

# Nádory gastrointestinálneho traktu u seniorov

MUDr. Branislav Bystrický

Onkologické oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín

Incidenca zhubných nádorov gastrointestinálneho traktu stúpa s vekom. Napriek tomu sú geriatrickí pacienti nedostatočne zastúpení v klinických štúdiách. Onkologická liečba geriatrickej populácie je špecifická, treba brať do úvahy aj fyziologické starnutie organizmu, pridružené ochorenia a celkový funkčný a kognitívny stav pacienta. Na zhodnotenie rizika onkologickej liečby sa používajú rôzne dotazníky, najviac rozšírený je tzv. CGA so širokým záberom. Pri výbere najvhodnejšieho postupu liečby u onkogeriatrického pacienta je vhodná spolupráca s internistom-geriatrom. V prehľadovom článku uvádzame postupy onkologickej liečby u pacientov s vybranými nádormi gastrointestinálneho traktu.

**Kľúčové slová:** gastrointestinálny trakt, geriatrická populácia, liečba onkogeriatrického pacienta

## Malignancies of gastrointestinal tract in geriatric patients

Incidence of gastrointestinal cancer rises with age. In spite of this fact, older patients are underrepresented in clinical trials. We need to take into account several variables prior to selection of therapy in these patients. These are physiologic aging processes, comorbidities, functional and cognitive status. There are several assessment tools in geriatric population – the most used is comprehensive geriatric assessment (CGA). A close cooperation with geriatrician is useful before starting cancer treatment. This article reviews treatment algorithms in selected malignancies of GI tract in geriatric patients.

**Key words:** gastrointestinal tract, geriatric population, treatment of oncogeriatric patient

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(3): 170–172

## Úvod

Priemerný vek pacienta pri diagnóze zhubného nádoru tráviacej sústavy je viac ako 65 rokov, pri kolorektálnom karcinóme až nad 70 rokov. Pri starnutí našej populácie môžeme očakávať nárast onkologických ochorení všeobecne a najmä u geriatrickej populácie (nad 65 rokov). Bez zveličenia môžeme konštatovať, že ako onkológovia nie sme dostatočne školení v geriatrickom zhodnotení pacienta a riešení jeho problémov, ktoré sú vo vyššom veku osobité. Onkologická liečba geriatrickej populácie je špecifická, hádam najviac sa tu uplatňuje tzv. „tailoring“, t. j. šitie liečby na mieru pacienta. Starnutie spôsobuje postupné ubúdanie fyziologických rezerv organizmu, a tým pokles odolnosti proti rôznym stresom, ako sú operácie, nádorové ochorenia a onkologická liečba. Takisto s vekom klesá funkcia zdravých orgánov – nastáva pokles glomerulárnej filtrácie, výkonu srdca a pečene. S pribúdajúcim vekom sa menia aj priority a pohľad na život – starší pacienti si často vážia viac kvalitu svojho života nad jeho kvantitou (1).

Na to, aby sme mohli pacientovi navrhnúť akúkoľvek onkologickú liečbu, je nutné odhadnúť jeho očakávanú dĺžku života, berúc do úvahy chronologický vek a pridružené ochorenia. V druhom kroku je vhodné zhodnotiť jeho funkčný stav jedným z validovaných dotazníkov – napr. CGA – comprehensive geriatric assessment. Takéto zhodnotenie by malo predchádzať aj chirurgickú liečbu. Ak je pacient veľmi krehký (tzv. frail), je vhodnejšie voliť paliatívne

**Obrázok.** Nomogram na výpočet toxicity chemoterapie u seniorov

Gender: Male  
 Patient's Age: 80  
 Patient's Height: Centimeters 170  
 Patient's Weight: Kilograms 68  
 Cancer Type: Gastrointestinal  
 Dosage: Standard dose \*  
 Number of chemotherapy agents: Mono-chemo therapy  
 Hemoglobin: <11 g/dL  
 How is your hearing (with a hearing aid, if needed?): Good  
 Number of falls in the past 6 months: 1 or more  
 Can you take your own medicines?: With some help (able to take medicine if someone prepares it for you and/or remi)  
 Does your health limit you in walking one block?: Limited a little  
 During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?: A little of the time  
 Select Serum Creatinine: 1.2  
 Creatinine Clearance: 42  
 Submit  
 Toxicity Score: 15  
 Risk of Chemotherapy Toxicity: 92%  
 What does this mean?  
 \* Dose delivered with first dose for chemotherapy  
 \*\* Jelliffe formula

chirurgické prístupy. Všeobecne starší pacienti sú operovaní vo väčšom percente urgentne, majú dlhší pobyt v nemocnici a na jednotke intenzívnej starostlivosti v pooperačnom období. Vyskytujú sa u nich častejšie komplikácie v pooperačnom období, najmä delírium a pneumónia (2). Laparoskopicky asistovaná kolektómia predstavuje potenciálne menej morbidnú operačnú techniku pre geriatrických pacientov s karcinómom hrubého čreva.

Na odhad rizika toxicity adjuvantnej liečby bol zostavený model založený na funkcii obličiek, hladiny hemoglobínu a vybraných parametrov inštrumentálnych aktivít denného života (IADL) (3).

Tento je dostupný aj na internete na stránke [www.mycarg.org/Chemo\\_Toxicity\\_Calculator](http://www.mycarg.org/Chemo_Toxicity_Calculator). Na obrázku je modelová situácia 80-ročného muža s karcinómom hrubého čreva indikovaného na monoterapiu kapecitabínom s kreatinínom okolo 100 µmol/l a miernymi ťažkosťami pri chôdzi a vykonávaní bežných denných aktivít. Z uvedeného nomogramu vyplýva riziko toxicity chemoterapie až 92 %.

## Nádory pažeráka a žalúdka

Medián veku pacientov s karcinómom pažeráka alebo žalúdka je nad 70 rokov. V liečbe karcinómu pažeráka u starších pacientov

sa vo väčšom percente používa orgán šetriaca liečba, t. j. definitívna chemorádioterapia. Randomizovaná dánska štúdia CROSS v neoadjuvantnej schéme pred definitívnou operáciou používala týždenný režim karboplatiny a paklitaxelu spolu s rádioterapiou, ale iba u pacientov do 75 rokov. Tento režim je dobre tolerovaný s nízkou toxicitou a extrapoláciou sa dá použiť aj pri definitívnej chemorádioterapii u starších pacientov nevhodných na cisplatinu a 5-FU (4). V štádiu IV je preferovaná kombinovaná liečba s 5-FU alebo kapecitabínom a platinovým režimom. Kapecitabín a oxaliplatin je preferovaná v liečbe adenokarcinómov pažeráka a žalúdka, ale súčasné indikačné obmedzenia na Slovensku neumožňujú použitie menej toxického oxaliplatinu pri tejto indikácii. V malom percente HER-2 pozitívnych pacientov je možné použitie aj trastuzumabu spolu s chemoterapiou. V štúdiu ToGA bol jeho benefit preukázaný aj u pacientov nad 60 rokov bez zvýšenia toxicity (5). Jednou z možností liečby pri horšom výkonnostnom stave je monoterapia kapecitabínom, 5-FU alebo týždenným paklitaxelom, ktorý často používame v II. línii liečby.

Kuratívna liečba pri karcinóme žalúdka je gastrektómia s lymfadenektómiou. Nedávno publikovaná štúdia z Kórey nezistila rozdiely v pooperačných komplikáciách medzi staršími (nad 75 rokov) a mladšími seniormi. Starší seniory sa však prezentovali s pokročilejšími nádormi a rozsiahlejším uzlinovým postihnutím (6). Subtotálna gastrektómia je preferovaná pre nižšiu mortalitu, rýchlejšie pooperačné zotavenie a lepšiu kvalitu života. Perioperačná chemoterapia zlepšuje prežívanie pacientov, ale jej indikáciu treba dôkladne zvážiť u geriatrických pacientov. Neoadjuvantná chemoterapia by nemala ohroziť výkonnostný stav pacienta, ktorého čaká potenciálne kuratívna operácia. Výber liečby pri metastatickom adenokarcinóme žalúdka je zhodný s liečbou adenokarcinómu pažeráka.

### Karcinóm pankreasu

Medián veku diagnózy karcinómu pankreasu je okolo 72 rokov. Resekcia pankreasu u pacientov nad 80 rokov je spojená s vyššou mortalitou a morbiditou ako u mladších pacientov. Medián prežívania po operácii je 17,6 mesiaca, ktorý je porovnateľný s mladšími pacientmi (7). Okolo 60 – 70 % operovaných geriatrických pacientov sa podarí prepustiť do domáceho ošetrovania.

V adjuvantnej liečbe pri karcinóme pankreasu je preferovaný gemcitabín +/- kapecitabín podľa štúdie ESPAC-4, kde boli pacienti nad 65 rokov zastúpení v 47 %. Pridanie kapecitabínu

zlepšilo medián prežívania z 25,5 mesiaca na 28 mesiacov ( $p = 0,032$ ) bez ohľadu na vek pacientov (8). Pri metastatickom ochorení, podobne ako v adjuvancii, je nosnou liečbou gemcitabín. Pridanie druhého lieku (kapecitabín, platina, nab-paklitaxel) môže viesť k zlepšeniu prežívania, ale často za cenu zvýšenej toxicity. Vzhľadom na prognózu metastatického ochorenia (mesiace) a malý benefit intenzifikácie chemoterapie treba pridanie ďalšieho cytostatika dôsledne zvážiť. Nezriedka sa pacient zriekne pridania druhého lieku s cieľom zachovať si súčasnú kvalitu života. Kombinácia s nab-paklitaxelom sa zdá dobre tolerovaná a efektívna aj u staršej populácie (9).

### Nádory hrubého čreva a rekta

Tak ako pri iných zhubných nádoroch, štúdie zamerané iba na geriatrickú populáciu v adjuvantnej liečbe chýbajú. Máme však sumarizované údaje z viacerých adjuvantných štúdií, ktoré zahŕňajú aj pacientov nad 70 rokov. Kombinovaná analýza starších adjuvantných štúdií s 5-FU a leukovorínom preukázala benefit tejto kombinácie na zlepšenie 5-ročného prežívania aj u pacientov nad 70 rokov (10). Aj napriek tomu, menej ako polovica pacientov nad 65 rokov s pozitívnymi uzlinami dostáva adjuvantnú liečbu. Ako dôvod nepodania adjuvantnej liečby sa často uvádza riziko zvýšenej toxicity u starších pacientov. Spomínaná súhrnná analýza však neprekázala horšiu toleranciu adjuvantného 5-FU/leukovorínu (stomatitída, nauzea, hnačky, leukopénia) u inak zdravých geriatrických pacientov. Kombinácia oxaliplatinu s 5-FU je štandardná adjuvantná liečba III. štádia kolorektálneho karcinómu. Podskupinové analýzy troch veľkých adjuvantných štúdií však neprekázali jej benefit u pacientov nad 70 rokov (11, 12). Kombinácia oxaliplatinu a 5-FU zvyšuje riziko útlmu kostnej drene, vracania, hnačiek a periférnej neuropatie. Na našom pracovisku preferujeme 5-FU režim, resp. kapecitabín u pacientov nad 70 rokov indikovaných na adjuvantnú liečbu v štádiu III. Pri nižšom klírense kreatinínu (t. j. medzi 30 – 50 ml/min) dávka kapecitabínu sa redukuje o 25 %. Zriedka používame kombináciu s oxaliplatinou, keďže jej benefit u starších pacientov je minimálny. Zväčša ide o „mladších seniorov“ a pacientov vo výbornom výkonnostnom stave s nižším biologickým vekom. U týchto pacientov oxaliplatinu vynecháme, len čo sa objaví problém s toleranciou a/alebo neuropatia. Nové údaje v súvislosti s trvaním adjuvantnej liečby pri kolorektálnom karcinóme budú prezentované na ASCO 2017.

Pri metastatickom karcinóme kolorekta máme niekoľko štúdií s geriatrickou populáciou. V britskej štúdiu FOCUS2 iníciaľne dávky boli redukované na 80 % a pridanie oxaliplatinu nezlepšilo prežívanie bez progresie (PFS) (rozdiel bol 1,3 m v prospech oxaliplatinu, bez štatistickej signifikancie) a bez zlepšenia celkového prežívania (OS). Zlepšený bol však nový ukazovateľ – celkový liečebný efekt (efektivita, toxicita a tolerabilita pacientom). Pridanie oxaliplatinu k 5-FU/kapecitabínu bolo však sprevádzané zvýšenou toxicitou 2. stupňa (nauzea, vracanie, neutropénia) a 3. stupňa – (hnačka, neuropatia) (13). Použitie irinotekanu u starších pacientov s metastatickým ochorením je možné, ale v niektorých štúdiách bolo sprevádzané zvýšenou toxicitou – hnačkami a neutropéniou, najmä v kombinácii s 5-FU (14, 15). Pridanie bevacizumabu ku kapecitabínu v prvej línii zlepšuje PFS (o 3 – 4 mesiace, štatisticky signifikantne), bez vplyvu na OS (16, 17). Treba mať na pamäti aj vyššiu toxicitu bevacizumabu u starších pacientov – najmä zvýšené riziko arteriálnych tromboembólií. Afibercept je rekombinantný fúzny anti VEGF proteín s podobným účinkom ako bevacizumab. Podskupinová analýza pacientov starších ako 65 rokov v II. líniovej štúdiu VELOUR potvrdila rovnakú účinnosť tohto lieku aj u tejto populácie (18). Pacienti s RAS nemutovaným fenotypom sú indikovaní na EGFR inhibítory (cetuximab, panitumumab), ktoré sú efektívne aj ako monoterapia a dobre tolerované aj seniorov (19). U geriatrických pacientov je vhodné začleniť prestávky v podávaní chemoterapie alebo deeskalovať chemoterapiu s cieľom zotavenia sa z nežiaducich účinkov liečby. Pacientom so zlým výkonnostným stavom zapríčineným nádorovým ochorením môžeme navrhnúť monoterapiu s 5-FU, kapecitabínom alebo EGFR inhibítorom pri RAS wild-type fenotype. Po zlepšení výkonnostného stavu pacienta sa môže uvažovať o použití kombinovaného režimu.

### Nádory rekta

U vybratých geriatrických pacientov je tolerancia neoadjuvantnej chemorádioterapie podobná ako u mladších pacientov. Alternatívou je krátka frakcionácia 5 krát 5 Gy, ale s odložením operácie o 6 – 8 týždňov, alebo klasická (dlhá) neoadjuvantná rádioterapia bez potenciácie 5-FU/kapecitabínom. Pred prílišnou snahou o obnovenie kontinuity gastrointestinálneho traktu po nízkych resekciami (t. j. koloanálna anastomóza) treba zobrať do úvahy aj kontinenciu stolice v predchorobí a zvážiť, či pacient bude schopný zvládať urgenciu, nepravidelnosť

a občasnú inkontinenciu v pooperačnom období (20). Prijateľnou stratégiou je odklad operácie, resp. vynechanie operácie po dosiahnutí kompletnej remisie po neoadjuvantnej chemorádioterapii. U pacientov, ktorí nie sú vhodní na operáciu po externej rádioterapii, sa dá využiť ako boost aj HDR-intraluminálna brachyterapia rektálnym aplikátorom, ktorú využívame aj na našom pracovisku u geriatrických pacientov.

## Záver

Viac ako polovica nádorov gastrointestinálneho traktu sa diagnostikuje u pacientov nad 70 rokov. Onkologická liečba (operácia, rádioterapia, chemoterapia) je účinná aj u geriatrickej populácie a napriek tomu ostáva zastúpenie seniorov v klinických štúdiách nedostatočné. Pre geriatrickú populáciu sa dostáva do popredia viac kvalita života a udržanie svojej nezávislosti od iných ľudí. Selekcija pacienta na liečbu by sa mala opierať aj o kompletne geriatrické zhodnotenie jeho stavu – funkčného, kognitívneho, nutričného a socioekonomického. Nápomocná nám určite bude úzka spolupráca onkológov s geriatrami. Pri výbere onkologickej liečby je v neposlednom rade potrebné zohľadniť aj preferencie pacienta a riziká súvisiace s touto liečbou (21).

## Literatúra

1. Fried TR, Bradley EH, Towle VR et al. Understanding the treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med.* 2002;346(14):1061–1066.
2. Hermans E, van Schaik PM, Prins HA, et al. Outcome of colonic surgery in elderly patients with colon cancer. *J Oncol.* 2010;2010:865908.

3. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3457–3465.
4. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090–1098.
5. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687–697.
6. Lee SR, Kim HO, Yoo CH. Impact of chronologic age in the elderly with gastric cancer. *J Korean Surg Soc.* 2012;82:211–218.
7. Sperti C, Moletta L, Pozza G. Pancreatic resection in very elderly patients: A critical analysis of existing evidence. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(1):30–36.
8. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073):1011–1024.
9. Giordano G, De Vita F, Melisi D. Analysis of activity, efficacy and safety of first line nab-paclitaxel (nab-P) and gemcitabine (G) in advanced pancreatic cancer (APDAC) frail and elderly patients (pts). *European Journal of Cancer.* 51: 2015;Abstract 2335.
10. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1091–1097.
11. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol.* 2015;26(3):463–476.
12. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol.* 2013;31:2600–2606.
13. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 2011;377(9779):1749–1759.
14. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM, et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or

- without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol.* 2016;27(1):121–127.
15. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. *Br J Cancer.* 2004;91(8):1453–1458.
  16. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1077–1085.
  17. Tebbutt NC, Wilson K, Gebisi VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3191–3198.
  18. Taberner J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):320–331.
  19. Sastre J, Massuti B, Pulido G, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer.* 2015;51(11):1371–1380.
  20. Aparicio T, Pamoukdjian F, Quero L, et al. Colorectal cancer care in elderly patients: Unsolved issues. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1112–1118.
  21. Leo S, Accettura C, Gnani A, et al. Systemic treatment of gastrointestinal cancer in elderly patients. *J Gastrointest Cancer.* 2013;44(3):22–32.

**MUDr. Branislav Bystrický**  
Onkologické oddelenie, Fakultná  
nemocnica Trenčín  
Legionárska 28, 911 71 Trenčín  
branislav.bystricky@fntrn.sk

