

ADJUVANTNÁ LIEČBA KOLOREKTÁLNYCH NÁDOROV U GERIATRICKÝCH ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV

Mária Wagnerová, Alexander Berč

Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a.s., Košice

Kolorektálne karcinómy sa u viac ako 50 % pacientov vyskytujú v geriatrickom veku. Pre onkológov, ktorí sa zaoberajú aj liečbou starších, liečba vyžaduje rozdielny prístup. Adjuvantná chemoterapia pacientov predstavuje veľmi dôležitú súčasť liečby aj geriatrických onkologických pacientov. Liečebná odpoveď a spektrum toxicity chemoterapie je však u týchto pacientov iná ako u mladších jedincov. Seniori nepredstavujú reprezentatívne zastúpenie v klinických štúdiách a pravdepodobne aj preto stratégia ich liečby nie je optimálna. Prebiehajúce klinické štúdie seniorov s kolorektálnym karcinómom bezpochyby môžu dať odpoveď na vzťah medzi rizikom liečby a jej ziskom. Nedávno publikované dáta ukazujú, že pre fit seniorov s kolorektálnym karcinómom je adjuvantná chemoterapia prínosom.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, adjuvantná chemoterapia, senior.

ADJUVANT THERAPY OF COLORECTAL CANCER IN ELDERLY PATIENTS

Colorectal cancer is a disease of the aging, and population of older people is growing rapidly. Oncologists who have cared for elderly understand that their treatment needs are different than those young people. Adjuvant chemotherapy treatment in the elderly is becoming an increasingly important issue for oncologist. Older people with cancer may have more varied responses to the toxicities of chemotherapy than their younger counterparts. Elderly patients with colorectal cancer have been underrepresented in clinical trials, and patients are often given less intense and possibly inferior standard as a function of age. Ongoing clinical trials targeting the elderly may help answer questions about the relative risks and benefit of adjuvant treatment. Recent data show that most fit elderly patients derive a benefit from standard adjuvant chemotherapy regimens.

Key words: colorectal cancer, adjuvant chemotherapy, elderly.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (4): 237–239

Úvod

Kolorektálny karcinóm patrí medzi najčastejšie nádorové ochorenia v priemyselne rozvinutých krajinách sveta (1, 32). Krajiny strednej Európy sa zaraďujú na popredné miesta vo výskyte tejto choroby. Slovensko patrí na 2. miesto v jeho výskyte (44). Viac ako 50 % nádorov sa vyskytuje vo veku nad 65 rokov. V roku 2000 bolo v USA 35 miliónov ľudí starších ako 65 rokov a predpokladaný nárast do roku 2 030 je dvojnásobný (1, 2, 32).

Príčina vzniku karcinómu hrubého čreva nie je do detailov známa. Niektoré formy majú dedičný podklad, u ostatných sa predpokladá vplyv nesprávnej výživy a nedostatok vlákniny v potrave. Choroba má rôzne prejavy podľa miesta výskytu a pokročilosti ochorenia (6, 17, 27).

Lokalizácia a staging ochorenia nevykazuje rozdiel medzi juniormi a seniormi (32). Zdá sa však, že je vyššia incidencia pravostranných nádorov u seniorov a vyššie percento obštrukcií a perforácií s vyššou perioperačnou mortalitou (14, 21, 27). Rektálne karcinómy majú v čase diagnózy rovnaké symptómy, rovnaké rozloženie nádorov v oblasti rekta bez rozdielu v stagingu (26, 35). U seniorov s kolorektálnym karcinómom je veľmi častým sprievodným znakom, ktorý môže signifikantne ovplyvniť funkčný stav, výkonnostný stav, symptómy ochorenia komorbidita (6, 20, 30). A práve komorbidita spôsobuje polypragmáziu v liečbe seniorov (3). Navyiac, aj biologická povaha malígnych nádorov kolorekta u seniorov má svoje špecifiká. Preto je mimoriadne dôležité

určenie tzv. staging potenciálu seniorov pre liečbu, podľa ktorého možno rozhodovať aj o prínose adjuvantnej liečby pre týchto pacientov (11, 41).

Zachytenie ochorenia vo včasnem, operabilnom štádiu je jedinou zárukou úspechu liečby. Jediným kurratívnym liečebným postupom je radikálna operácia. V prvom štádiu ochorenia nie je potrebná ďalšia liečba. V ďalších štádiách nasleduje rádioterapia a/alebo chemoterapia, pričom konkrétny postup závisí od príslušného štádia ochorenia a lokalizácie (24, 25, 29).

V súčasnosti takmer 30 % pacientov má už v čase stanovenia diagnózy vzdialené metastázy. Ďalších asi 25 % pacientov s pôvodne nemetastatickým ochorením, ktorí boli liečení chirurgicky, prípadne dostávali aj adjuvantnú liečbu, neuniknú metastatickej chorobe (44).

Kurabilita kolorektálneho karcinómu (KK) sa významne zvýšila v priebehu obdobia posledných 15 rokov, odkedy sa zaviedla do adjuvantnej liečby kombinácia 5-fluorouracilu (5-FU) s kalcium leuovorinom (LV) prípadne levamizolom (45).

Prežívanie veľmi úzko súvisí s rozsahom ochorenia. Kým v prvom klinickom štádiu podľa TNM prežíva päť rokov 85 – 95 % pacientov. V druhom klinickom štádiu 60 – 80 %. V treťom 5 rokov prežíva 30 – 60 % a v štvrtom menej ako 5 % pacientov (5).

Pokroky v adjuvantnej terapii KK

Vývoj adjuvantnej liečby KK prebiehal pozvoľna v posledných dvoch dekádach. Od roku 1990, kedy

sa cestou klinických štúdií dokázalo, že adjuvantné podanie 5-fluorouracilu v kombinácii s leuovorinom (5-Fu + LV) alebo levamizolom je lepšie ako stav bez liečby. Ďalej sa dokázalo, že 6-mesačná liečba dáva rovnaký výsledok ako 12-mesačná. Ukázalo sa, že vysoká dávka leuovorínu sa vyrovná v účinnosti nižšej dávke, týždňový režim mesačnému. Dnes je jasné, že niet rozdielu v aplikácii adjuvantnej liečby u starých ľudí oproti mladým (34, 42, 43). Benefit z adjuvantnej liečby seniorov s kolorektálnym karcinómom ukázala štúdia „Medicare beneficiaries“ na počte 3 357 pacientov, kde 5-ročné prežívanie 52,7 % s adjuvantnou liečbou bolo signifikantne lepšie oproti 40,7 % bez nej (15). Potvrdilo sa, že infúzna liečba je bezpečnejšia ako bolus a kombinácia s oxaliplatinou v klinickej štúdií MOSAIC priniesla lepšie výsledky ako aplikácia 5 FU+LV (4, 10, 19).

Niekoľko štúdií zverejnilo výsledok horšej toxicity u seniorov s adjuvantnou liečbou, poolované dáta z 3 randomizovaných štúdií túto skutočnosť nepotvrdili. Ani poolované dáta ďalších 7 klinických štúdií nepotvrdili vyššiu toxicitu u seniorov (16, 48).

Postupne sa skúšali rôzne liečebné kombinácie 5-FU + LV. Bolusové podávanie 5 dní po sebe v 4-týždňovom intervale tzv. „Mayo režim“ sa stal referenčnou liečbou. Oproti uvedenému režimu sa skúšali iné kombinácie. Podobné výsledky boli publikované u bolusového režimu „Roswell Park“, kde sa liečba podáva každý týždeň. V roku 2003 francúzska kooperatívna skupina „GERCOR“ potvrdila, že infúz-

ne, 48-hodinové podávanie 5-FU s LV má rovnakú efektivitu, ale nižšiu toxicitu a lepší bezpečnostný profil ako klasický „Mayo režim“ (46).

Aj nedávno publikované práce potvrdili (Chau et al. Ann Oncol 2005), že pacienti s kuratívnu resekciou štádia II a III KK, liečení 6 mesiacov podľa „Mayo režimu“ alebo 12 týždňov s 5-FU v protrahovanej i.v. infúzii v dávke 300 mg/m²/deň, nemali významný rozdiel v bezrelapsovom ani celkovom prežívaní (45).

V prehľade publikácií od roku 1995 – 2004 sa zistilo, že sotva 39 % pacientov nad 65 rokov je zaradených v klinických štádiách, nad 75 rokov už mimoriadne zriedkavo a o 80 a viacročných pacientoch neexistujú dáta už vôbec (23, 45).

Do adjuvantnej liečby KK sa postupne dostávajú prípravky, ktoré potvrdili svoju efektivitu v liečbe metastatického KK (45). Sú to predovšetkým platinový derivát oxaliplatina (Eloxatin) a irinotekan (CPT-11, Campoto). Klinická štúdia MOSAIC porovnávala kombináciu oxaliplatiny s infúznym režimom 5-FU + LV (známa ako FOLFOX 4) s infúznym režimom 5-FU + LV v adjuvantnej liečbe pacientov po resekcii KK v štádiách II (40 %) a III. Celkovo FOLFOX 4 zlepšuje bezrelapsové prežívanie o 6,6 % v 4 rokoch (76,4 versus 69,8) oproti infúznemu režimu 5-FU + LV. Tretina pacientov zaradených v tejto klinickej štúdii bola staršia ako 65 rokov. Liečba bola rovnako dobre tolerovaná u mladšej i staršej vekovej kategórie (28, 33).

FOLFOX 4 spôsobuje zvýšenú toxicitu, predovšetkým periférnu neurotoxicitu, ktorá môže dlhodobo pretrvávať a výrazne ovplyvňovať kvalitu života pacientov, ktorí majú šancu byť vyliečení, i keď táto toxicita je vždy reverzibilná (49, 45).

Ďalšie klinické štúdie priniesli nové údaje. Napríklad v štúdií IMPACT B2 bolo 5-ročné bezrelapsové prežívanie v ramene so samotnou chirurgickou liečbou 73 %, v ramene s adjuvantnou chemoterapiou 5-FU + LV 76 %, čo tiež nie je štatisticky významný rozdiel (22).

V nedávno publikovanej štúdii QUASAR 1 adjuvantná liečba týždňovým 5-FU + LV zlepšila 5-ročné bezrelapsové prežívanie oproti samotnej chirurgii o 2,6 %, čo bol štatisticky významný rozdiel. Štúdia MOSAIC priniesla pre pacientov II. klinického štádia liečených kombináciou FOLFOX zlepšenie o 3,5 %, v podskupine pacientov s vysokým rizikom až 5,2 % oproti kombinácii 5-FU + LV. Vysoko rizikovní pacienti v štúdii MOSAIC boli definovaní, ak mali aspoň jeden z nasledujúcich nálezov: tumor T4, obštrukciu čreva, perforáciu tumoru, nízko diferencovaný nádor, venóznou inváziou a menej ako desať vyšetrených lymfatických uzlín. V štúdii MOSAIC 64 % pacientov II. štádia (26 % celej populácie v štúdii) predstavovalo uvedenú rizikóvu podskupinu (45, 47).

Z výsledkov klinických štúdií v sledovaní 3,5 – 5 rokov sa ukazuje, že 73 – 77 % pacientov s KK v štádiu

II sa vylieči samotnou chirurgickou liečbou. Znamená to, že v II. klinickom štádiu KK asi 3 – 7 % pacientov má prospech z adjuvantnej liečby 5-FU + LV a podľa výsledkov štúdie MOSAIC navyše ďalších 3,5 % z pridania oxaliplatiny v kombinácii FOLFOX (4, 10). Spomínaná liečba je zaťažovaná zvýšenou toxicitou, nutnosťou intravenózne aplikácie a nezanedbateľným faktorom je aj jej vyššia finančná záťaž (36, 37).

Irinotekan v adjuvantnej liečbe v kombinácii s 5-FU + LV bol predmetom skúmania troch významných a pomerne rozsiahlych klinických štúdiách – CALGB, ACCORD2 a PETACC-3. Ich výsledky zatiaľ dopadli negatívne. Výsledky mohli byť ovplyvnené rozdielnymi liečebnými kombináciami, nehomogénnymi súbormi a tiež ďalšími faktormi. Zastúpenie seniorov v týchto klinických štúdiách nie je zrejmé (12, 40).

Nádejným pre adjuvantnú liečbu KK seniorov sa zdajú byť perorálne preparáty. Patrí k nim predovšetkým fluorovaný pyrimidín, kapecitabín (Xeloda) (7, 8). Poskytuje pohodlnejší spôsob podávania. Vysoké percento pacientov v geriatrickom veku preferuje perorálny spôsob liečby, ktorý významne zlepšuje kvalitu života liečených pacientov. Kapecitabín je prinajmenšom rovnocenný voči 5-FU/LV pri mediáne sledovania 51 mesiacov. Zaujímavé budú aj výsledky klinických štúdií, ktoré sledujú efektivitu kombinácie kapecitabínu s inými efektívnymi preparátmi (44, 45).

Na scéne adjuvantnej liečby KK sa objavujú ďalšie nové preparáty, ktoré dokázali svoju efektivitu v liečbe metastatického KK. Sú to látky určené pre cieľnú liečbu. Dnes sa v klinike využívajú dva hlavné terapeutické ciele: protilátky proti EGFR (receptoru epidermálneho rastového faktora) a inhibitory VEGF (vaskulárneho endotelialného rastového faktora). Zatiaľ najvýznamnejším predstaviteľom prvej skupiny je cetuximab (Erbix), druhej bevacizumab (Avastin) (9, 31, 39).

Aj keď výsledky výskumov posunuli priečku adjuvantnej liečby KK určite na vyššiu úroveň, otvorených otázok je stále viac než dosť. Vo svetle interakcií komorbidity a adjuvantnej liečby seniorov je tých nezodpovedaných otázok ešte viac. Zdá sa, že len veľmi malá selektovaná skupina pacientov v II. klinickom štádiu má prospech z adjuvantnej liečby. Ide predovšetkým o skupinu pacientov s rizikovými parametrami, ako bolo uvedené vyššie (38, 45).

Registrované dáta z klinických štúdií potvrdili, že rizikovní pacienti II. klinického štádia majú päťročné prežívanie okolo 60 %, podobne ako pacienti v III. klinickom štádiu. Retrospektívne porovnanie uvedenej skupiny rizikových pacientov s absolvovaním adjuvantnej chemoterapie versus bez nej, nevykazuje rozdiel v prežívaní. V podskupine rizikových pacientov II. klinického štádia v štúdií MOSAIC sa potvrdil rozdiel v aplikácii FOLFOX režimu oproti

5FU+LV v prospech režimu FOLFOX. Zdá sa, že prežívanie je závislé na veku pacientov (16). Pre 80 ročných pacientov II. klinického štádia úmrtia v súvislosti s nádorovým ochorením predstavujú 9 % pre T3N0M0 a 18 % pre T4N0M0. Pričom úmrtia, ktoré nie je možné pripísať nádorovej chorobe sa pohybujú na úrovni 16 %. Frekvencia úmrtí na nenádorovú príčinu u pacientov mladších ako 60 rokov je len 3 % (4, 10, 18, 36, 37).

Ani adjuvantná liečba III. klinického štádia nie je bez problémov. Asi polovica pacientov sa vylieči samotnou chirurgickou liečbou a nepotrebuje adjuvantnú systémovú liečbu (4, 7). Ďalšia pätina sa pravdepodobne vylieči (pri trojročnom sledovaní) adjuvantnou liečbou s 5-FU + LV a len ďalších 6,9 zo 100 pacientov sa vylieči navyše podaním kombinácie FOLFOX. V praxi to znamená, že chemoterapiu musí podstúpiť takmer 15 pacientov na to, aby sa vyliečil 1 pacient navyše. Vzdialené metastázy vzniknú u 27,8 zo 100 pacientov napriek podaniu kombinácie FOLFOX (13, 45). Nevieme koľko pacientov by sa vyliečilo pri podávaní perorálnych fluorovaných pyrimidínov, pričom by sa mohli vyhnúť niektorým prejavom toxicity. Navyše z celej skupiny pacientov v III. štádiu KK z podania FOLFOX najviac profitujú pacienti v podskupine klinického štádia III C. Je nepochybné, že zástancovia adjuvantnej chemoterapie pre klinické štádium II a III u KK aj III u seniorov odvádzajú svoje argumenty pre liečbu z nedostatočných údajov široko koncipovaných klinických štúdií. Je nadmieru jasné, že nielen identifikácia nových prediktívnych a prognostických faktorov, ktoré by dokázali vyčleniť profitujúcu skupinu pacientov je správnu a nádejnou cestou, ale pre seniorov je nutnosťou zhodnotenie vzájomného vzťahu prospechu adjuvantnej liečby, toxicity a komorbidity cestou prebiehajúcich klinických štúdií (4, 7, 16, 45).

Záver

Na záver je nutné konštatovať, že nemáme dostatok vedomostí, aby sme mohli jednoznačne povedať, ktorí pacienti v II. štádiu s vysokým rizikom potrebujú alebo nepotrebujú adjuvantnú systémovú liečbu. K rozhodnutiu o liečbe musí prispieť hodnotenie záťaže organizmu súhrmnými geriatrickými skórovacími systémami. Rozhodnutie liečiť geriatrických onkologických pacientov adjuvantnou chemoterapiou v II. klinickom štádiu KK v danej chvíli zostáva na individuálnej zodpovednosti. Adjuvantná liečba III. klinického štádia vyžaduje náročné hodnotenie spôsobilosti vo svetle geriatrických symptómov. Svetlo do problematiky adjuvantnej liečby KK u seniorov vnesú výsledky ďalších štúdií a možno aj kombinácie s biologickou liečbou.

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSC.
Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ a.s.
Rastislavova 43, 041 91 Košice
e-mail: maria.wagnerova@vou.sk

Literatúra

1. Abbruzzese JL, Evans DB, Willet G Ch et al. *Gastrointestinal Oncology*. Oxford University Press, New York 2004: 593–746.
2. Alessi CA, Stuck AE, Aronow HU, et al. The process of care in preventive in-home comprehensive geriatric assessment. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1044–1050.
3. Andrašina I, Wagnerová M. Interakcie cytostatík s inými liekmi. *Acta chemotherapeutica* 2000; 9, 1: 38–43.
4. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. 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; 350: 2343–2351.
5. Anonymous.: Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Colorectal Cancer Collaborative Group. Lancet* 2000; 356: 968–974.
6. Callen LJ, Vranas P, Overcash J. et al. Survival and patterns of care in older cancer patients with cognitive impairment. *International Society of Geriatric Oncology*; Oct 16-17, 2004; San Francisco, CA; Abstract 4.
7. Carrea I, Comella P, Maiorino L, et al.: Oral capecitabine plus oxaliplatin (XELOX regimen) in elderly patients with advanced colorectal carcinoma (ACC). Southern Italy cooperative oncology group (SICOG 0108) phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;2939a.
8. Cassidy J, Scheithauer W, McKendric J, et al. Capecitabine (X) vs bolus 5-FU/leuco-ovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): Efficacy results of a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 3509.
9. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-II) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:1012.
10. de Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005. 23 s. Abstr 3501
11. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005: 1061–1125.
12. Douillard JY, Sobrero A, Carnaghi C. et al. Metastatic colorectal cancer: integrating irinotecan into combination and sequential chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 2): 7-12.
13. Extermann M, Albrand G, Chen H. et al. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? *J Clin Oncol* 2003; 21:3214–3219.
14. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:1582–1587.
15. Iwashkina TJ, Lamont EB.: Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20:3992–3998.
16. Fabacher D, Josephson K, Pietruszka F. et al. An in-home preventive assessment program for independent older adults: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 630–638.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini Mental State“. A practical method for grading the cognitive status of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
18. Fried LP, Tangen CM, Waltson J, et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol* 2001; 56: 146–156.
19. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23–30.
20. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment. a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Research and Intervention in Geriatrics*. New York: Serdi Publishing Company, 1997; 15–60.
21. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1681–1687.
22. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 1356–1363
23. Isles RC, Choy NL, SteerM, Nitz JC.: Normal values of balance tests in women aged 20-80. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1367–1372.
24. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:107–113.
25. Keller SM, Markovitz LJ, Wilder JR, et al.: Emergency and elective surgery in patients over age 70. *Am Surg* 1987; 53: 636.
26. Kelsen PD, Daly JM, Kern SE et al. *Gastrointestinal Oncology. Principles and Practice*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002: 663–852.
27. Kováč V, Andrašina I.: Problémy výživy u onkologického pacienta so zameraním na enterálnu výživu. *Acta-chemotherapeutica* 2007; 17, 1-2: 51–55.
28. Kravitz R, Reuben D, Davis J, et al. Geriatric home assessment after hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1229–1234.
29. McCorkle R, Strumpf NE, Nuamah IF, et al. A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1707–1713.
30. McCusker J, Bellavance F, Cardin S, et al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit: the ISAR screening tool. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1229–1237.
31. Messa C, Russo F, Caruso MG, Di Leo A. EGF, TGF-alpha, and EGF-R in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 1998; 37: 285–289.
32. Meyers MA.: *Neoplasms of the Digestive Tract. Imaging, Staging and Management*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998: 203–316.
33. Mion LC, Palmer RM, Anetzberger GJ, et al.: Establishing a case-finding and referral system for at-risk older individuals in the emergency department setting: the SIGNET model. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1379–1386.
34. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al.: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*, 1990, 322, 352 – 358
35. Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2643–2650.
36. Overcash J, Extermann M, Parr J, et al.: Validity and reliability of the FACT-G scale for use in the older person with cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 591–596.
37. Ruckdeschel JC, Piantadosi S. Quality of life in lung cancer surgical adjuvant trials. *Chest* 1994; 106(Suppl. 6): 3245–328S.
38. Saliba D, Elliot M, Rubenstein L, et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1691–1699.
39. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183–232.
40. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol*, 2004; 22 (July 15 Suppl): 3500.
41. Silverman M, Musa D, Martin DC, et al. Evaluation of outpatient geriatric assessment: a randomized multi-site trial. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 733–740.
42. Sundararajan V, Grann VR, Jacobson JS, et al. Variations in the use of adjuvant chemotherapy for node-positive colon cancer in the elderly: a population-based study. *Cancer J* 2001; 7: 213–218.
43. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al.: Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med* 2002; 136: 349–357.
44. Šálek T. Onkologická liečba kolorektálneho karcinómu. *Gastroenterológia pre prax I*, 2002: 25–28.
45. Špánik S. Adjuvantná liečba kolorektálneho karcinómu. *Acta-chemotherapeutica* 2007; 17, 1-2: 5–11 .
46. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.
47. Van Cutsem E, Twelves C, Tabernero J, et al. XELOX: Mature results of a multinational, phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin, an effective first-line option for patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 2003; 22: 1023a.
48. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-Fu)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005; 23, Abstr 8.
49. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP, Colangelo L, Smith RE: A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or II carcinoma of colon: results of NSABP Protocol C-07. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23, Abstr 3500.