

1 Richtlijn Colorectaal Carcinoom 2014

2 De rest van de richtlijn kunt u vinden op www.oncoline.nl/colorectaalcarcinoom

4 Hoofdstuk 8: De oudere patiënt

6 8.1 Behandeling van oudere patiënten met colorectaal carcinoom

7 Op dit moment is meer dan 50% van de patiënten met colorectaal carcinoom bij diagnose 70 jaar of
8 ouder. Met de vergrijzing van de bevolking neemt de gemiddelde leeftijd bij diagnose toe evenals het
9 aantal patiënten met comorbiditeit [van Leersum 2013]. Bij een aanzienlijk deel van de patiënten zal
10 voor een optimale behandeling aanpassing van de behandeling door verminderde fysiologische
11 reserves, complicerende comorbiditeit en polyfarmacie noodzakelijk zijn.

12
13 Gegevens uit de kankerregistratie laten zien dat de overleving na colorectaal carcinoom in de afgelopen
14 decennia duidelijk verbeterd is. Met het stijgen van de leeftijd neemt de overlevingswinst in het cohort
15 echter af. Voor patiënten van 75 jaar of ouder is de overleving in de laatste 15 jaar niet verbeterd
16 ondanks toegenomen inzet van adjuvante behandelingen [van den Broek 2011; van den Broek 2013].
17 Verschillende factoren kunnen een rol spelen bij het achterblijven van de overlevingswinst voor
18 ouderen. Enerzijds kan er oversterfte zijn door colorectaal carcinoom wanneer vitale oudere patiënten
19 geen optimale (maximale) behandeling ontvangen. Anderzijds kan er oversterfte zijn door
20 concurrerende doodsoorzaken wanneer de oncologische behandeling onvoldoende aangepast wordt,
21 bijvoorbeeld in geval van relevante comorbiditeit. Tenslotte kunnen andere grote
22 gezondheidsproblemen zo zeer op de voorgrond staan dat er geen profijt is van een optimaal
23 ingestelde behandeling van de colorectale maligniteit. Bovenstaande onderstreept het belang van
24 gezamenlijke besluitvorming bij de oudere patiënt, zoals weergegeven in de module [communicatie en](#)
25 [besluitvorming](#).

26
27 Bij oudere patiënten wordt een zeer hoge 1-jaars mortaliteit gezien na curatieve resectie voor
28 colorectaal carcinoom. Van alle patiënten van 75 jaar en ouder overlijdt 21% en respectievelijk 16% in
29 het 1e jaar na operatie voor coloncarcinoom of rectumcarcinoom [Gooiker 2012]. Een hogere ASA
30 score en meer comorbiditeit zijn geassocieerd met een hogere sterfte evenals het optreden van
31 complicaties. Bij coloncarcinoom is het ondergaan van een spoedoperatie eveneens een belangrijke
32 risicofactor.

33 Om postoperatieve mortaliteit terug te dringen wordt algemeen ingezet op verdere verbetering van het
34 peroperatieve proces en begeleiding. Meerdere studies hebben aangetoond dat een geriatrische
35 evaluatie bij oudere oncologische patiënten nieuwe gezondheidsproblemen aan het licht brengt. Naar
36 aanleiding van deze evaluatie worden bij meer dan 70% van de patiënten niet-oncologische interventies
37 ingezet ter optimalisatie van de uitgangspositie van de patiënt voorafgaand aan een oncologische
38 behandeling. Het effect van deze interventies op peroperatieve complicaties en langetermijn-uitkomsten
39 is echter niet bekend [Hamaker 2014]. Daarnaast kan een geriatrische evaluatie ondersteunend zijn in
40 het onderscheiden van een groep die beter af is met een aangepaste behandeling of uitsluitend een
41 palliatieve behandeling. Een geriatrische evaluatie is bijvoorbeeld bruikbaar voor het inschatten van de
42 resterende levensverwachting en het identificeren van patiënten met een hoog risico op peroperatieve
43 complicaties [Kristjansson 2010a; Kristjansson 2010b; Hamaker 2012; Audisio 2003].

44
45 Alle componenten van de behandeling van colorectaalcarcinoom zijn gebaseerd op de uitkomsten van
46 grote gerandomiseerde studies. In deze "landmark studies" was slechts een kleine minderheid van de
47 patiënten ouder dan 70 jaar. Voor de deelnemende, sterk geselecteerde, overwegend uiterst vitale
48 ouderen zonder relevante comorbiditeit bleken behandelingen over het algemeen net zo effectief als

49 voor jongere patiënten. Voor vitale patiënten kunnen de algemene behandeladviezen dus gelden.
50 Anderzijds geldt dat voor kwetsbare ouderen over het algemeen geen winst valt te verwachten van
51 complexe oncologische behandelingen. Het grootste deel van de ouderen is echter noch kwetsbaar
52 noch zeer vitaal zodat potentiële baten en lasten van behandeling zorgvuldig gewogen moeten worden.
53 Voor veel oncologische behandelingen ligt de winst geheel of ten dele in de toekomst. Voor deze
54 behandelingen moet voor een individuele patiënt niet alleen bepaald worden hoe groot het risico is op
55 acute complicaties en bijwerkingen, maar ook moet op basis van de comorbiditeit en het functioneren
56 van de patiënt ingeschat worden of er een zodanig toegenomen risico is op concurrerende
57 doodsoorzaken dat de patiënt waarschijnlijk niet lang genoeg zal leven om van de behandeling te
58 kunnen profiteren. Bespreking van alle voors en tegens van de voorgestelde behandeling in een
59 multidisciplinair overleg is daarom juist voor de oudere patiënt absoluut noodzakelijk. Ook geldt voor
60 alle onderdelen van de oncologische behandeling dat, vooral met minder vitale patiënten, de potentiële
61 opbrengst en toegenomen risico's op complicaties zorgvuldig met de patiënt en naasten
62 gecommuniceerd moeten worden evenals de interacties met nevenziekten en het functioneren.

63 64 **Aanbevelingen**

65 Iedere oudere patiënt dient besproken te worden in een multidisciplinair overleg. Bij het opstellen van
66 een behandelplan moet niet alleen aandacht zijn voor het risico van de behandeling en
67 tumorkenmerken maar ook voor patiënt-kenmerken zoals comorbiditeit, functionele status,
68 psychosociaal en cognitief functioneren en voedingsstatus.

69
70 Het voorgestelde behandelplan dient op een zorgvuldige, begrijpelijke wijze met patiënt en naasten te
71 worden gecommuniceerd. Een tweede gesprek na enkele dagen kan hierbij nuttig zijn.

72
73 In de afweging tussen effectiviteit en toxiciteit dient ook rekening te worden gehouden met patiënten
74 preferenties, behoud van zelfredzaamheid en kwaliteit van leven. Daarbij dient effectiviteit beschouwd
75 te worden in het licht van de geschatte resterende levensverwachting en concurrerende
76 doodsoorzaken. Het achterwege laten van chirurgie kan hierbij een optie zijn.

77 78 **Referenties**

- 79 1. Audisio RA, Gennari R, Sunouchi K, Nair HR, Sestini A, Pope D et al. Preoperative assessment of cancer in elderly patients:
80 a pilot study. *Support Cancer Ther* 2003; 1(1):55-60.
- 81 2. Gooiker GA, Dekker JW, Bastiaannet E, et al. Risk factors for excess mortality in the first year after curative surgery for
82 colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug;19(8):2428-34. doi: 10.1245/s10434-012-2294-6. Epub 2012 Mar 7.
- 83 3. Hamaker ME, Schiphorst AH, Ten Bokkel Huinink D, Schaar C, van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on
84 treatment decisions for older cancer patients - a systematic review. *Acta Oncol*. 2014 Mar;53(3):289-96.
- 85 4. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The value of geriatric assessments in predicting
86 treatment tolerance and all-cause mortality in older cancer patients. *The Oncologist* 2012;17:1439-49.
- 87 5. Kristjansson SR, Jordhoy MS, Nesbakken A, et al. Which elements of a comprehensive geriatric assessment (CGA) predict
88 post-operative complications and early mortality after colorectal cancer surgery? *J Geriatr Oncol* 2010; 1(2)57-65.
- 89 6. Kristjansson SR, Nesbakken A, Jordhøy MS, et al. Comprehensive geriatric assessment can predict complications in elderly
90 patients after elective surgery for colorectal cancer: a prospective observational cohort study. *Crit Rev Oncol Hematol*.
91 2010b Dec;76(3):208-17. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.11.002. Epub 2009 Dec 14.
- 92 7. van Leersum NJ, Janssen-Heijnen ML, Wouters MW, et al. Increasing prevalence of comorbidity in patients with colorectal
93 cancer in the South of the Netherlands 1995-2010. *Int J Cancer*. 2013 May 1;132(9):2157-63. doi: 10.1002/ijc.27871. Epub
94 2012 Nov 5.
- 95 8. van den Broek CB, Dekker JW, Bastiaannet E, et al. The survival gap between middle-aged and elderly colon cancer
96 patients. Time trends in treatment and survival. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Oct;37(10):904-12. doi: 10.1016/j.ejso.2011.06.013.
97 Epub 2011 Jul 23.
- 98 9. van den Broek CB, Bastiaannet E, Dekker JW, et al. Time trends in chemotherapy (administration and costs) and relative
99 survival in stage III colon cancer patients - a large population-based study from 1990 to 2008. *Acta Oncol*. 2013
100 Jun;52(5):941-9. doi: 10.3109/0284186X.2012.739730. Epub 2012 Nov 12.

8.2 Is er een groep oudere patiënten te onderscheiden met niet-gemetastaseerd coloncarcinoom, die geen baat heeft bij adjuvante chemotherapie na chirurgie?

Er is naar studies gezocht die subgroepen patiënten ouder dan 65 jaar onderscheidde, en evalueerden of die subgroepen ouderen baat hadden bij adjuvante chemotherapie na chirurgie. Een subgroep ouderen zou bijvoorbeeld onderscheiden kunnen worden op basis van leeftijd (65-69 jaar, 70-74 jaar etc.), functionele status (zoals een score op de Karnofsky schaal of ADL), comorbiditeit (aantal of ernst comorbide aandoeningen, score op comorbiditeitsindex), socio-economische status (bijvoorbeeld woonachtig in een verpleegtehuis), cognitie (score op minimal mental state), psychologische aandoening (e.g. depressie), geriatrische syndromen (dementie, delier) of anderszins. Studies die oudere met jongere patiënten (bijvoorbeeld <70 jaar vs. >70 jaar) vergeleken werden niet geselecteerd, omdat dergelijke studies geen antwoord geven op de vraag of er een groep oudere patiënten is te onderscheiden die geen baat heeft bij adjuvante chemotherapie.

Er werden tien studies geselecteerd, waaronder één meta-analyse op basis van individuele-patiëntengegevens [Sakamoto 2004] en negen observationele studies [Abraham 2013; Gross 2007; Hu 2011; Jessup 2005; Kahn 2010; Morris 2007; van Steenberg 2012; Wildes 2010; Zuckerman 2009]. De meta-analyse op basis van individuele-patiëntengegevens voegde drie Japanse randomised controlled trials samen van patiënten met colorectaal carcinoom Dukes-stadium A, B of C. Patiënten waren gerandomiseerd tussen chirurgie met chemotherapie of alleen chirurgie [Sakamoto 2004]. Alleen de gegevens van subgroep analyses (65-69 en 70-75 jaar) van de gerandomiseerde trials werden gebruikt voor deze module, waardoor het bewijs van observationele kwaliteit betreft [Sakamoto 2004]. De negen observationele studies gebruikten gegevens van kankerregistraties of ziekenhuisregistraties en analyseerden gegevens van meer dan 45.000 patiënten in de leeftijd van 65 jaar en ouder, die chirurgie met chemotherapie of alleen chirurgie ontvangen hadden [Abraham 2013; Gross 2007; Hu 2011; Jessup 2005; Kahn 2010; Morris 2007; van Steenberg 2012; Wildes 2010; Zuckerman 2009]. Zeven observationele studies hadden patiënten geïncludeerd met stadium III coloncarcinoom [Abraham 2013; Gross 2007; Hu 2011; Jessup 2005; Kahn 2010; van Steenberg 2012; Zuckerman 2009]; één observationele studie had patiënten geïncludeerd met colorectaal carcinoom stadium III [Wildes 2010]; en één observationele studie had patiënten geïncludeerd met colorectaal carcinoom stadium II [Morris 2007]. Eén van de observationele studies liet zien dat het aantal patiënten dat de chemotherapiebehandeling afmaakte met het stijgen van de leeftijd afnam: 74% van de patiënten in de leeftijd van 65-69 jaar vs. 65% van de patiënten in de leeftijd van 70-74 jaar, 59% van de patiënten in de leeftijd van 75-79 jaar, 49% van de patiënten in de leeftijd van 80-84 jaar en 46% van de patiënten in de leeftijd van 85 jaar en ouder [Hu 2011].

Kwaliteit van bewijs

De conclusies werden alleen op ongecorrigeerde gegevens gebaseerd. Omdat de uitkomsten afkomstig waren uit observationele studies, of uit subgroep analyses van gerandomiseerde trials, startte de kwaliteit van bewijs 'laag' voor alle uitkomstmaten. Geen van de uitkomstmaten werd naar beneden bijgeschaald.

Effectiviteit

Overleving in verschillende leeftijdsgroepen van ≥65 jaar (cruciale uitkomstmaat)

Zes studies analyseerden mortaliteitsgegevens voor leeftijdsgroepen van patiënten ≥65 jaar. Twee observationele studies rapporteerden gecorrigeerde gegevens waarbij patiënten vergeleken werden die chemotherapie hadden ontvangen vs. patiënten die geen chemotherapie hadden ontvangen [Abraham 2013; Zuckerman 2009]. Abraham corrigeerde voor het jaar van diagnose en Abraham en Zuckerman

149 corrigeerden voor patiëntgerelateerde- en tumorgerelateerde factoren. Chemotherapie werd in alle
 150 leeftijdsgroepen geassocieerd met een verminderde mortaliteit in beide studies (Tabel 1). In de
 151 leeftijdsgroep van ≥ 75 jaar was de vijfjaarsoverleving 55% voor patiënten die adjuvante chemotherapie
 152 hadden gekregen vs. 43% voor patiënten die dat niet hadden gekregen ($p < 0,0001$), in de leeftijdsgroep
 153 van 85-94 jarigen was deze 43% vs. 38% ($p = 0,002$) [Abraham 2013]. De resultaten van de
 154 ongecorrigeerde analyses waren minder eenduidig [Sakamoto 2004; Morris 2007; Jessup 2005; van
 155 Steenberg 2012]. In de meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens was in patiënten
 156 die adjuvante chemotherapie gekregen hadden de ongecorrigeerde HR voor mortaliteit in de
 157 leeftijdsgroep van 65-69 jarigen $\pm 0,9$ (95%BI: $\pm 0,6-1,2$) en in de leeftijdsgroep van 70-75 jarigen $\pm 1,1$
 158 (95%BI: $\pm 0,7-1,6$) [Sakamoto 2004]. In een observationele studie was in patiënten met coloncarcinoom
 159 stadium II, die adjuvante chemotherapie gekregen hadden de ongecorrigeerde HR voor mortaliteit 1,08
 160 (95%BI: 0,43–2,69) in de leeftijdsgroep van 65-69 jarigen en 0,71 (95%BI: 0,26-1,95) in de
 161 leeftijdsgroep van 70-75 jarigen [Morris 2007]. Een tweede observationele studie rapporteerde in de
 162 leeftijdsgroep van 70-79 jarigen een vijfjaarsoverleving van $\pm 70\%$ vs. 50% voor patiënten die adjuvante
 163 chemotherapie hadden gekregen en patiënten die dat niet hadden gekregen en in de leeftijdsgroep van
 164 ≥ 80 jaar een vijfjaarsoverleving van $\pm 70\%$ vs. 50% [Jessup 2005]. Een derde observationele studie
 165 rapporteerde een vijfjaarsoverleving van 57 vs. 33% ($p < 0,0001$) voor patiënten in de leeftijd van 75-79
 166 jaar, en van 41 vs. 28% (niet significant) voor patiënten in de leeftijd van 80-84 jaar [van Steenberg
 167 2012].

168
 169 **Tabel 1 Gecorrigeerde hazard ratio's voor mortaliteit in verschillende leeftijdsgroepen >65 jaar,**
 170 **chirurgie + chemotherapie vs. alleen chirurgie**

Leeftijds groep	HR (95%BI) Coloncarcinoom specifieke mortaliteit [Zuckerman 2009] §	HR (95%BI) Kankerspecifieke mortaliteit [Abraham 2013]
66-69 jaar	0.47 (0.33-0.65)	0,80 (95%BI in figuur, bevat geen 1)
70-74 jaar	0.32 (0.25-0.40)	
75-79 jaar	0.41 (0.34-0.50)	0,71 (95%BI in figuur, bevat geen 1)
80-84 jaar	0.41 (0.34-0.0)	
≥ 85 jaar	0.54 (0.41-0.71)	0.73 (95%BI in figuur, bevat geen 1)

171
 172 *BI: betrouwbaarheids interval; HR: hazard ratio*
 173 *§ Vergelijkbare resultaten werden verkregen wanneer de 'all-cause mortality' werd gebruikt in plaats van de coloncarcinoom*
 174 *specifieke mortaliteit, de mortaliteitsgegevens werden echter niet vermeld.*

175
 176 *Overleving in verschillende comorbiditeitsgroepen of in verschillende comorbiditeit/leeftijdsgroepen*
 177 *(cruciale uitkomstmaat)*

178 Twee studies analyseerden gecorrigeerde mortaliteitsgegevens voor verschillende
 179 comorbiditeitsgroepen of in verschillende comorbiditeit/leeftijdsgroepen [Gross 2007; Wildes 2010]. De
 180 eerste studie evalueerde chemotherapie in groepen van de meest voorkomende comorbiditeiten in de
 181 registratie (chronisch hartfalen, COPD en diabetes) en in groepen van patiënten met één of meer
 182 chronische aandoeningen [Gross 2007]. In alle groepen werd in patiënten ≥ 67 jaar adjuvante
 183 chemotherapie geassocieerd met een verminderde mortaliteit (Tabel 2). De tweede studie stratificeerde
 184 patiënten van 65 jaar en ouder volgens een combinatie van leeftijd en comorbiditeit [Wildes 2010].
 185 Chemotherapie werd in verband gebracht met een verminderde mortaliteit in alle groepen (Tabel 3).
 186
 187

188 **Tabel 2 Evaluatie van chirurgie + chemotherapie vs. alleen chirurgie in verschillende**
 189 **comorbiditeitsgroepen van patiënten ≥67 jaar [Gross 2007]**

Comorbiditeit	Gecorrigeerde HR (95%BI) mortaliteit	Vijfjaarsoverleving (95%BI)
Chronisch hart falen	±0.70 (±0.56-0.78)	43% (40-47%) vs. 30% (27-34%)
COPD	±0.69 (±0.56-0.85)	46.2% vs. 32.9% (BI niet vermeld)
Diabetes	±0.60 (±0.47-0.74)	47.4% vs. 34.1% (BI niet vermeld)
1 chronische aandoening	±0.65 (±0.55-0.78)	niet vermeld
≥2 chronische	±0.72 (±0.60-0.88)	niet vermeld

190 *BI: betrouwbaarheids interval; HR: hazard ratio*
 191 *±: data toegankelijk via figuren in artikel*

192
 193
 194 **Tabel 3 Evaluatie van chirurgie + chemotherapie vs. alleen chirurgie in verschillende**
 195 **comorbiditeit/leeftijdsgroepen van patiënten ≥65 jaar [Gross 2007]**

Subgroepen	Gecorrigeerde HR (95%BI) mortaliteit	Driejaarsoverleving (95%BI)
Alpha	0.44 (95%BI: 0.34-0.57)	70 vs. 42% (BI niet vermeld)
Beta	0.45 (95%BI: 0.28-0.72)	71 vs. 59% (BI niet vermeld)
Gamma	0.48 (95%BI: 0.28- 0.81)	62 vs. 35% (Bi niet vermeld)

196 *BI: betrouwbaarheids interval; HR: hazard ratio*
 197 *Subgroep Alpha: patiënten tussen 65-74 jaar zonder of met milde comorbiditeit, of patiënten tussen 75-84 jaar zonder*
 198 *comorbiditeit*
 199 *Subgroep Beta: patiënten tussen 65-74 jaar met milde of heftige comorbiditeit, of patiënten tussen 75-84 jaar met milde*
 200 *comorbiditeit*
 201 *Subgroep Gamma: patiënten tussen 75-84 met milde of heftige comorbiditeit, of patiënten ouder dan 85 jaar*
 202 *Comorbiditeit werd bepaald door middel van de Adult Co-morbidity Evaluation-27 (ACE-27)*

203
 204
 205 **Morbiditeit (kritieke uitkomstmaat)**

206 De ongecorrigeerde HR voor ziektevrije overleving van patiënten die waren behandeld met adjuvante
 207 chemotherapie versus degenen die dat niet hadden was ±1,1 (95%BI: ±0,8-1,0) in patiënten 65-69 jaar,
 208 en ±1,1 (95%BI: ±0,8-1,7) bij patiënten tussen 70-75 jaar [Sakamoto 2004].

209
 210 **Kwaliteit van leven (kritieke uitkomstmaat)**

211 Geen van de studies rapporteerde over kwaliteit van leven.

212
 213 **Veiligheid (kritieke uitkomstmaat)**

214 Twee studies rapporteerden over veiligheid [Gross 2007, Kahn 2010]. Kahn rapporteerde late
 215 bijwerkingen bij patiënten die waren behandeld met adjuvante chemotherapie vs. patiënten die geen
 216 adjuvante chemotherapie hadden ontvangen: een proportie van 0,45 vs. ± 0,16 (p <0,01) in de leeftijd
 217 van 65-74 jaar, en 0,28 vs. ± 0,14 (p <0,01) in de leeftijd ≥75 jaar oud. Gross (2007) evalueerde de 1-
 218 jaar ziekenhuisopnamen of ernstige bijwerkingen vaker voorkwamen na een operatie + chemotherapie
 219 vs. alleen operatie, in oudere patiënten met een chronische aandoening. De gecorrigeerde OR voor
 220 een ziekenhuisopname waren niet significant (chronisch hartfalen OR 1,06 (95%BI: 0,75-1,50); COPD
 221 OR niet gemeld, p=0,48; diabetes OR niet gemeld, p=0,85).

222
 223

224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267

Conclusie

Voor patiënten ≥ 65 jaar met een colorectaal carcinoom stadium III kunnen op basis van de beschikbare literatuur geen subgroepen geïdentificeerd worden welke al dan niet voordeel hebben van adjuvante chemotherapie.

Bewijs van lage kwaliteit

De algehele kwaliteit van bewijs is laag.

Overige overwegingen

Observationeel onderzoek beschrijft dat de overleving van oudere patiënten die adjuvante chemotherapie hebben gekregen beter is dan van patiënten van dezelfde leeftijd die geen chemotherapie hebben gekregen. Probleem hierbij is echter, dat er sprake is van een selectiebias, waardoor gezondere ouderen chemotherapie krijgen en minder gezonde ouderen niet. Het gevonden overlevingsvoordeel kan mogelijk aan de betere gezondheidsstatus van deze patiëntengroep worden toegeschreven. Derhalve kunnen op basis van deze data geen harde aanbevelingen worden gedaan.

Aanbevelingen

Het besluit over het toedienen van adjuvante therapie bij oudere patiënten dient geïndividualiseerd te zijn.

Referenties

1. Abraham A, Habermann EB, Rothenberger DA, et al. Adjuvant chemotherapy for stadium III colon cancer in the oldest old: results beyond clinical guidelines. *Cancer*. 2013;119(2):395-403.
2. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, et al. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer*. 2007;109(12):2410-9.
3. Hu CY, Delclos GL, Chan W, et al. Assessing the initiation and completion of adjuvant chemotherapy in a large nationwide and population-based cohort of elderly patiënten with stadium-III colon cancer. *Med Oncol*. 2011;28(4):1062-74.
4. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, et al. Adjuvant chemotherapy for stadium III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA*. 2005;294(21):2703-11.
5. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patiënten with stadium III colon cancer. *JAMA*. 2010;303(11):1037-45.
6. Morris M, Platell C, McCaul K, E, et al. Survival rates for stadium II colon cancer patiënten treated with or without chemotherapy in a population-based setting. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(8):887-95.
7. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):484-92.
8. van Steenbergen LN, Lemmens VE, Rutten HJ, et al. Increased adjuvant treatment and improved survival in elderly stadium III colon cancer patiënten in The Netherlands. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2805-11.
9. Wildes TM, Kallogjeri D, Powers B, et al. The Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patiënten with Stadium III Colorectal Cancer is Independent of Age and Comorbidity. *J Geriatr Oncol*. 2010;1(2):48-56.
10. Zuckerman IH, Rapp T, Onukwugha E, et al. Effect of age on survival benefit of adjuvant chemotherapy in elderly patiënten with Stadium III colon cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1403-10.

268 **8.3 Is er een groep ouderen met niet-gemetastaseerd primair rectumcarcinoom**
269 **die geen baat heeft bij radiotherapie na afloop van of voorafgaande aan**
270 **chirurgische behandeling?**
271

272 Er werd gezocht in Pubmed Medline, OVID Embase en de Cochrane Database of Systematic Reviews
273 (CDSR) naar Nederlandstalige en Engelstalige meta-analyses, systematic reviews en population
274 studies gepubliceerd in 2003 tot en met 2013. Dit literatuuronderzoek leverde twee bruikbare studies
275 op, een observationele studie [Lemmens 2005] en een 'personal view' [Rutten 2008]. De personal view
276 refereerde naar resultaten uit een randomized clinical trial (RCT). Het betrof de resultaten van 1.126
277 patiënten <75 jaar en 230 patiënten ≥75 jaar met resectabel rectumcarcinoom, die total mesorectal
278 excision (TME) gekregen hadden al dan niet vooraf gegaan door preoperatieve radiotherapie [Rutten
279 2008]. De observationele studie gebruikte gegevens uit een kankerregistratie en analyseerde 1.667
280 patiënten ≥65 jaar met een rectumcarcinoom AJCC stadium I-IV, die conventionele chirurgie gekregen
281 hadden al dan niet in combinatie met adjuvante radiotherapie [Lemmens 2005].
282

283 Kwaliteit van bewijs

284 De conclusies konden alleen worden gebaseerd op ongecorrigeerde gegevens, omdat geen van beide
285 studies patiëntkenmerken per behandelgroep hadden beschreven. Hierdoor bleef onduidelijk in
286 hoeverre eventuele patiëntverschillen bijgedragen hadden aan de verschillen in uitkomst tussen de
287 behandelgroepen. De personal view startte met een hoog kwaliteitsniveau, omdat de gegevens uit een
288 RCT afkomstig waren, de observationele studie startte met een laag kwaliteitsniveau. Vervolgens
289 werden de gegevens uit de RCT twee niveau's naar beneden bijgeschaald, vanwege ernstig risico op
290 bias en wegens imprecisie. De observationele studie werd één niveau naar beneden bijgeschaald,
291 wegens andere overwegingen.
292

293 Effectiviteit

294 Overleving in verschillende leeftijdsgroepen ≥65 jaar (belangrijke uitkomstmaat)

295 De RCT rapporteerde mortality HR en de observationele studie survival rates voor leeftijdsgroepen van
296 patiënten ≥65 jaar (Tabel 1) [Rutten 2008]. Voor patiënten met TME en RT bedroeg de kankerspecifieke
297 mortaliteit HR in de leeftijdsgroep van 65-74 jarigen 0,725 (95%BI: 0,492-1,068), in de leeftijdsgroep
298 van 75-84 jarigen 0,563 (95%BI: 0,323-0,982), en in de leeftijdsgroep ≥85 jaar 1,000 (95%BI: 0,063-
299 15,930) [Rutten 2008]. In de observationele studie met patiënten ≥65 jaar met rectumcarcinoom AJCC
300 stadium I-IV, behandeld met conventionele chirurgie + radiotherapie vs. alleen conventionele chirurgie,
301 was de vijfjaarsoverleving voor de leeftijdsgroep van 65-79 jarigen respectievelijk 49,9% vs. 51,3% en
302 in de leeftijdsgroep van ≥80 jarigen 24,3% vs. 35,4% (p-waarden niet vermeld) [Lemmens 2005].
303

304 **Tabel 1 Overlevingscijfers in verschillende leeftijdsgroepen ≥65 jaar, chirurgie met of zonder**
305 **radiotherapie**

Leeftijdsgroep	Tweejaars mortality (HR) in patiënten met rectum carcinoom, RT+TME vs. TME [Rutten 2008]	Vijfjaarsoverleving in patiënten met rectum carcinoom, RT+chirurgie vs. chirurgie [Lemmens 2005]
65-74 jaar	0.725 (95%BI 0.492-1.068)	
75-84 jaar	0.563 (95%BI 0.323-0.982)	
≥85 jaar	1.000 (95%BI 0.063-15.930)	
65-79 jaar		49.9% vs. 51.3%
≥ 80 jaar		24.3% vs. 35.4%

306
307 *Afkortingen: BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: hazard ratio; RT: radiotherapie*
308

309 *Morbiditeit (belangrijke uitkomstmaat)*
310 Geen van beide studies rapporteerde over morbiditeit.

311
312 *Kwaliteit van leven (cruciale uitkomstmaat)*
313 Geen van beide studies rapporteerde over kwaliteit van leven.

314
315 *Veiligheid (cruciale uitkomstmaat)*
316 Geen van beide studies rapporteerde over veiligheid.

317
318 **Conclusie**

319 De tweejaarsoverleving van patiënten ≥ 85 jaar met resectabel rectum carcinoom verbetert niet door het
320 toevoegen van preoperatieve radiotherapie aan TME.

321
322 Rutten 2008: bewijs van lage kwaliteit

323
324 De algehele kwaliteit van bewijs is zeer laag.

325
326 **Overige overwegingen**

327 In een populatie studie van Den Dulk (2008) blijkt er voor patiënten met een rectumcarcinoom boven de
328 75 jaar sinds 1990 geen betere (relatieve of absolute?) overleving te zijn ondanks de introductie van
329 TME chirurgie en preoperatieve radiotherapie in vergelijking met de voorgaande jaren. Bij patiënten
330 jonger dan 75 jaar wordt wel een duidelijke toename van de overleving gezien (van 60% in 1990-1995
331 tot 70% in 2000-2002). Er is toegenomen postoperatieve sterfte in de oudere groep (16% vs. 3,9% in
332 jongere patiënten) waardoor potentiële overlevingswinst door het voorkomen van ziekte recidieven
333 teniet lijkt te gaan. Anderzijds is de sterfte na het ontstaan van een recidief hoger in onbestraalde
334 patiënten >75 jaar.

335 Een recente publicatie van Maas (2013) beschrijft dat in een population-based cohort van patiënten ≥ 75
336 jaar met stadium II of III rectumcarcinoom de lokale controle beter was wanneer patiënten kortdurend
337 preoperatief bestraald werden (98% vs. 94%). Er bleken echter meer postoperatieve complicaties in de
338 bestraalde groep te zijn (58% vs. 42%), hetgeen ondermeer berustte op diepe infecties (16% vs. 10%).
339 Er werd geen verschil gezien in postoperatieve mortaliteit (8%). Patiënten met ernstige comorbiditeit
340 toonden meer postoperatieve complicaties en een hogere 30-dagen mortaliteit dan patiënten zonder
341 comorbiditeit (58% vs. 43% en 10% vs. 3% respectievelijk).

342
343 **Aanbevelingen**

344 Gezien het geringe verschil in lokale controle en de toegenomen complicatie- en mortaliteitskans bij
345 patiënten >75 jaar met een resectabel rectumcarcinoom, kan overwogen worden van preoperatieve
346 bestraling af te zien, met name als er sprake is van ernstige comorbiditeit.

347
348 **Referenties**

- 349 1. den Dulk M, Krijnen P, Marijnen CAM, et al. Improved overall survival for patients with rectal cancer since 1990: the effects
350 of TME surgery and pre-operative radiotherapy. Eur J Cancer 2008;44(12):1710-6.
- 351 2. Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen M, Verheij CDGW, et al. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of
352 elderly patients with colorectal cancer. Br J Surg 2005;92(5):615-623.
- 353 3. Maas HA, Lemmens VE, Nijhuis PH, et al. Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal
354 cancer patients aged 75 years and older. Eur J Surg Oncol. 2013;39(10):1087-93.
- 355 4. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, et al. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients.
356 Lancet Oncol 2008 May;9(5):494-501.