

Evidence-based maatwerk voor ouderen met kanker

Auteurs: Marije E. Hamaker, Frederiek van den Bos

Samenvatting

Kanker treft vooral oudere mensen. Evidence-based behandeling is de gouden standaard van de huidige medische zorg, ook bij ouderen met kanker. Bij het opstellen van richtlijnen wordt al het beschikbare wetenschappelijk bewijs verzameld, gewogen en samengevat. De daaruit voortvloeiende adviezen worden vervolgens vertaald naar kwaliteitscriteria waarmee de kwaliteit van zorg wordt gemeten. Tegenover de vaak rigide behandeladviezen zoals deze in richtlijnen en protocollen worden geformuleerd, staat de heterogeniteit van de oudere populatie. Dit vraagt om zorg op maat. Dit artikel bespreekt een aantal aandachtspunten rond dit spanningsveld tussen evidence-based behandelen en zorg op maat bij ouderen met kanker.

Evidence based tailoring of cancer care for older patients

Abstract

Cancer is a disease that disproportionately affects the elderly. Evidence-based treatment is the golden standard of current medical care, and this is also true for older cancer patients. In developing guidelines, all available evidence is collected, appraised and summarized. Subsequent recommendations are then translate to criteria used to judge the quality of care. The heterogeneity of the elderly population requires tailoring of care, which is the opposite of the often strictly formulated treatment recommendations in guidelines and protocols. This paper discusses several issues regarding evidence based treatment versus tailored care for older cancer patients.

Kernwoorden: besluitvorming, evidence based medicine, kanker, ouderen, zorg op maat

Keywords: Cancer, Decision making, Evidence based medicine

Inleiding

Kanker treft vooral oudere mensen. In Nederland wordt de diagnose kanker het vaakst gesteld tussen het 65^e en 70^e levensjaar [¹] en 30 % van de nieuwe patiënten is ouder dan 75 jaar: in 2016 werd bij ruim 30.000 vijfenzeventig-plussers een nieuwe maligniteit vastgesteld [²]. Meest voorkomend bij vrouwen in deze leeftijdsgroep zijn huidkanker (anders dan basaalcelcarcinoom), darmkanker en borstkanker; bij mannen zijn dat respectievelijk prostaatkanker, huidkanker, darmkanker en longkanker (tab. 1). Door de dubbele vergrijzing zal de komende decennia niet alleen het aandeel ouderen met kanker toenemen, maar ook de gemiddelde leeftijd waarop de ziekte wordt vastgesteld [¹].

Tabel 1 Meest voorkomende tumoren bij mannen en vrouwen ouder dan 75 jaar (Nederlandse incidentiecijfers van 2016) [²]

Mannen		Vrouwen	
Alle tumoren	<i>n</i> = 17.590	Alle tumoren	<i>n</i> = 14.202
Huid	3.508 (20 %)	Huid	2.964 (21 %)
Prostaat	3.017 (17 %)	Borst	2.501 (18 %)
Dikke darm en endeldarm	2.495 (14 %)	Dikke darm en endeldarm	2.191 (15 %)

Long	2.289 (13%)	Long	1.226 (9%)
Hematologisch	1.542 (9%)	Hematologisch	1.190 (8%)

Evidence-based behandeling is de gouden standaard van de huidige medische zorg. Bij het opstellen van richtlijnen wordt al het beschikbare wetenschappelijk bewijs verzameld, gewogen en samengevat. De daaruit voortvloeiende adviezen worden vervolgens vertaald naar kwaliteitscriteria waarmee de kwaliteit van zorg wordt gemeten. Ook bij ouderen met kanker is het streven om een behandeling te starten op basis van evidence-based richtlijnen. Hoewel inmiddels in vijf van de tumorspecifieke richtlijnen op Oncoline – waar alle Nederlandse richtlijnen voor kankerbehandeling zijn gebundeld – een apart hoofdstuk is opgenomen over de oudere patiënt [3], blijft het formuleren van specifieke behandeladviezen voor deze patiëntenpopulatie beperkt door onvoldoende beschikbaarheid van gericht wetenschappelijk onderzoek.

Tegenover de vaak rigide behandeladviezen zoals deze in richtlijnen en protocollen worden geformuleerd, staat de heterogeniteit van de oudere populatie. Dit vraagt om zorg op maat. In het verouderingsproces wordt een mens toenemend uniek, zeker wat betreft zijn gezondheidstoestand en functioneren. Het tempo waarin fysiologische reserves afnemen varieert van persoon tot persoon als gevolg van verschillen in genetische aanleg, levensstijl en comorbiditeiten. Passagère en chronische ziekten laten hun sporen na, evenals geriatrische aandoeningen zoals dementie, depressie, ondervoeding, verminderde zelfredzaamheid en mobiliteitsstoornissen. Daarnaast kunnen ouderen onderling verschillen in hun wensen, verwachtingen en prioriteiten.

Dit artikel bespreekt een aantal aandachtspunten rond dit spanningsveld tussen evidence-based behandelen en zorg op maat bij ouderen met kanker.

Evidence voor kankerbehandeling bij ouderen

In de oncologische literatuur is geen consensus over wanneer iemand valt binnen de categorie ‘ouderen’. Er lijkt daarin ook enige verschuiving op te zijn getreden in de loop der jaren: waar vroeger vaak 65 jaar werd aangehouden lijkt de grens nu meer op te schuiven naar de 75 jaar. Echter, men is het er over eens dat kalenderleeftijd geen correcte afspiegeling is van de mate van biologische veroudering. De term ‘ouderen’, zoals gebruikt in protocollen, richtlijnen en andere publicaties, waaronder dit manuscript, kent dan ook geen gestandaardiseerde afbakening.

Vanwege het gebrek aan evidence bij ouderen wordt veelal teruggegrepen op studies verricht bij jongere patiënten, bij voorkeur gerandomiseerde, gecontroleerde trials (RCT). De methodologie van een RCT optimaliseert de interne validiteit van een trial, door het wegvangen van allerlei factoren die een vertekening (bias) kunnen geven in de studieresultaten [4]. Een RCT toont zo vooral aan wat er met een behandeling bereikt kan worden onder bepaalde restricties en met zorgvuldige observatie. Dat is iets anders dan beschrijven wat er bereikt kan worden in de dagelijkse praktijk. Daarvoor is externe validiteit belangrijk. Dat is de mate waarin de resultaten van de studie een waarachtige afspiegeling zijn van wat in de doelpopulatie te verwachten is [4]. Er bestaat een spanningsveld tussen interne en externe validiteit: procedures en maatregelen die interne validiteit vergroten, zoals de patiëntselectie door middel van in- en exclusiecriteria, kunnen leiden tot beperkingen in de generaliseerbaarheid van een trial.

Een voorbeeld: de Nederlandse CAIRO studie onderzocht de effecten van verschillende soorten chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom [5]. Het resultaat van deze trial werd vervolgens vergeleken met de uitkomsten bij patiënten die dezelfde behandeling kregen maar niet aan de trial hadden deelgenomen. Daaruit bleek dat degenen die voldeden aan de inclusiecriteria van de trial, maar niet hadden deelgenomen, vergelijkbare resultaten bereikten met de chemotherapie als de trialpatiënten. Voor degenen die niet voldeden aan de inclusiecriteria, was de uitkomst echter significant slechter met een hazardratio voor overlijden van 1,70 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,33–2,17, $p < 0,01$) en een 45 % korte overleving [5].

Dit voorbeeld laat zien dat de externe validiteit van de genoemde klinische trial matig is. In de (totale) doelpopulatie, bestaande uit patiënten die wel én niet aan de trialcriteria voldeden, waren de uitkomsten veel minder positief dan in de onderzoekspopulatie. De te verwachten winst wordt vaak (en terecht) aangehaald in discussies over behandelkeuzes; echter,

bovenstaande nuancering wordt daarin lang niet altijd meegenomen, waardoor een onrealistische verwachting over winst de doorslag kan geven om voor een bepaalde behandeling te kiezen. Voor de klinische praktijk betekent dat dat het heel belangrijk is om bij kankerbehandelaren door te vragen in hoeverre de winst- of prognosedata die zij gebruiken als argument voor een behandelbeslissing, ook daadwerkelijk van toepassing zijn bij een specifieke patiënt.

De studiepopulatie van een klinische trial is in sterke mate bepalend voor de toepasbaarheid van de studieresultaten in de dagelijkse praktijk. Anders gezegd, een trial heeft uitsluitend externe validiteit als de inclusiecriteria redelijk overeenkomen met de normale klinische populatie [5]. Voor de behandeling van ouderen met kanker is participatie in klinische studies dus van wezenlijk belang. In een review van 41 studies van de National Institutes of Health in de Verenigde Staten bleek dat gemiddeld 73 % van alle patiënten met de targetaandoening van de trial niet voldeden aan de inclusiecriteria waardoor zij werden uitgesloten van deelname [6]. Voor oudere patiënten geldt dat zij veelal geëxcludeerd worden op basis van leeftijd of comorbiditeiten [7 , 8]. In een review van 109 klinische trials in vijf belangrijke medische tijdschriften, excludeerde 20 % van de trials patiënten op basis van leeftijd; bijna de helft van de resterende trials hanteerde daarnaast exclusiecriteria die ouderen disproportioneel uitsloten van deelname [8]. Echter, ook studies met op het eerste gezicht reële in- en exclusiecriteria eindigen vaak met een sterk geselecteerde studiepopulatie [7 , 8]. Het resultaat is dat in klinische trials gericht op aandoeningen die niet specifiek gerelateerd zijn aan leeftijd (zoals kanker), slechts 9 % van de deelnemers ouder is dan 65 jaar, en 1 % ouder dan 75 jaar [9].

Een belangrijke reden voor het uitsluiten van ouderen voor een klinische studie is dat een verminderde belastbaarheid of comorbiditeit als concurrerende doodsoorzaak de gevonden effectiviteit en verdraagbaarheid van een behandeling negatief kunnen beïnvloeden, waardoor resultaten minder conclusief zijn of behandel-effecten minder groot dan in een fitte, jonge populatie [10]. Hoewel enerzijds valide, onderstreept deze redenering tegelijkertijd het belang van participatie van ouderen voor het verkrijgen van voldoende externe validiteit.

Heterogeniteit en kwetsbaarheid in de oudere oncologische populatie

Heterogeniteit in groepen kankerpatiënten wordt veelal beschreven aan de hand van tumorkenmerken. In het algemeen, en in het bijzonder bij ouderen, wordt de gezondheidsstatus van kankerpatiënten evenzeer bepaald door aanwezigheid van comorbiditeiten, functionele beperkingen, voedingsstatus, cognitieve stoornissen en behoefte aan professionele zorg. Deze heterogeniteit vraagt om persoonlijke behandeladviezen, rekening houdend met patiëntenaspecten, tumorkarakteristieken en specifieke wensen van de patiënt. Richtlijnen en protocollen houden onvoldoende rekening met deze persoonlijke benadering.

Enkele voorbeelden:

Mw A, 81 jaar, woont op de PG-afdeling van een verpleeghuis wegens een gevorderde Alzheimerdementie. Zij is bekend met COPD, met frequente exacerbaties die zo veel mogelijk in het verpleeghuis zelf behandeld worden omdat patiënte erg van slag raakt van een ziekenhuisbezoek. De verzorging ontdekt bij het wassen een flinke knobbel in haar rechter borst. Na overleg met de chirurg besluit de specialist ouderengeneeskunde om, gezien haar beperkte resterende levensverwachting, de belasting van diagnostiek of behandeling in het ziekenhuis en de grote kans op een hormoongevoelige maligniteit (op deze leeftijd >80 %) blind te starten met behandeling met letrozole 2,5 mg.

Mw B, 81 jaar oud, is door artrose al langere tijd slecht mobiel. Sinds een griepisode enkele maanden tevoren, waarbij zij ook delirant was, is ze grotendeels zorgafhankelijk geworden. Zij heeft zelf een knobbeltje in haar borst ontdekt en wat ze al vreesde, blijkt waar: het is borstkanker. Gezien haar algehele conditie stelt de chirurg voor om endocriene monotherapie te geven; omdat patiënte erg twijfelt, wordt haar een gesprek met de geriater aangeboden om de mogelijkheden verder te bespreken. De evaluatie van de geriater bevestigt de matige conditie van patiënte, evenals een geschatte levensverwachting van enkele jaren, waardoor hormoonbehandeling vanuit technisch oogpunt de beste optie lijkt. Hoewel de mortaliteit en morbiditeit van borstkankerchirurgie en de bijbehorende narcose beperkt is, heeft de eerdere griepisode laten zien dat zij

weinig reserves heeft, waardoor deze behandeling voor haar toch ingrijpend zou kunnen zijn.

In de spreekkamer valt op dat zij vrijwel voortdurend over haar borst wrijft. Desgevraagd vertelt patiënte dat zij erg bang is, het voelt voor haar als een tijdbom waar ze mee leeft; sinds ze het knobbeltje ontdekt heeft slaapt ze nauwelijks. Ook haar familie bevestigt dat patiënte, van nature al een nerveus type, continu met de tumor bezig lijkt te zijn. Nadat alle mogelijkheden uitgebreid zijn besproken, is de uiteindelijke conclusie dat voor patiënte opereren toch de beste mogelijkheid is: de winst van het niet opereren weegt niet op tegen de nervositeit die ontstaat door het in situ laten van de tumor.

Mw C is 81 jaar oud, met een blanco voorgeschiedenis. Bij zelfonderzoek vindt zij een knobbeltje in haar borst, en na wat aansporen door haar echtgenoot, laat zij dit verder onderzoeken op de mammapoli. Er blijkt sprake te zijn van een goed te opereren, hormoongevoelig mammacarcinoom. De chirurg bespreekt de verschillende operatieve mogelijkheden met haar, inclusief reconstructie, maar patiënte wenst geen operatie. Deze wens wordt gehonoreerd en de chirurg start met endocriene monotherapie (letrozole). Routinematig wordt zij ook verwezen naar een oncologisch-geïnteresseerd geriater. Daar wordt al snel duidelijk dat een aantal onjuiste aannames ten grondslag liggen aan patiëntes wens: daar de gemiddelde levensverwachting van een vrouw in Nederland 82 jaar is, ging zij er van uit nog slechts een jaar te leven te hebben. Bovendien had patiënte begrepen dat de behandeling standaard uit twee operaties bestond (primaire chirurgie en daarna de reconstructie) en dacht zij voor elke operatie een week in het ziekenhuis te moeten blijven. Zij wilde in het laatste jaar van haar leven niet twee weken in het ziekenhuis doorbrengen. In het gesprek met de geriater worden haar verwachtingen bijgesteld: gezien haar conditie en voorgeschiedenis heeft zij een geschatte resterende levensverwachting van meer dan 10 jaar, en zij hoeft slechts één keer geopereerd te worden, waarbij meestal slechts één nacht in het ziekenhuis wordt doorgebracht. Bovendien werd besproken dat de endocriene monotherapie maar een beperkte tijd (gemiddeld tussen de 3 en 5 jaar [¹¹]) de tumor kan onderdrukken, waarbij zij dan op latere leeftijd waarschijnlijk alsnog een operatie zou moeten ondergaan. Na deze informatie kwam patiënte terug op haar eerdere besluit en enkele weken later onderging zij een ongecompliceerde mastectomie.

Deze drie casussen laten zien hoe belangrijk patiëntvoorkeuren zijn voor het kiezen van een optimale behandelstrategie. Zoals de derde casus laat zien is het echter ook van belang om een patiënt en zijn of haar familie/steunsysteem alle informatie aan te leveren die zij nodig hebben om tot een beslissing te komen, alsook goed door te vragen naar de beweegredenen van een patiënt of familie, om eventuele onderliggende angsten of (onjuiste) aannames aan het licht te brengen.

Ook de belastbaarheid van een oudere patiënt is een belangrijke factor in behandelbeslissingen. De gebruikelijke maat voor vitaliteit in de oncologie is de *performance status*. Dit is een één-dimensionale score die de functionele toestand van de patiënt weergeeft; richtlijnen en protocollen gebruiken deze maat vaak om aan te geven hoe vitaal een patiënt moet zijn om een bepaalde behandeling aan te kunnen. Bij ouderen lijkt deze echter onvoldoende sensitief om het onderscheid te maken tussen patiënten die een standaard behandeling kunnen ondergaan en patiënten bij wie een aanpassing van deze therapie noodzakelijk is. Daarom wordt in de oncologie steeds vaker het geriatrisch concept van *frailty*, in het Nederlands veelal vertaald als kwetsbaarheid, gebruikt om verschillen in vitaliteit te beschrijven. *Frailty* is een syndroom van verminderde weerstand tegen stressoren als gevolg van een cumulatieve achteruitgang van verschillende orgaansystemen. Het wordt wel gezien als de *final common pathway* van de veroudering [¹²]. Omdat zowel kanker als de kankerbehandeling als significante stressoren kunnen worden geduid, is gedacht dat dit concept ook binnen de oncologie waardevol zou kunnen zijn.

De klinische blik blijkt niet te volstaan voor het vaststellen van kwetsbaarheid/*frailty* [¹³]. Daarom wordt ook in de oncologie toenemend gebruikt gemaakt van een geriatrisch assessment, waarbij de somatische, functionele en psychosociale gezondheidstoestand van een patiënt zo volledig mogelijk in kaart wordt gebracht. Anders dan het *comprehensive geriatric assessment*, zoals reeds decennia gebruikt en gevalideerd in de geriatrie, wordt de term geriatrisch assessment binnen de

oncologie vooral gebruikt voor het in kaart brengen van verschillende geriatrie domeinen, veelal middels gevalideerde vragenlijsten. De vormgeving van het geriatrisch assessment binnen oncologische zorg en studies varieert; er is geen consensus over welke domeinen al dan niet onderzocht dienen te worden of met welke vragenlijst [14]. Vaak omvat het assessment in elk geval zelfredzaamheid, mobiliteit, cognitie, voedingsstatus, polyfarmacie, stemming en het sociaal steunsysteem [14].

Factoren als mobiliteit, voedingstoestand en zelfredzaamheid blijken in multiële studies onafhankelijke voorspellers te zijn van zowel overleving, het optreden van toxiciteit bij chemotherapie en peri-operatieve complicaties [14 , 15]. Eveneens blijkt het oncologisch beleid in 20–50 % van de oudere oncologische patiënten te worden aangepast na een geriatrische assessment [16]. Dit laat zien dat het geriatrisch assessment informatie aanlevert aan de kankerbehandelaren die van invloed is op hun behandelbeslissingen. Het is echter niet eenvoudig om de uitkomst van het geriatrisch assessment eenduidig te vertalen naar een behandeladvies. Ten eerste is kwetsbaarheid geen dichotoom fenomeen, maar multidimensioneel. Eerdere pogingen, vooral gebaseerd op expert opinion, zoals het Balducci stroomdiagram [17], om de uitkomst van het geriatrisch assessment te verhalen naar een concreet advies – in geval van Balducci ‘no-go’, ‘slow-go’, en ‘go-go’ – doen geen recht aan de heterogeniteit van de oudere patiëntenpopulatie noch aan de enorme heterogeniteit van tumorsoorten, stadia, klachten en behandelmodaliteiten met bijbehorende potentiële winst alsook risico's.

In 2016 verscheen de eerste publicatie van een gerandomiseerde studie naar de uitkomsten van een geriatrisch-assessment gestuurde behandelkeuze. In deze studie, verricht bij oudere patiënten met longkanker, werd gerandomiseerd tussen standaard oncologische behandeling, waarbij behandelkeus werd gebaseerd op leeftijd en performance status en een behandelkeus op basis van het geriatrisch assessment [18]. In de standaard zorg arm kreeg 35 % combinatiechemotherapie en 65 % monotherapie. In de geriatrisch assessment arm kreeg 46 % combinatiechemotherapie, 31 % monotherapie en 23 % uitsluitend best supportieve care; in deze arm was de toxiciteit beduidend lager en werd de behandeling minder vaak gestaakt wegens toxiciteit. Tussen beide armen was geen verschil in de overall overleving en tijd tot therapie falen (progressie, staken wegens toxiciteit of overlijden).

Hoewel dit het eerste gerandomiseerde onderzoek is waarin een rechtstreekse vergelijking wordt gemaakt tussen behandeling gestuurd door het geriatrisch assessment versus de gebruikelijke oncologische zorg, laat dit resultaat zien dat een geriatrisch assessment de mogelijkheid biedt om voor ouderen zorg op maat en geprotocolleerde oncologische zorg te combineren. Echter, een versimpeling van besluitvorming tot een “go” of “no-go” op basis van enkele vragenlijsten zal vermoedelijk nooit haalbaar zijn.

Onderzoek toont verder aan dat bij meer dan 70 % van de ouderen na een geriatrische evaluatie niet-oncologische interventies worden ingezet gericht op het optimaliseren van de uitgangspositieve van de patiënt [16]. Over het effect van niet-oncologische interventies voor de uitkomsten van de kankerbehandeling is weinig bekend, al loopt er nu wel in diverse landen nu onderzoek naar. Zo werd op het International Society of Geriatric Oncology congres in 2016 een abstract gepresenteerd over 60 kankerpatiënten van 70 jaar en ouder, waarbij werd gevonden dat door multidisciplinaire interventies voortvloeiend uit het geriatrisch assessment een betere kwaliteit van leven en minder functieverlies werd bereikt [19].

Samenvattend is het geriatrisch assessment een evidence-based werkwijze voor het vormgeven van maatwerk bij ouderen met kanker, maar is het vertalen van het geriatrisch assessment naar een concreet behandeladvies niet altijd gemakkelijk. In de praktijk wordt gezien dat de interesse in geriatrisch oncologische zorg toeneemt: in een enquête van 2013 onder oncologen, oncologisch chirurgen, radiotherapeuten en geriateren, bleek dat 30 % van kankerbehandelaars in Nederland interesse hadden in een nauwere samenwerking met de geriatrie of het invoeren van een standaard geriatrisch assessment bij oudere patiënten [20]. Als belangrijke obstakels werden genoemd een gebrek aan tijd en personeel, onvoldoende beschikbaarheid van geïnteresseerde geriateren en twijfel over de beste wijze om deze zorg vorm te geven.

Het multidisciplinair overleg/team

Eén mogelijkheid voor het vormgeven van geriatrisch oncologische zorg is binnen het multidisciplinair oncologisch team. Deze teams zijn ontstaan als reactie op de toenemende complexiteit van oncologische zorg, met steeds meer betrokken

specialismen en behandel mogelijkheden [²¹]. Hoewel er wereldwijd verschillen zijn in de vormgeving en werkwijze, is het multidisciplinair overleg (MDO), waarin het multidisciplinair team samen tot een behandeladvies komt, niet meer weg te denken uit de oncologie [²²]. Op dit moment is het MDO vooral een technische bespreking, waarbij aan de hand van tumoreigenschappen, beeldvormend onderzoek en de richtlijnen, een uitspraak wordt gedaan over de optimale tumorbehandeling [²³ , ²⁴ , ²⁵]. De wensen van de patiënt blijven echter grotendeels buiten beschouwing [²⁵].

Mw E. is 93 jaar oud als ze wordt opgenomen vanwege twee weken bestaande diarree en braken. Ze heeft een blanco voorgeschiedenis en was tot een maand te voren nog zeer vitaal. Na uitgebreide diagnostiek blijkt er sprake te zijn van een (sub)ileus bij peritoneaal en pleuraal gemetastaseerd ovariumcarcinoom. In het multidisciplinair overleg wordt, gezien haar fitheid, besloten tot behandeling middels drie kuren combinatiechemotherapie, gevolgd door debulking operatie, en daarna nogmaals combinatiechemotherapie. Dit advies wordt besproken met patiënte en familie, die instemmen met de behandeling. Bij routinematige consultatie van een geriater een dag later, wordt vastgesteld dat patiënte voldoende vitaal lijkt voor deze zware oncologische behandeling. In het consult is patiënte aanvankelijk optimistisch en strijdlustig. Pas bij doorvraag vertelt zij dat ze de hele nacht gehuild heeft: toen ze opgenomen werd, en het eerste vermoeden op een maligniteit werd uitgesproken, had zij besloten geen behandeling te zullen ondergaan, maar naar huis te willen om daar te sterven. Zo ging het ook bij haar man, die tien jaar tevoren was gestorven aan longkanker; een tijd die zij zich herinnert als de meest intieme en liefdevolle periode van hun huwelijk. De reden dat zij nu toch ingestemd heeft met de zware oncologische behandeling was omdat zij van de gynaecoloog had begrepen dat dit de enige optie was.

Er vindt opnieuw multidisciplinair overleg plaats, waarin ditmaal de wens van patiënte het uitgangspunt is in het formuleren van een behandeladvies. Ter verlichting van haar (sub)ileus, wordt besloten haar kortdurend te behandelen met carboplatin monotherapie – een lichte vorm van chemotherapie die over het algemeen weinig bijwerkingen kent en ook op hoge leeftijd goed wordt verdragen. Er is een uitstekende tumorrespons, de darmen komen weer goed op gang en patiënte sterkt zienderogen aan. Dit leidt nog even tot twijfel of het niet beter is om door te gaan met de behandeling, maar patiënte houdt vast aan haar wens: naar huis, geen verdere medische rompslomp, ook niet bij tumorprogressie of nieuwe complicaties. Zij sterft vier maanden later.

Deze casus illustreert enerzijds hoe belangrijk het is de patiënt ruimte te geven om zijn eigen gedachten en wensen te uiten en anderzijds dat een multidisciplinair overleg zonder inbreng van patiëntaspecten maar beperkte waarde heeft. Dit overleg wordt nu veelal gebruikt als een bespreking waarin de medische aspecten en technische mogelijkheden op de voorgrond staan. Als gevolg hiervan wordt de individualisering van de behandeling overgelaten aan individuele artsen. De afweging of een patiënt voldoende reserves heeft om een behandeling al dan niet aan te kunnen, of de mogelijkheid van eventuele (minder agressieve) alternatieve behandelingen gebeurt veelal in het één op één contact tussen behandelaar en patiënt in plaats van multidisciplinair. Voor het verbeteren van de oncologische zorg voor ouderen in de dagelijkse praktijk is het van belang dat patiëntkenmerken, waaronder de mate van kwetsbaarheid en belastbaarheid en de wensen van de patiënt, een even belangrijk onderdeel van het MDO is als de tumorkarakteristieken. Zo kan de meerwaarde van multidisciplinariteit optimaal worden benut in de besluitvorming voor de oudere oncologische patiënt.

Een volgende verbeterstap is het toevoegen van een geriater aan het multidisciplinair team en/of overleg. Zoals uit bovenbeschreven enquête bleek, is dat in Nederland nu nog niet gebruikelijk [²⁰]. Overigens is dit ook in het buitenland zo. De Britse National Institutes for Health and Clinical Excellence (NICE) geeft uitgebreide omschrijvingen van de samenstelling en werkwijze van multidisciplinaire teams bij diverse tumorsoorten, en noemt de mogelijke betrokkenheid van een mediaan aantal van 19 (para)medische professionals (spreiding 9–30); een specialist met specifieke geriatrische kennis wordt echter nooit genoemd [¹⁶].

Patiëntgerichte uitkomstmaten

Eenvoudige klinische uitkomstmaten hebben over het algemeen de grootste externe validiteit, maar alleen als zij een goede afspiegeling vormen van de prioriteiten van de patiënt [⁷]. Zowel Food

and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten, en de European Medicines Agency (EMA) benadrukken het belang van het meewegen van patiëntenperspectief in de evaluatie van oncologische behandelingen [26].

Diverse studies laten zien dat patiënten en behandelaren andere prioriteiten stellen ten aanzien van behandeluitkomsten. Zo bleek dat behandelaren zich vooral richtten op de fysieke effecten van een behandeling, terwijl patiënten prioriteit gaven aan hun geestelijke gezondheid, emotioneel welbevinden, algehele gezondheidstoestand en vitaliteit [7]. In een Britse studie gaven patiënten prioriteit aan onderzoek naar de impact van kanker op het leven, leven met kanker en daaraan gerelateerde ondersteuning, terwijl onderzoek naar nieuwe behandelmogelijkheden en toxiciteit veel minder hoog werd ingeschaald [27]. Bij ouderen is vastgesteld dat zij in de basis even bereid zijn om levensverlengende chemotherapie te krijgen als jongeren [28], maar terughoudender zijn ten aanzien van toxiciteit [29], zeker als deze van invloed zou kunnen zijn op hun kwaliteit van leven, zelfredzaamheid, cognitief functioneren en sociale situatie.

Dhr D. is 83 jaar oud als bij hem bij toeval een naar de lever gemetastaseerd coloncarcinoom wordt vastgesteld. Hij is een actieve, vitale man die zijn dagen vult met vrijwilligerswerk voor de kerk, vrienden en hobby's; van de tumor heeft hij zelf niets gemerkt. Er wordt gezien zijn vitaliteit gekozen voor een in opzet curatieve behandeling, bestaande uit zes kuren neo-adjuvante combinatiechemotherapie, gevolgd door leverchirurgie en tenslotte resectie van de primaire tumor. Patiënt ondervindt veel bijwerkingen van de chemotherapie, met name gevoelsstoornissen in de benen waardoor hij al snel allerlei activiteiten moet afzeggen. Halverwege de vijfde kuur valt hij en breekt zijn bekken; hij wordt opgenomen op een reactivatieplek en de kuren worden stopgezet. Niet lang daarna wordt besloten alsnog de lever en primaire tumor te opereren om hem zo veel mogelijk tumorvrij te maken. Ook als dit geen curatieve behandeling blijkt, is de multidisciplinaire consensus dat deze operatie zijn overlevingstijd zal maximaliseren. De operatie verloopt ongecompliceerd maar het postoperatieve traject gaat moeizaam: door de combinatie van de chemokuren, de bekkenfractuur en de operatie, heeft hij fors ingeleverd in conditie en dit komt maar mondjesmaat weer terug. Uiteindelijk herstelt hij voldoende om met thuiszorg terug te keren naar huis, maar zijn zorgafhankelijkheid en het verlies van de meeste van zijn hobby's en activiteiten leidt tot een depressie, waar hij ondanks medicamenteuze behandeling en psychologische begeleiding niet goed van herstelt. Als een half jaar later nieuwe levermetastasen worden vastgesteld, is de performance van patiënt onvoldoende voor verdere oncologische behandeling. De somberheid bij patiënt neemt toe: hij heeft het gevoel dat alles voor niets geweest is, want hij hield vast aan de woorden van de oncoloog ('we gaan voor genezing'). Hij eet nauwelijks meer, raakt toenemend verzwakt en overlijdt uiteindelijk aan een longontsteking.

Bij deze patiënt bestond er (theoretisch) een kans op genezing en gezien zijn vitaliteit die een intensieve behandeling mogelijk maakte, zijn de kankerbehandelaren en patiënt daar vol voor gegaan, ook als is de à priori kans – bij gemetastaseerde ziekte – zeer beperkt. Het is onduidelijk in hoeverre patiënt zich bij het nemen van zijn eigen beslissing van deze beperkte kans bewust was. Hoewel de goede vitaliteit enerzijds de doorslag kan geven voor een intensievere behandeling, laat deze casus ook zien dat een vitale patiënt ook veel te verliezen heeft in conditie, kwaliteit van leven en zelfredzaamheid.

Voor een goede afweging van mogelijke behandelopties is kennis over de effecten van de behandeling op de patiënt net zo belangrijk als de te verwachten tumoreffecten. Het merendeel van oncologische studies richt zich echter vooral op uitkomsten zoals overleving, progressie-vrije overleving en toxiciteit [30]. Zelfs van studies specifiek ontwikkeld voor ouderen richtte minder dan één-vijfde zich op patiëntgerichte uitkomsten [30]. Bovendien worden bevindingen ten aanzien van kwaliteit van leven lang niet altijd gepubliceerd: in een analyse van 201 fase III trials bij tumoren met een infauste prognose bleek minder dan de helft van de studies die kwaliteit van leven onderzocht hadden, deze gegevens op te nemen in een publicatie [31]. Ook blijkt dat in studies waarbij de resultaten voor levensverlenging tegengesteld zijn aan de kwaliteit van leven-resultaten, de conclusies ten aanzien van de waarde van de behandeling overwegend wordt gebaseerd op de mogelijke overlevingswinst [31].

Omdat deze data veelal ontbreken, is het meewegen van patiëntgerichte uitkomsten bij het maken van een

behandelbeslissing niet eenvoudig. Voor de dagelijkse praktijk is het vooral belangrijk bewust te zijn van het feit dat dit onderwerp, wat hoge prioriteit heeft bij veel ouderen, in oncologische literatuur evenals de meeste behandelrichtlijnen een ondergeschikte rol heeft. In het besluitvormingsproces kan de geriater een belangrijke bijdrage leveren door dit aspect van de mogelijke behandeluitkomsten even prominent onderwerp van discussie en afweging te laten zijn als de te verwachten tumoreffecten.

Vroege inzet van palliatieve zorg

Uit een onderzoek onder Nederlandse artsen blijkt dat 62 % van de respondenten de stelling onderschrijft dat in de laatste levensfase langer doorbehandeld wordt dan wenselijk is [32]. Als belangrijkste reden hiervoor werd genoemd dat de arts “in de behandelmodus staat” en graag wil behandelen. Daarnaast is het inschatten van de levensverwachting niet eenvoudig en is bekend dat artsen deze over het algemeen overschatten [33]. Aan de andere kant heeft de patiënt vaak hoge verwachtingen van een behandeling en kan hij moeilijk accepteren dat hij zal sterven. Zeker in de palliatieve fase kan het voelen alsof er gekozen moet worden tussen leven en dood. Daar komt bij dat de informatie die patiënten krijgen rooskleuriger kan zijn dan de realiteit, omdat artsen hen de hoop op een goede uitkomst niet willen ontnemen. Bovendien kan ook de familie een sterk beroep doen op artsen om het leven zo veel mogelijk te verlengen.

Uit een onderzoek verricht in de Isala-klinieken in Zwolle blijkt dat in de afgelopen jaren het aantal patiënten dat in de laatste drie maanden van hun leven nog chemotherapie kreeg sterk is gestegen. Deze chemotherapie en hiermee extra belasting voor de patiënt, heeft echter niet geleid tot een verbetering van de levensverwachting [34]. Dit sluit aan bij de bevindingen uit een indrukwekkende Amerikaanse studie, die aantoonde dat het loont om bij een ongeneeslijke ziekte in een vroeg stadium een team gespecialiseerd in palliatieve zorg in te schakelen [35]. In deze studie bij patiënten met gemetastaseerd longcarcinoom, bleek vroege inzet van palliatieve zorg niet alleen te leiden tot minder angst en depressieve klachten, een betere kwaliteit van leven, een grotere kans te sterven op de plaats van voorkeur, meer frequente *advance care planning* en minder inzet van agressieve oncologische behandeling, maar bovendien bleek de overleving beter dan voor degenen die de gebruikelijke oncologische zorg kregen. In feite was de winst ten gevolge van de vroege palliatieve zorg vergelijkbaar met de te verwachten overlevingswinst van een tweedelijns chemotherapie voor longkanker.

Met het vroegtijdig inschakelen van een palliatieve zorgteam, ook als er nog oncologische behandelmogelijkheden zijn, lijkt een belangrijke stap gemaakt te kunnen worden in het verbeteren van de oncologische zorg in de palliatieve fase. Dat geldt overigens niet alleen voor ouderen.

Conclusie

Het overbruggen van het spanningsveld tussen evidence-based behandelen en zorg op maat voor ouderen met kanker is één van de grootste uitdagingen voor de komende decennia. Dit vraagt enerzijds om het verkrijgen van gerichte (extern-valide) evidence van zowel oncologische alsook patiëntgerichte uitkomstmaten. Anderzijds moet getracht worden de heterogeniteit van ouderen beter te vangen en vertalen naar gerichte behandeladviezen, waarbij ook het weglaten van oncologische behandeling en vroege inzet van palliatieve zorg tot de mogelijkheden behoort. Het selecteren van de juiste patiënt voor de juiste behandeling is het ultieme doel. Het geriatrisch assessment, zoals deze gebruikt wordt binnen de oncologie, vormt een evidence-based methode voor het leveren van zorg op maat. Andere belangrijke stappen zijn het optimaal gebruik maken van multidisciplinariteit in de individualisering van de besluitvorming, waaronder nauwere samenwerking tussen kankerbehandelaars en specialisten op het gebied veroudering. Vooralsnog blijft het maatwerk voor de oudere patiënt vooral mensenwerk en is daadwerkelijk evidence-based behandelen nog buiten bereik.

Auteurs

Marije E. Hamaker

Vakgroep klinische geriatrie, Diaconessenhuis Utrecht/Zeist/Doorn

Vakgroep klinische geriatrie, Diaconessenhuis Utrecht/Zeist/Doorn

e-mail: mhamaker@diakhuis.nl

Frederiek van den Bos

Haga ziekenhuis

Haga ziekenhuis, Den Haag

Literatuurlijst

1. Kankerzorg in beeld: de oudere patient. 2016.
2. Nederlandse Kankerregistratie. 2012.
3. www.oncoline.nl. Geraadpleegd op: 27 maart 2017.
4. Higgins JPT, Green S. In: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2011.
5. Mol L, Koopman M, van Gils CW, Ottevanger PB, Punt CJ. Comparison of treatment outcome in metastatic colorectal cancer patients included in a clinical trial versus daily practice in The Netherlands. *Acta Oncol.* 2013;52950-955. 10.3109/0284186X.2013.777158
6. Charlson ME, Horwitz RI. Applying results of randomised trials to clinical practice: impact of losses before randomisation. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;2891281-1284. 10.1136/bmj.289.6454.1281
7. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet.* 2005;36582-93. 10.1016/S0140-6736(04)17670-8
8. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011;26783-790. 10.1007/s11606-010-1629-x
9. Beers E, Moerkerken DC, Leufkens HG, Egberts TC, Jansen PA. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. *J Am Geriatr Soc.* 2014;621883-1890. 10.1111/jgs.13067
10. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2003;211383-1389. 10.1200/JCO.2003.08.010
11. Morgan J, Wyld L, Collins L, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;-
12. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;46127-137. 10.1016/S1040-8428(02)00177-4
13. Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA. Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status. *Oncologist.* 2015;20379-385. 10.1634/theoncologist.2014-0247
14. Wildiers H, Heeren P, Puts M. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;322595-2603. 10.1200/JCO.2013.54.8347
15. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, de Rooij SE, van Munster BC. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist.* 2012;171439-1449. 10.1634/theoncologist.2012-0186
16. Hamaker ME, Schiphorst AH, ten Bokkel HD, Schaar C, van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients – a systematic review. *Acta Oncol.* 2014;53289-296. 10.3109/0284186X.2013.840741
17. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5224-237. 10.1634/theoncologist.5-3-224
18. Corre R, Greillier L, Le CH. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol.* 2016;341476-1483. 10.1200/JCO.2015.63.5839
19. Corre R, Greillier L, Le CH. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol.* 2016;341476-1483. 10.1200/JCO.2015.63.5839
20. Schiphorst AH, Jonker JM, Struikmans H, Rozema T, Pronk A, Portielje JE. Geriatrisch oncologie in Nederland: een

enquête naar de huidige zorg, knelpunten en mogelijkheden tot verbetering. *Tijdschr Oncol.* 2014;11293-300.

21. Taylor C, Munro AJ, Glynne-Jones R. Multidisciplinary team working in cancer: what is the evidence?. *BMJ.* 2010;340c951-10.1136/bmj.c951
22. Saini KS, Taylor C, Ramirez AJ. Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries. *Ann Oncol.* 2012;23853-859. 10.1093/annonc/mdr352
23. Lamb BW, Sevdalis N, Benn J, Vincent C, Green JS. Multidisciplinary cancer team meeting structure and treatment decisions: a prospective correlational study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20715-722. 10.1245/s10434-012-2691-x
24. Lamb BW, Sevdalis N, Arora S, Pinto A, Vincent C, Green JS. Teamwork and team decision-making at multidisciplinary cancer conferences: barriers, facilitators, and opportunities for improvement. *World J Surg.* 2011;351970-1976. 10.1007/s00268-011-1152-1
25. Lamb BW, Taylor C, Lamb JN. Facilitators and barriers to teamworking and patient centeredness in multidisciplinary cancer teams: findings of a national study. *Ann Surg Oncol.* 2013;201408-1416. 10.1245/s10434-012-2676-9
26. Basch E, Jia X, Heller G. Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationships with clinical outcomes. *J Natl Cancer Inst.* 2009;1011624-1632. 10.1093/jnci/djp386
27. Corner J, Wright D, Hopkinson J, Gunaratnam Y, McDonald JW, Foster C. The research priorities of patients attending UK cancer treatment centres: findings from a modified nominal group study. *Br J Cancer.* 2007;96875-881. 10.1038/sj.bjc.6603662
28. Extermann M, Albrand G, Chen H. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy?. *J Clin Oncol.* 2003;213214-3219. 10.1200/JCO.2003.08.091
29. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst.* 1994;861766-1770. 10.1093/jnci/86.23.1766
30. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. On-going clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points?. *Ann Oncol.* 2014;25675-681. 10.1093/annonc/mdt592
31. Hamaker ME, Schulkes KJ, ten Bokkel HD, van Munster BC, van Huis LH, van den Bos F. Evaluation and reporting of quality of life outcomes in phase III chemotherapy trials for poor prognosis malignancies. *Qual Life Res.* 2017;2665-71. 10.1007/s11136-016-1360-0
32. Visser J. De arts staat in de behandelmodus. *Med Contact (Bussum).* 2012;671329-
33. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in physicians' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. *West J Med.* 2000;172310-313. 10.1136/ewjm.172.5.310
34. van den Berg JW, Venema G, Uil S, Kloosterziel C. Chemo wordt te lang doorgezet. *Med Contact (Bussum).* 2013;391974-1975.
35. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363733-742. 10.1056/NEJMoa1000678