldre som er med i studiene er meget selekterte.

Jensen og medarbeidere undersøkte i en studie (26) fra 2006 fordeler og risiki ved adjuvant kjemoterapi til eldre med stadium III tykktarmskreft. De gjorde en retrospektiv studie hvor de sammenliknet residivfri og total overlevelse, toksisitet og dose-intensitet ved behandling med bolus 5-FU hos pasienter mellom 19 og 74 år (n=203) og  $\geq 75$  år (n=24). Studien inkluderer altså 227 pasienter mellom 19 og 85 år. Det var ingen signifikant forskjell mellom aldersgruppene i total overlevelse eller residivfri overlevelse.

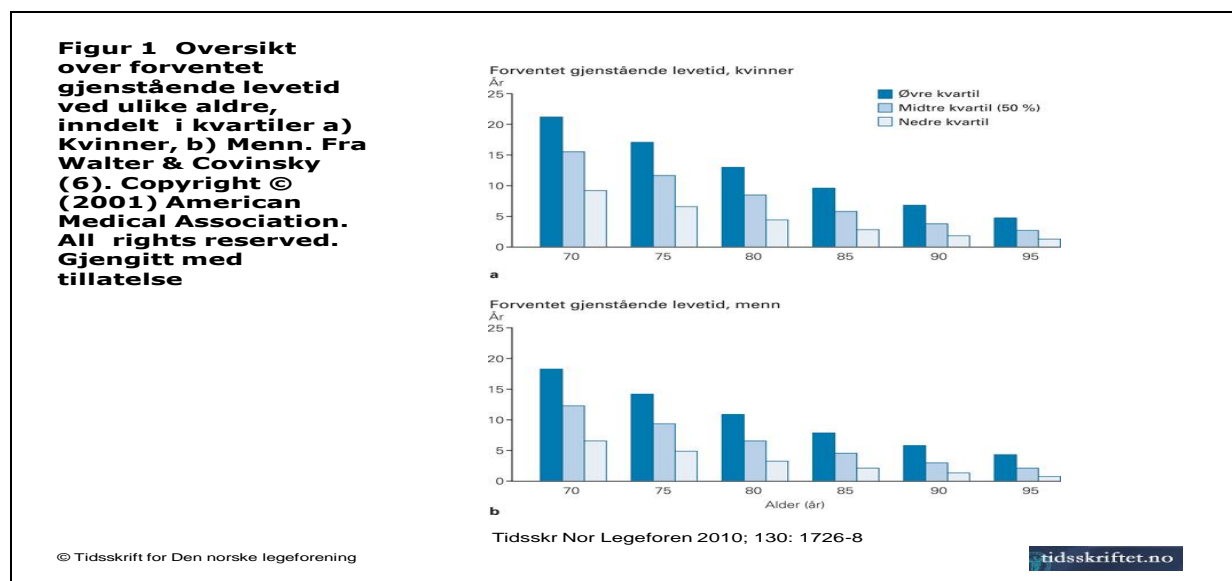
Gill og medarbeidere 2004 (12) analyserte data fra 3302 pasienter med stadium II og III tykktarmskreft fra syv randomiserte studier. Disse sammenliknet 5-FU pluss leukovorin eller 5-FU og levamisole med kirurgi alene. De brukte de samme dataene som Sargent og medarbeidere i sin studie fra 2001. I denne studien undersøker de effekt av adjuvant

kjemoterapi i forskjellige undergrupper av pasienter: type av behandling mottatt, alder, kjønn, tumorlokalisasjon, T-stadium, lymfeknutestatus og histologisk grad. Av disse var lymfeknutestatus, T-stadium og histologisk grad de eneste faktorer med uavhengig signifikans for både sykdomsfri overlevelse og generell overlevelse. Alder var signifikant bare for generell overlevelse. Eldre hadde altså ikke lavere sykdomsfri overlevelse enn yngre.

I en studie av Zuckerman og medarbeidere (27) fra 2009 inkluderte man selekterte pasienter over 66 år med stadium III tykktarmskreft til en retrospektiv kohort-studie av overlevelsesevinst av adjuvant kjemoterapi hos eldre pasienter. 3672 av 7182 (51,1 %) pasienter med stadium III tykktarmskreft mottok adjuvant kjemoterapi (5-FU og leukovorin) innen 6 måneder etter kirurgi. Gruppen som fikk behandling var yngre, og hadde mindre komorbiditet og bedre funksjonsstatus enn de som ikke fikk. Forfatterne fant at eldre pasienter over 65 år som behandles med adjuvant kjemoterapi har høyere sannsynlighet for overlevelse enn de som ikke behandles, men at denne overlevelsesevinsten blir lavere med økende alder. Behandlede pasienter mellom 70 og 74 år hadde en 14 % bedret overlevelse, sammenliknet med 8 % for pasienter mellom 80 og 84 år. Her var endepunktet tykktarmskreft-spesifikk død i løpet av oppfølgingsperioden, altså ikke generell overlevelse, der eldre uansett har økt risiko for død på grunn av andre årsaker enn kreftsykdommen.

### 5.3 Forventet gjenstående levetid

Den potensielle gevinsten man kan oppnå ved å behandle eldre pasienter med adjuvant kjemoterapi må ses i sammenheng med den enkelte pasients forventede gjenstående levetid, og sannsynligheten for død av andre årsaker enn kreftsykdommen. Det er stor variasjon i den forventede gjenstående levetiden for eldre mennesker. (28) Dette har avgjørende betydning når man skal vurdere behandlingsnytte i en så heterogen befolkning som den eldre. I en artikkel oppgis den gjennomsnittlige forventede gjenstående levetiden for en 65 år gammel person i USA og Vest-Europa til å være 16-19 år, og for en 75 år gammel person 10-12 år. (29) Dette er betydelig lengre enn 5-års overlevelsen som typisk rapporteres for pasienter med kreft, og som ofte brukes som et mål på behandlingseffekt. Under følger en figur fra Kristjansson 2010 (30) som viser forventet gjenstående levetid for henholdsvis kvinner og menn ved ulike aldre. Den deler den eldre befolkningen i kvartiler; øvre, midtre og nedre kvartil av forventet gjenstående levetid:



Hos kvinner på 80 år har man beregnet at 25 % lever i mer enn 13 år, cirka 50 % lever i minst 9 år og 25 % vil ha en forventet gjenstående levetid på mindre enn 5 år. (28) Det er særlig den eldres funksjonsnivå, samt antall og alvorlighetsgrad av eventuell komorbiditet som er faktorer som kan hjelpe til med å estimere den forventede gjenstående levetiden. Hjertesvikt, nyresvikt, oksygenavhengig KOLS eller sterkt nedsatt funksjon i dagliglivet er risikofaktorer som kan gi betydelig nedsatt forventet gjenstående levetid. Fravær av signifikante komorbide tilstander, samt en funksjonsstatus som er vesentlig bedre enn gjennomsnittet for aldersgruppen, identifiserer de eldre som kan leve lengre enn gjennomsnittet for eldre i samme aldersgruppe.

Komorbiditet hos eldre gjør vurdering av ulike behandlingsformer vanskeligere. Med alderen får man nedgang i ulike organfunksjoner. Særlig når det gjelder kjemoterapi-behandling må man være oppmerksom på behandlingsrelatert toksisitet. (31) Det er særlig redusert lever- og nyrefunksjon, samt kardiovaskulær sykdom og nedsatt beinmargsreserve som har betydning for kjemoterapibehandling. (31) I tillegg til komorbiditet må kognitiv status, polyfarmasi og psykososial funksjon vurderes hos de eldre. Dette er viktige faktorer i arbeidet for å vurdere pasientens livskvalitet, fysiske og psykiske reserver, samt graden av sosial støtte som den enkelte eldre pasient har, og de kan ha betydning for den praktiske gjennomføringen av kjemoterapibehandlingen.

#### **5.4 Toksisitet og dosereduksjon**

Det er vist at selekterte eldre pasienter har lik effekt av behandling med adjuvant kjemoterapi ved stadium III tykktarmskreft som yngre. (10) Det er ikke andre typer bivirkninger hos selekterte eldre, men for at de skal kunne fullføre behandlingen må man oftere redusere dosene på grunn av nøyttropeni. Ved oppstart av behandling må komorbiditet vurderes, og man må tilpasse valg av medikament og dose til det man antar at pasienten vil tåle. (10)

Jensen og medarbeidere (26) undersøkte også eventuell forskjell i toksisitet mellom de to aldersgruppene (over og under 75 år) som ble behandlet med adjuvant kjemoterapi. De fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene for frekvens av anemi, trombocytopeni, leukopeni, infeksjoner, blødning, kvalme, oppkast, mukositt, diare, kutan palmar plantar erythrodysestesi, myokardial ischemi, utmattelse eller alopeci, men de hadde bare 24 pasienter over 75 år med i studien. De fant også at dosereduksjon av 5-FU var nødvendig for signifikant flere eldre pasienter (51 %) sammenliknet med yngre (28%). Signifikant færre eldre fullførte den planlagte behandlingen.

I en studie fra 2006 av Goldberg og medarbeidere (32) sammenlignet man effekt og toksisitet av oksaliplatin pluss 5-FU/leukovorin (FOLFOX4) til pasienter over og under 70 år. Studien er retrospektiv og inkluderte 3742 pasienter med tykk- og endetarmskreft fra fire kliniske forsøk, hvorav ett (MOSAIC-studien) omhandlet pasienter med behov for adjuvant kjemoterapi etter kirurgi for stadium II og III tykktarmskreft. I de andre studiene handlet det om avansert tykk- og endetarmskreft. Alle de fire studiene brukte det samme FOLFOX4-regimet. Analysen viste ingen signifikante forskjeller i behandlingseffekt mellom eldre og yngre pasienter. Det var noe høyere forekomst av nøyttropeni og trombocytopeni hos de eldre pasientene, men dette syntes ikke å påvirke det endelige utfallet. Forfatterne fant at det var en statistisk signifikant forskjell i forekomsten av utmattelse, hvor de eldre pasientene oftere opplevde dette, men de skriver at utmattelse vanligvis ikke er en livstruende bivirkning, og at den som regel opphører når kjemoterapibehandlingen avsluttes. Det var ingen forskjeller i insidens av behandlingsrelaterte dødsfall eller nevropati. 16 % av pasientene som var

inkludert i denne studien var 70 år eller eldre. De eldre som er inkludert i studiene er en selektert gruppe, og generaliseringer blir vanskelig. Forfatterne konkluderer med at flere studier er nødvendig for å undersøke effekt hos pasienter over 80 år, og at alder alene ikke burde være en begrensende faktor når man skal ta avgjørelser om adjuvant behandling med FOLFOX4. Lite data er tilgjengelig for pasienter eldre enn 80 år.

Sargent og medarbeidere (21) fant ikke økt insidens av toksisitet blant eldre over 70 år. Det var ikke økning i kvalme eller oppkast, stomatitt eller diare hos de eldre pasientene. Insidensen av leukopeni var signifikant høyere blant de eldre som fikk 5-FU pluss levamisole, men bare grensesignifikant blant de som fikk 5-FU pluss leukovorin. De peker på at doser ofte blir redusert initialt hos eldre for å forebygge toksiske effekter, men at dette i noen tilfeller kan ha en negativ innvirkning på effekten av behandlingen.

I en retrospektiv kohort-studie (33) fra USA om bruk av adjuvant kjemoterapi til eldre med stadium III tykktarmskreft brukte man data fra SEER database (Surveillance, Epidemiology and End Results) for informasjon om pasienter over 65 år. Her vises det en sammenheng mellom økende alder og innleggelsesrater i løpet av 6 måneder etter start av kjemoterapi. Pasientene ble innlagt for mucositt, nøytopeni, dehydrering, bakteriemi, sepsis eller diare. Tallene her var 7 % i gruppen 65-74 år, 9 % (75-79), 12 % (80-84), 13 % (85-89) og 20 % hos de over 90 år.

### **5.5 Får eldre tilbud om adjuvant kjemoterapi?**

I norske retningslinjer står det at pasienter mellom 75 og 80 år skal vurderes individuelt på bakgrunn av allmenntilstand og komorbiditet, mens pasienter over 80 år ikke skal tilbys adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft. I studien av Schrag og medarbeidere (33) fant man en nedgang i bruk av adjuvant kjemoterapi med økende alder i USA: 78 % av de mellom 65 og 69 år, 74 % av de mellom 70 og 74 år, 58 % av de mellom 75 og 79 år, 34 % av de mellom 80 og 84 år og 11 % av 85-89 åringer mottok adjuvant kjemoterapi. Dette var etter kontroll for demografiske og kliniske karakteristika, og etter eksklusjon av pasienter med åpenbar komorbiditet. I denne studien er det altså et betydelig antall av eldre over 80 år som behandles med adjuvant kjemoterapi.

Jessup og medarbeidere (20) fant at bruken av adjuvant kjemoterapi i USA varierte mye med etnisitet, alder og kjønn. Andelen som mottok kirurgi og adjuvant kjemoterapi ble lavere med økende alder. Tallene her er fra 2001-2002, og adjuvant kjemoterapi ble gitt til 82 % av pasienter yngre enn 60 år, 77,2 % av de fra 60-69 år, 69 % av de fra 70-79 år, og 39,2 % av de over 80 år. De eldre som ble behandlet hadde samme effekt på overlevelse som de yngre pasientene. I denne studien visste man imidlertid ikke det eksakte kjemoterapiregimet som var brukt, hvor mye medikament pasienten mottok, eller hvilke bivirkninger/toksisitet som oppstod. Informasjon om komorbiditet var ikke tilgjengelig, og man vet derfor ikke hvorfor noen fikk tilbud om adjuvant kjemoterapi, og andre ikke.

I en undersøkelse (34) gjort blant amerikanske klinikere ville 92,6 % av onkologer anbefale behandling til en sprek 80-åring. Dette falt til 47,2 % for en pasient med moderat komorbiditet, og bare 9 % ville anbefale behandling til de med alvorlig komorbiditet. I den samme studien konkluderer man med at det er stor variasjon når det gjelder legens vurdering av behandling til eldre og sykere pasienter, og at det i svært mange tilfeller er personavhengig om man tilbys adjuvant kjemoterapi.

I en retrospektiv studie fra Frankrike (35) ble behandlingen av eldre med tykk- og endetarmskreft undersøkt. Pasienter mellom 75 og 96 år ble inkludert, i alt 110 pasienter. Median alder var 82 år. 52 % av pasientene fikk en behandling under vanlig standard- det var 6 av 23 pasienter med stadium III tykktarmskreft som mottok adjuvant kjemoterapi.

Kahn og medarbeidere (36) undersøkte bruken av adjuvant kjemoterapi og resultater av behandlingen blant eldre pasienter med stadium III tykktarmskreft. 675 pasienter var inkludert i studien, 202 var 75 år og eldre. 50 % av disse ble behandlet med adjuvant kjemoterapi, mens 87 % av de yngre pasientene (under 75 år) fikk denne behandlingen. Færre eldre enn yngre fikk behandling med oksaliplatin (hhv 14 % og 44 %). De som fikk adjuvant kjemoterapi hadde mindre komorbiditet enn andre i sin aldersgruppe. Blant de som fikk behandling hadde 29 % ingen komorbiditet, sammenliknet med 16 % av de som ikke fikk. Pasienter over 65 år hadde mindre sannsynlighet for å fullføre planlagt kur. Det var ikke mer bivirkninger/toksisitet blant de eldre som ble behandlet. Dette var etter å ha kontrollert for komorbiditet og variasjoner i behandlingen. Forfatterne peker på at dette kan skyldes at mindre sårbare pasienter selekteres for behandling. Forfatterne skriver at oppfølgingstiden til denne kohorten ikke er tilstrekkelig til å vite hvorvidt den langsiktige overlevelsesgevinsten også gjaldt for de eldre som fikk lavere doser og kortere behandlingsvarighet.

## 5.6 Kliniske eksempler

Under følger fire kasuistikker fra en prospektiv studie av 182 pasienter over 70 år som ble operert for tykk- og endetarmskreft ved Ullevål-, Aker- og Akershus Universitetssykehus mellom november 2006 og juni 2008. (18) Dette er eksempler fra norsk praksis på at eldre pasienter operert for stadium III tykktarmskreft blir avvist med tanke på adjuvant kjemoterapi på bakgrunn av kronologisk alder:

-Pasient 1: Poliklinisk notat fra onkologisk avdeling: ”Pas. er henvist med spørsmål om adjuvant beh. Hun er opr. i okt. 07 for colon transversum, der histologi viste adenocarcinom, T2, metastaser til 5 av 13 lymfeknuter. Det er ikke indikasjon for adjuvant beh. etter fylte 80 år og pas. tas ikke til kontroll på poliklinikken. Det best om at hun følges videre gastrokirurgisk avd.”

-Pasient 2: Poliklinisk notat fra gastrokirurgisk avdeling: ”Pas. kommer til avtalt postoperativ kontroll. Han ble operert for en cancer cøcum/ascendens med åpen høyresidig hemicolecctomi 26.06.07. Ukomplisert postoperativt forløp. Han har vært til rehabiliteringsopphold ved x og har fått betydelig utbytte av dette. Han er nå i meget god allmenntilstand, har godt fungerende tarm og er meget fornøyd. Han blir informert om histologisvaret som viser et høyt differensiert adenocarcinom. Største tumor diameter 55 mm, metastase til 3/13 lymfeknuter. pTNM klassifikasjon pT3, N1, Mx. Pas er i sitt åttiende år, og det er følgelig ikke indikasjon for ytterligere behandling. Pas settes opp til kontroll her om 3 mnd med CT thorax og abdomen og CEA. Deretter bør kontrollene overtas av fastlege.”

-Pasient 3: Journalnotat fra onkologisk avdeling: ”80 år gammel mann, operert for ca. coeci, Dukes C. Henvist med spørsmål om adjuvant kjemoterapi. I henhold til retningslinjer fra NGICG, gis ikke adjuvant kjemoterapi til pasienter i denne aldersgruppen. Han settes derfor ikke opp i poliklinikken ved Kreftsenteret, og det bes om at henvisende lege følger pasienten videre.” Neste notat, fra gastrokirurgisk avdeling: ”Diskuterer videre oppfølging med pasienten og i og med at han er sprek kan det vel være aktuelt med ny kirurgi hvis det opptrer

metastaser og blir enige om at han kommer til ny kontroll om 6 måneder, skal ta CEA og CT thorax/abdomen forut for denne kontrollen.”

-Pasient 4: Poliklinisk notat fra gastrokirurgisk avdeling: ”Det er nå konf. med onkolog x og FLV-kurer har en aldersbegrensning på 75 år. Pasienten er 79 år gammel, og er dermed ikke kandidat for adjuvant kjemoterapi.” Denne pasienten hadde Dukes’ C tykktarmskreft med spredning til 3/8 lymfeknuter.

Pasient 2 er tidligere stort sett frisk og i meget god allmenntilstand etter rehabiliteringsoppholdet ifølge journalen. Pasient 3 angis også å være i god form, han fikk ikke tilbud om adjuvant kjemoterapi på grunn av alderen, men det fremgår av journalen at han i utgangspunktet ikke ønsket dette selv. Det er ikke opplysninger i journalen om hvor mye informasjon han har fått om effekt og toksisitet av kjemoterapi. Pasient 4 bor alene i 4. etasje, og har revmatoid artritt fra tidligere. Disse pasientene har altså ifølge journalnotatene lite komorbiditet, bor hjemme og fungerer godt. De vil sannsynligvis være i øvre del av kvartilene for forventet gjenstående levetid i sin aldersgruppe. Alder er brukt som eneste argument for avslag på kjemoterapi-behandling i alle fire kasuistikkene, og ingen av pasientene ble tatt inn til vurdering hos onkolog. Dersom disse pasientene er av de sprekeste i sin aldersgruppe, vil de ifølge beregning av forventet gjenstående levetid ha mange år igjen å leve; 13 år for kvinner og 10 år for menn.

## 5.7 Livskvalitet og legens/pasientens ønsker

En studie fra Frankrike (37) undersøker HRQoL- health related quality of life (helsereelatert livskvalitet)- hos pasienter  $\geq 75$  år som får adjuvant kjemoterapi etter tykktarmskreft og endetarmskreft. De sammenligner pasienter som får adjuvant kjemoterapi/stråling og de som ikke får det, og pasientene er fulgt i ett år. Deltagerne har svart på spørreskjemaer. Det er fokusert på 5 livskvalitetsmål: generell helse, fysisk funksjon, emosjonell funksjon, utmattelse og smerter. Studien avdekket ingen signifikante forskjeller i generell helse mellom de to gruppene. Overraskende fant man at fysisk funksjon var høyere for de pasientene som fikk adjuvant behandling sammenlignet med de som ikke fikk. Forfatterne skriver at dette funnet kan skyldes en klinisk seleksjons-bias, fordi det er de mest friske og spreke pasientene som får tilbud om kjemoterapi. De skriver også at dette kan skyldes såkalt ”response-shift”, det at pasienter som får en kreftdiagnose nedjusterer sine forventninger til sin egen livskvalitet og helse, og dermed får et bedre resultat for helsereelatert livskvalitet. Det ble ikke vist signifikante forskjeller mellom de to gruppene for verken emosjonell funksjon, utmattelse eller smerter. Forfatterne peker på at antallet pasienter er for lite ( $n=233$ ) til å kunne gjøre sikre tolkninger av resultatene, men de mener likevel at mangelen på forskjeller i selvrappertert livskvalitet mellom de to gruppene ikke skyldes for liten statistisk styrke. En styrke ved studien er høy responsrate, men de kan ikke utelukke at de som ikke svarer har lavere helsereelatert livskvalitet enn de som svarer. De oppfordrer til videre inklusjon av eldre pasienter til studier av behandlingseffekt ved tykk- og endetarmskreft.

I en studie (38) av kvinner med brystkreft eller tykktarm/endetarmskreft, hvor man undersøkte valg av kreftbehandling blant eldre, fant man stor variasjon i behandlingen blant unge og eldre for begge typer av kreft. Eldre kvinner ( $\geq 65$  år) fikk sjeldnere konsultasjon med onkolog, de fikk sjeldnere tilbud om adjuvant kjemoterapi, men de ville også sjeldnere ha behandling med kjemoterapi dersom de fikk tilbudet. Hos alle, uavhengig av alder, var det legens råd som hadde størst betydning for pasientenes valg, men eldre kvinner var mer bekymret for bivirkninger enn yngre. I denne studien var de spurte kvinnene mellom 20 og 74 år.

Luo og medarbeidere (39) undersøkte kirurgens rolle for hvem som blir henvist til medisinsk onkolog for vurdering til adjuvant kjemoterapi etter reseksjon av stadium III tykktarmskreft. De fant at individuelle trekk ved kirurgen bidro til omtrent 21 % av variasjonen i om pasienten ble sett av en medisinsk onkolog eller ikke.

## 6.0 Diskusjon

Det er vist i flere studier at adjuvant kjemoterapi reduserer residivrisikoen etter reseksjon av tykktarmskreft stadium III. Eldre representerer en stor andel av pasientene med tykktarmskreft. Eldre pasienter får ikke tilbud om adjuvant kjemoterapi, ofte på bakgrunn av alder alene, eller de mottar lavere doser, mindre toksiske regimer, og får kortere behandlingsvarighet. De nye norske retningslinjene sier at pasienter over 80 år ikke skal vurderes for adjuvant kjemoterapi etter operasjon for tykktarmskreft stadium III. Det finnes begrenset informasjon om kreftbehandling av eldre, fordi man har manglende kunnskap om effekt og toksisitet av behandling i denne aldersgruppen. Dette skyldes delvis at eldre er underrepresentert i kliniske studier. Få eldre inkluderes i randomiserte kontrollerte forsøk, og de som er med er en meget selektert gruppe med lite komorbiditet. Konklusjonen på behandlingsspørsmålet om eldre er i mange av studiene at det er vanskelig å si om resultatet er ”representativt for hele den eldre populasjonen”, og at ”man trenger flere studier”. En utfordrende og lite undersøkt problemstilling er behandling av de med moderat gjenstående forventet levetid, og med moderat komorbiditet- de som er ”neither fit nor frail”. (29)

Ifølge Townsley og medarbeidere (40) hadde leger mindre sannsynlighet for å inkludere eldre pasienter i studier fordi deres oppfatning var at eldre krevde mer tid, innsats og utgifter enn yngre pasienter. Restriksjoner på komorbiditet og funksjonsstatus for å optimalisere toleransen for behandlingen var også viktige faktorer som gjorde at eldre ble ekskludert fra kliniske studier. Eldre pasienter var like interessert i kjemoterapi som yngre, men de fikk lite informasjon om positive og negative virkninger av behandlingen. Forfatterne anbefaler at det utføres spesifikke kliniske studier på eldre pasienter for å evaluere tumorbiologi, toleranse for behandling og effekt av eventuell komorbiditet. Det bør være mindre restriktive eksklusjonskriterier, slik at resultatene kan ekstrapoleres til den generelle eldre befolkning.

Generaliseringer som kan gjelde for den vanlige, eldre populasjon er vanskelig ut i fra de studiene som er gjort. Likevel tyder litteraturen på at spreke eldre med lite komorbiditet har like god effekt av behandlingen som yngre, og at det er lite toksisitet til tross for høy alder. Andre studier tyder på at effekten av kjemoterapi er tilstede også hos eldre, men at den blir lavere med økende alder. Problemer med studiene som er gjennomført for å finne effekt og toksisitet av adjuvant kjemoterapi hos eldre, er at de ofte er retrospektive. De kan da ikke fullstendig kontrollere for fordelingen av viktige variabler mellom behandlingsgruppene.

Tan og medarbeidere er i en artikkel (41) fra 2010 meget kritiske til kunnskapsgrunnlaget for å behandle eldre pasienter over 70 år med stadium III tykktarmskreft med adjuvant kjemoterapi. De mener at nåværende dokumentasjon er utilstrekkelig, særlig fordi de studiene som refereres til som gir holdepunkter for effekt også hos eldre, ikke er designet for denne aldersgruppen. De som er inkludert er også selekterte, og få over 70 år er med i studiene. Forfatterne skriver at utfordringen er hvilke pasienter som skal selekteres for behandling. De foreslår ikke at ingen over 70 år skal få adjuvant kjemoterapi, men at det nåværende grunnlaget for å ta beslutninger er mangelfullt. I sin artikkel fra 2007 mener imidlertid Muss og medarbeidere (16) at det vil være uetisk å randomisere eldre til *ikke* å motta kjemoterapi,

eller å ha aldersspesifikke studier med eldre deltagere der ingen av gruppene mottar den behandlingen som regnes som standard for yngre pasienter.

Pallis og medarbeidere (42) peker på at de fleste studiene som viser effekt av adjuvant kjemoterapi hos eldre er retrospektive studier, som sannsynligvis innehar ”seleksjons-bias”. Man trenger flere studier, særlig spesifikke prospektive studier for eldre kreftpasienter.

Eldre har meget ulik forventet gjenstående levetid. Variasjonen innenfor de ulike aldersgruppene er stor. Forventet gjenstående levetid for en 80 år gammel kvinne i øvre 25%-persentilen i sin aldersgruppe er 13 år. 80 % av tilbakefall av kolorektal kreft oppstår innen 3 år, og 91 % av pasienter med tilbakefall dør innen 5 år. (43) Dermed vil en sprek 80 år gammel kvinne sannsynligvis ha god nytte av adjuvant kjemoterapi for å forhindre tilbakefall. Ifølge Papamichael og medarbeidere (44) kan kronologisk alder være veldig forskjellig fra biologisk alder, og definisjonen på ”eldre” i ulike studier varierer fra  $\geq 65$  år til  $\geq 80$  år. I noen av studiene nevnt over finner man lavere total overlevelse for den eldre gruppen, fordi sannsynligheten for å dø av andre, ikke-kreft relaterte tilstander øker med økende alder. Høy alder vil nesten alltid være assosiert med lavere total overlevelse. (45) Dette er en grunn til at alder ikke er en prediktiv faktor for gevinsten av adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft, men den vil alltid være en prognostisk faktor for total overlevelse. (16)

Det at eldre i mange av studiene får redusert dose eller avbryter behandlingen tidligere enn planlagt, kan tyde på at de likevel har økt toksisitet av adjuvant kjemoterapi, men at det ikke vises i analysene. Det er vist at de oftere må få reduserte doser på grunn av nøythropeni. Dette kan gjøre at behandlingen blir mindre effektiv hos de eldre pasientene. Det kan kanskje også bety at kjemoterapibehandlingen har en negativ virkning på livskvalitet selv om det ikke er fanget opp i studiene.

Grunner til at eldre pasienter ikke tilbys adjuvant kjemoterapi er sammensatte. Jensen og medarbeidere (26) peker på klinisk bedømmelse, nedsatt fysisk og mental status, mangel på sosial støtte og komorbiditet som faktorer som spiller inn. Også det at de eldre selv kan være lite villige til å motta kjemoterapi, samt det at klinikere er bekymret for toksistet og manglende effekt hos eldre pasienter nevnes i denne sammenhengen. Det kan være en oppfatning om at toksisiteten øker med økende alder, og at kortere gjenstående forventet levetid utkonkurrerer den potensielle gevinsten. Andre grunner kan være at eldre har mindre sannsynlighet for å bli henvist til spesialist med tilstrekkelig kunnskap til å ta avgjørelsen, samt aldersspesifikk nedsatt organfunksjon. (44) Det er imidlertid økende evidens for at spreke eldre pasienter med tykk- og endetarmskreft har en relativ overlevelse som er sammenliknbar med yngre pasienter dersom de mottar samme behandling.

Som nevnt er den eldre populasjon svært heterogen. Mange spreke har lite komorbiditet, men det er også mange med redusert funksjonsnivå som har andre sykdommer, eller så lite gjenstående forventet levetid at adjuvant kjemoterapi ikke vil ha noen gevinst. Artikkelen av Balducci og medarbeidere (46) trekker frem mer kronisk sykdom, redusert stresstoleranse og forandringer i sosioøkonomisk status som utfordringer som ofte blir assosiert med aldring. Det pekes derimot på at disse endringene er meget individualiserte, og at de ikke kan forklares bare ut i fra den kronologiske alderen til pasienten. Derfor bør man alltid vurdere eldre pasienter individuelt, og ikke henge seg for mye opp i kronologisk alder. Man bør se på den eldres generelle helsetilstand, med eventuell komorbiditet, funksjon i dagliglivet, selvhjelpenhet og omgangskrets.



Det finnes verktøy for å beregne Eldres funksjonsstatus, og hvilken nytte de vil ha av å få behandling. Nettsiden "Adjuvant! Online" (47) er det slikt verktøy. Den er ment som hjelp for legen til å ta kliniske avgjørelser, og kan estimere en pasients risiko for kreftrelatert død eller residiv av kreftsykdom uten adjuvant kjemoterapi. Man kan også estimere reduksjonen av denne risikoen ved behandling med adjuvant kjemoterapi, og risiko for bivirkninger av behandlingen. Estimaten er basert på informasjon fra individuelle pasienter og deres tumorkarakteristika. Bred geriatrisk vurdering (engelsk: comprehensive geriatric assessment, CGA) er et annet verktøy som geriatere bruker for å vurdere de Eldres funksjonsstatus. Hovedpunktene i en slik vurdering er vurdering av funksjonsstatus, komorbiditet, kognitiv funksjon, ernæringsstatus, psykologisk status og medikasjonsvurdering. (48) Dette er verktøy som kan brukes i individuelle vurderinger av de eldre pasientene for å finne de som kan ha nytte av adjuvant kjemoterapi. Interessant for avgjørelsene må jo også være hva pasientene selv ønsker, og passe på at de får tilstrekkelig informasjon. Dette er avgjørelser som bør diskuteres og vurderes sammen med pasienten.

I Norge sier retningslinjene at ingen over 80 år skal behandles. I USA får opptil 40 % av pasienter over 80 år tilbud om adjuvant kjemoterapi etter operasjon for stadium III tykktarmskreft. I Storbritannia skal alle pasienter med tykk- eller endetarmskreft og lymfeknutemetastaser tilbys adjuvant kjemoterapi dersom de antas å tåle bivirkningene av behandlingen. (49) Altså er det betydelig forskjell mellom disse to landene og Norge, og det kan være grunn til å stille spørsmål ved vår kronologiske aldersgrense. På den annen side kan det at man har lite kunnskap om den eldre aldersgruppen når det gjelder effekt og toksisitet, ses på som et argument for å være tilbakeholdne med å behandle.

I kasuistikkene nevnt over, får "pasient 3" tilbud om kontroll for og eventuell reseksjon av nyoppståtte metastaser, men han er 80 år, og får derfor ikke tilbud om adjuvant kjemoterapi- som nettopp kan hindre at slike metastaser opptrer. I journalnotatet fremgår det at det er alderen til pasienten som er avgjørende for å ikke gi adjuvant kjemoterapi. Det er positivt at kirurgene vurderer leverreseksjon på bakgrunn av funksjonsnivå, og tar pasienten til kontroll uavhengig av kronologisk alder. I alle fire journalnotatene er det alder som er bakgrunnen for avslag på kjemoterapi-behandling. Ingen ble tatt inn til vurdering hos onkolog. Ut i fra journalnotatene er alle fire pasientene spreke og har lite komorbiditet, beregnet forventet gjenstående levetid vil da sannsynligvis være cirka 13 år for kvinnene og cirka 10 år for mennene. Dermed vil man kunne forvente at de vil leve lenge nok til å ha effekt av kjemoterapi-behandling som kan hindre tilbakefall av kreftsykdommen, og at de vil kunne vinne leveår på å få denne behandlingen.

Studier tyder på at eldre som behandles med adjuvant kjemoterapi ikke har lavere helse-relatert livskvalitet enn yngre. Funnene kan skyldes at de som selekteres til behandling i utgangspunktet har en høyere livskvalitet enn de som ikke tilbys behandling. Det er også mye som tyder på at legens holdning og råd som blir gitt, har mye å si for pasientens valg om å motta kjemoterapi eller ikke.

En svakhet med denne litteraturstudien er at det ikke er en systematisk oversiktsartikkel. Her nevnes det også bare noen få eksempler på at eldre over 80 år ikke tilbys behandling i Norge. Imidlertid er de nye retningslinjene klare på at eldre over 80 år ikke skal vurderes for adjuvant kjemoterapi. Når det gjelder de fra 75-80 år skal det ifølge retningslinjene gjøres en individuell vurdering. Det kunne være interessant å gjøre en studie/journalgjennomgang på hvor mange pasienter over 75 år som blir vurdert/mottar adjuvant kjemoterapi i Norge. Det er hittil ikke gjort noen slik undersøkelse.

Antall eldre i befolkningen vil øke fremover, og det vil si at også antall eldre som diagnostiseres med kreftsykdom vil øke. Det gjør økt forskning på denne aldersgruppen nødvendig, slik at man får et bedre grunnlag for å identifisere de pasientene som kan ha effekt av ulike behandlingstiltak. Det er faktisk en økning i rekrutteringen av eldre til kliniske forsøk, noe som vil hjelpe til med å få informasjon til utarbeidelse av fremtidige behandlingsstrategier. (6) Mens man venter på resultater fra nye studier, bør eldre pasienter etter min mening selekteres til behandling med adjuvant kjemoterapi på bakgrunn av biologisk alder og komorbiditet. De resultatene man har til nå er ikke representative for hele den eldre populasjon, men ved å bruke kliniske verktøy som Adjuvant! Online og bred geriatrisk vurdering, samt kunnskapen man har om forventet gjenstående levetid i de ulike aldersgrupper, kan man finne de selekterte eldre over 80 år som kan ha nytte av behandling og vinne gode leveår. Man må se en eventuell behandlingsgevinst i sammenheng med pasientens sannsynlighet for å dø av andre sykdommer, og ikke basere beslutningen på kronologisk alder alene. Til de som ikke tåler behandlingen/har mye komorbiditet/kommer til å dø av andre sykdommer innen de får gevinst av adjuvant kjemoterapi, vil det ikke være riktig å gi behandling. Et annet hovedpoeng er at pasienten bør kunne tas med på beslutningen om behandling skal gis eller ikke. De bør få vite at man idag har lite kunnskap om adjuvant kjemoterapi i den eldre aldersgruppen, men at studier har vist en tydelig effekt hos yngre, og få si sin mening om de selv er villig til å betale prisen i form av bivirkninger.

## 7.0 Konklusjon

Studier viser at selekterte eldre har samme nytte av adjuvant kjemoterapi ved stadium III tykktarmskreft som yngre, og lite toksisitet, men kunnskapsgrunnlaget er begrenset. Norske retningslinjer sier at eldre over 80 år ikke skal vurderes for denne behandlingen. Man har lite kunnskap om effekt og toksisitet av kjemoterapi hos eldre pasienter, særlig fordi eldre ekskluderes fra eller er underrepresentert i kliniske studier. Antall eldre i befolkningen øker, og man vil komme til å se en økning av antall krefttilfeller i denne aldersgruppen. Heterogeniteten blant de eldre er stor, og mange har gjenstående levetid på vesentlig flere år enn 5-års overlevelsen som ofte brukes som effektmål i kreftstudier. Avgjørelsen om hvorvidt man skal behandle en eldre pasient med adjuvant kjemoterapi, bør ikke baseres på kronologisk alder, men på en helhetlig vurdering av pasientens funksjonsnivå og komorbiditet. En eventuell behandlingsgevinst må ses i sammenheng med pasientens forventede gjenstående levetid og sannsynligheten for død av ikke-kreftrelaterte årsaker. Det er nødvendig med mer forskning på dette temaet, og da med studier som inkluderer også de eldste pasientene.

## 8.0 Litteraturhenvisninger

1. <http://www.kreftregisteret.no/no/Registrene/Kreftstatistikk/>
2. Rosati G, Bilancia D. Role of chemotherapy and novel biological agents in the treatment of elderly patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 28;14(12):1812-22.
3. Mano MS, Duhoux F. Colon cancer: update on adjuvant therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 May;7(3):178-83.
4. Bray F, Wibe A, Dørum LMR et al. Tykktarms- og endetarmskreft i Norge - epidemiologi *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2682-7.
5. <http://legehandboka.no/mage-tarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/kolorektal-kreft-2305.html>
6. Holt PR, Kozuch P, Mewar S.: Colon cancer and the elderly: from screening to treatment in management of GI disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(6):889-907.
7. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, Colonna M, Grande E, Grosclaude P, Vercelli M; EURO CARE Working Group. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*. 2009 Apr;45(6):1006-16. Epub 2008 Dec 31.
8. M Bretthauer, G Hoff: Forebygging og tidlig diagnostikk av kolorektal kreft. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127:2688-91
9. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual* 7. utg. New-York: Springer-Verlag, 2006: 107-17.
10. Dahl O. Adjuvant kjemoterapi ved tykktarmskreft *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127. 3094-6.
11. [http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00287/Nasjonalt\\_handlings\\_287789a.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00287/Nasjonalt_handlings_287789a.pdf)
12. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797 - 806.
13. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
14. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2061-7.

15. Rosati G. Elderly patients with advanced colorectal cancer: which therapy is the safest? *Expert Opin Drug Saf.* 2005 Nov;4(6):1041-9.
16. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision. *J Clin Oncol.* 2007 May 10;25(14):1870-5.
17. [http://www.eso.net/esonet/eventDetail.aspx?id=1929&id\\_stato=1&id\\_sito=1](http://www.eso.net/esonet/eventDetail.aspx?id=1929&id_stato=1&id_sito=1)
18. Kristjansson SR, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly patients after elective surgery for colorectal cancer: A prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2009), doi:10.1016/j.critrevonc.2009.11.002
19. Wieand HS, Leieh JE, Rubin J. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990 Sep 19;264(11):1444-50
20. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, Minsky BD. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA.* 2005 Dec 7;294(21):2703-11.
21. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11;345(15):1091-7.
22. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005; 44: 904 - 12.
23. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001; 85: 1437 – 43.
24. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
25. [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gicancer/11304&selectedTitle=4%7E150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gicancer/11304&selectedTitle=4%7E150&source=search_result)
26. Jensen SA, Vilmar A, Sørensen JB. Adjuvant chemotherapy in elderly patients (>or=75 yr) completely resected for colon cancer stage III compared to younger patients: toxicity and prognosis. *Med Oncol* 2006; 23: 521 - 31.
27. Zuckerman IH, Rapp T, Onukwugha E, Davidoff A, Choti MA, Gardner J, Seal B, Mullins CD. Effect of age on survival benefit of adjuvant chemotherapy in elderly patients with Stage III colon cancer. *J Am Geriatr Soc.* 2009 Aug;57(8):1403-10.
28. Louise C. Walter, MD; Kenneth E. Covinsky, MD,MPH : Cancer Screening in Elderly Patients A Framework for Individualized Decision Making. *JAMA.* 2001;285:2750-2756.

29. Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM. Managing older patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 10;25(14):1891-7.
30. Kristjansson SR, Wyller TB: Avslutning av forebyggende legemiddelbruk hos eldre. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130:1726-8.
31. [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gicancer/28511&selectedTitle=1%7E150&source=search\\_result](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=gicancer/28511&selectedTitle=1%7E150&source=search_result)
32. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4085-91.
33. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Jun 6;93(11):850-7.
34. Keating NL, Landrum MB, Klabunde CN, Fletcher RH, Rogers SO, Doucette WR, Tisnado D, Clauser S, Kahn KL.: Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: do physicians agree about the importance of patient age and comorbidity? *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2532-7.
35. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, Choudat L, Sobhani I, Mentré F, Soulé JC. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Sep;71(3):249-57. Epub 2009 Jan 7.
36. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, Chrischilles EA, Schrag D, Ayanian JZ, Kiefe CI, Ganz PA, Bhoopalam N, Potosky AL, Harrington DP, Fletcher RH. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2010 Mar 17;303(11):1037-45.
37. Bouvier AM, Jooste V, Bonnetain F, Cottet V, Bizollon MH, Bernard MP, Faivre J.: Adjuvant treatments do not alter the quality of life in elderly patients with colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):879-86.
38. Newcomb PA, Carbone PP.: Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Oct 6;85(19):1580-4.
39. Luo R, Giordano SH, Zhang DD, Freeman J, Goodwin JS. The role of the surgeon in whether patients with lymph node-positive colon cancer see a medical oncologist. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):975-82.
40. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3112-24.
41. Tan KY, Konishi F, Suzuki K. The evidence for adjuvant treatment of elderly patients (age > or = 70) with stage III colon cancer is inconclusive. *Surg Today*. 2010 Apr;40(4):385-7. Epub 2010 Mar 26.

42. Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, Peeters M, Folprecht G, Lacombe D, Van Cutsem E. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev.* 2010 Feb;36(1):83-90. Epub 2009 Nov 26.
43. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG et al: Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8664-70. Epub 2005 Oct 31.
44. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, Glimelius B, Sastre J, Mitry E, Van Cutsem E, Gosney M, Köhne CH, Aapro M; SIOG. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):5-16. Epub 2008 Oct 15.
45. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8671-8.
46. Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer.* 2005 Aug;5(8):655-62.
47. <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>
48. Ades S.: Adjuvant chemotherapy for colon cancer in the elderly: moving from evidence to practice. *Oncology (Williston Park).* 2009 Feb;23(2):162-7.
49. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/evidence/intervention/0401/0/sr-0401-i1.html>