

# Liečba kolorektálneho karcinómu u geriatrických pacientov

MUDr. Dominik Šafčák, PhD., MUDr. Igor Andrašina, CSc.

Klinika radiačnej a klinickej onkológie, Východoslovenský onkologický ústav, a. s., Košice

**Kolorektálny karcinóm je nádor so vzrastajúcou incidenciou. Hoci približne 70 % kolorektálnych karcinómov vzniká u pacientov starších ako 65 rokov, výsledky klinických skúšaní pre túto podskupinu pacientov sú limitované nízkym počtom zaradených pacientov. Okrem toho starší pacienti formujú špecifickú populáciu pre komorbidity, postihnutia a orgánovo-špecifické fyziologické zmeny. Preto rutinne používaný liečebný postup musí byť modifikovaný. V reálnej klinickej praxi to vedie k podliečeniu pacienta. Publikované chirurgické štúdie poukazujú na rovnaké výsledky u pacientov bez ohľadu na vek. Výskyt perioperačných komplikácií stúpa s počtom komorbidít. Adjuvantná terapia čelí problému s očakávanou dĺžkou života, ktorá obvykle vedie k podliečeniu pacienta, neoadjuvantná terapia zhoršuje perioperačnú mortalitu, ale ponúka rovnaké výsledky v dlhodobom sledovaní ako u mladšej populácie. Výsledky použitia paliatívnej chemoterapie sú značne limitované. Kombinované chemoterapeutické režimy zvyčajne vedú k ťažkým nežiaducim účinkom. Účinnosť biologickej liečby bola potvrdená vo viacerých klinických skúšaní, ale jej použitie je indikované u pacientov vo výbornom výkonnostnom stave. Geriatrickí pacienti predstavujú heterogénnu populáciu s rôznymi limitáciami a liečba týchto pacientov potrebuje ďalší výskum na dosiahnutie zlepšenia celkového prežívania, bez zhoršenia komorbidít spôsobené nežiaducimi účinkami terapie.**

**Kľúčové slová:** kolorektálny karcinóm, geriatrickí pacienti, chirurgická terapia, chemoterapia, biologická liečba

## Treatment of colorectal cancer in geriatric patients

**Colorectal cancer is the malignancy with increasing incidence. However, approximately 70% of CRC occur in patients aged 65 years and older, outcomes of clinical trials for this subgroup are limited by small number of enrolled subjects. In addition, elderly patients form a specific population due to comorbidities, disability and organ-specific physiological changes. Therefore, routinely used treatment algorithm must be modified. In real clinical practice this process usually leads to undertreatment. Published studies discussing surgery are showing the same benefit for patient regardless the age. The number of perioperative complications is increasing with comorbidities. Adjuvant treatment is facing problem with life-expectancy, which generally leads to undertreatment, neoadjuvant treatment is worsening perioperative mortality, but shows comparable long-term outcomes to younger population. Results from clinical trials discussing palliative treatment are limited. Combination of chemotherapeutic drugs often leads to increased severe toxicity, without a survival benefit. The efficacy of biological therapy was confirmed by several clinical trials, but its usage is reserved for patients with the best performance status. In general, elderly patients are a heterogenous population with various limitations and treatment of these subjects needs a further investigation to achieve the best improvement of overall survival, without disability worsening caused by adverse events.**

**Key words:** colorectal cancer, elderly patients, surgery, chemotherapy, biological treatment

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(6):410-415

## Úvod

Rakovina hrubého čreva a rekta predstavuje naďalej celosvetový problém. Podľa posledných údajov Globocanu bolo roku 2018 diagnostikovaných vyše 1,8 milióna nových prípadov a zaznamenaných 881 000 úmrtí, pričom Slovensko patrí medzi oblasti s najväčšou incidenciou a mortalitou (1). Významným problémom v liečbe je aj vek v čase stanovenia diagnózy. Údaje databázy SEER z roku 2020 poukazujú na vzrastajúcu incidenciu s vekom pacientov (v skupine 65 – 69 rokov 121,4 prípadu na 100 000 obyvateľov, v skupine nad 85 rokov 258,8 prípadu na 100 000 obyvateľov) (2). Priemerný vek pacientov podľa údajov z roku 2013 dosiahol 68 rokov (3). Dáta z Veľkej Británie

potvrdzujú vzrastajúci trend, pretože počet pacientov diagnostikovaných vo veku nad 75 rokov vzrástol o 30 % (v roku 1993 diagnostikovaných 13 400 pacientov, v roku 2010 17 300 pacientov). Podľa tejto databázy 60 % pacientov bolo diagnostikovaných vo veku nad 70 rokov (4). Napriek tomu podľa metaanalýz klinických skúšaní vekový limit, ktorý by limitoval ich účasť v klinickom skúšaní, bol prítomný v 16,7 % prípadu a podiel pacientov v tejto vekovej skupine, respektíve požiadavka na výkonnostný stav pacienta ECOG 2, ktorá signifikantne znižuje percento zaradených pacientov tejto vekovej kategórie (5).

V klinickej praxi je ich terapia náročná. Najvýznamnejším problémom te-

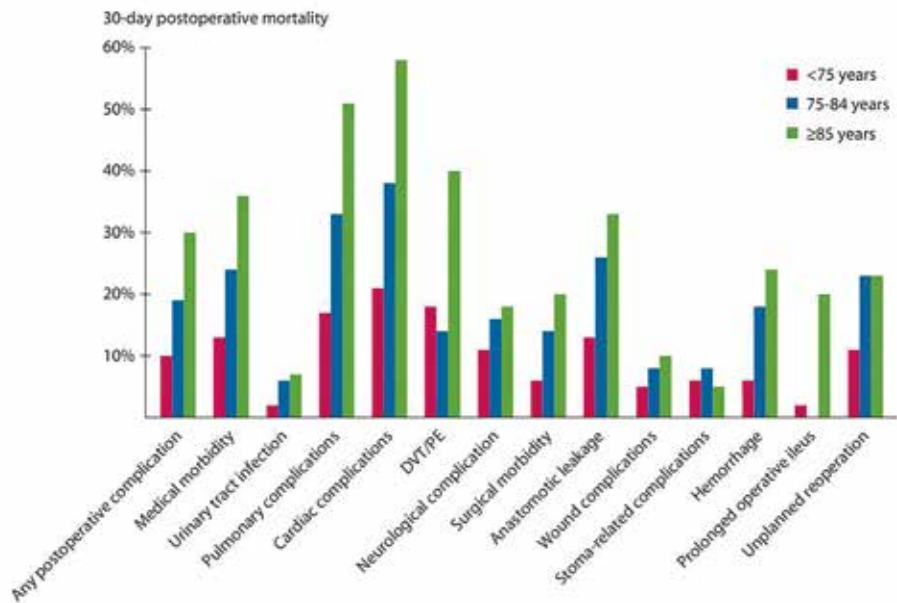
rapie sú komorbidity, ktoré zvyšujú mortalitu kuratívnych resekcí (6), ovplyvňujú možnosti adjuvantnej aj neoadjuvantnej chemoterapie a rádioterapie (7), zvyšujú podiel a zhoršujú priebeh toxicity systémovej liečby (8). Dôležitým aspektom je aj fakt, že starší pacienti sú menej často odosielaní k onkológovi na paliatívnu terapiu, ich terapia v prípade liečby nesleduje štandardné odporúčania. Podľa štúdie realizovanej Apariciom et al. (9) z Francúzska zo 110 pacientov nad 75 rokov 52 % nesledovalo štandardné liečebné odporúčania, aj keď dáta z rovnakej oblasti poukázali na fakt, že starší pacienti sú ochotní podstúpiť kombinovanú terapiu a akceptujú vyššiu mieru rizika (10). Podľa SIOG-u (International Society

of Geriatric Oncology) predstavuje dôležitý aspekt aj samotná heterogenita tejto populácie v rámci biologického a chronologického veku. Taktiež je nutné zohľadniť aj sociálny aspekt, ktorý môže narúšať kontinuitu terapie a zvládanie nežiaducich účinkov (11).

### Chirurgická terapia kolorektálneho karcinómu

Odporúčania SIOG v rámci chirurgickej terapie kolorektálneho karcinómu sú pri tejto liečebnej modalite pomerne opatrné. Napriek technickému a materiálnemu pokroku, ktorý v posledných desaťročiach viedol k zlepšeniu výsledkov a percentu prežitia radikálnej resekcii primárneho tumoru, existujú naďalej významné rozdiely medzi prežívaním v porovnaní s mladšou vekovou skupinou. Tie pripisujú najmä komorbiditám. Napriek tomu v prípade, ak geriatrický pacient prežije prvý rok po operácii, sú výsledky z hľadiska nádorovo-podmienej mortality rovnaké ako v prípade mladšej populácie (11). Podľa dát z Francúzska je však podiel kuratívnych resekcii u pacientov nad 75 rokov 3,18-krát menší v porovnaní s mladšou populáciou (12). Podľa výsledkov databázy EURO CARE, v ktorej bolo sledovaných celkovo 6 871 pacientov, hlavným dôvodom zlyhania liečby nebol priamo vek, ale početné komorbidity limitujúce radikálnu terapiu, neskorá diagnostika a nedostatočná liečba (13). Obdobné závery priniesla aj štúdia Novella et al. (14), v ktorej cieľovou skupinou boli geriatrickí pacienti nad 80 rokov, pričom stúpajúci vek nemal vplyv na perioperačnú mortalitu. Tá korelovala s výkonnostným stavom, komorbiditami a vysokým ASA skóre. Nepochybniteľne prínosnou bola laparoskopická resekcii primárneho tumoru, ktorá zásadným spôsobom znížila mortalitu (11). Existuje viacero publikácií potvrdzujúcich tento benefit, rovnako ako porovnávanie výsledkov vekových podskupín. Hoshina et al. (15) podrobili štúdiu metaanalýze, pričom po zohľadnení výsledkov 22 publikovaných prác bola incidencia komplikácií u starších pacientov mierne vyššia, ale výsledky perioperačnej mortality (RR 1,20; 95 % CI: 1,08 – 1,34) a dehiscencie anastomózy (RR 1,24; 95 % CI: 0,86 – 1,80 ako najčastejšej

**Obrázok 1.** Percento pooperačných komplikácií pri neplánovaných resekciiach kolorektálneho karcinómu (18)



života ohrozujúcej komplikácie boli totožné s hodnotami v podskupine mladších pacientov. Rozvíjajúcou novinkou v chirurgickej terapii je robotická chirurgia. Podľa práce publikovanej de Angelis et al. (16) v porovnaní s laparoskopickou elektívnou resekciiou neprináša terapeutický benefit.

V porovnaní s elektívnymi zákrokmi chirurgická terapia kolorektálneho karcinómu v urgentnom režime vykazuje oveľa horšie výsledky. Prvé dáta publikované Mamidannom et al. (17) hovoria o mortalite viac než 50 % u pacientov starších ako 80 rokov, pričom 30-dňová mortalita predstavuje v tejto podskupine pacientov 31 %, u mladších pacientov (70 – 79 rokov) 17 % –  $p < 0,0001$ .

Rovnako tak podľa štúdie Manceau et al. (18) z 2 294 pacientov rozdelených do troch vekových kategórií (pod 75 rokov, 75 – 84 rokov, 85 a viac rokov) bol vyšší vek emergentných operácií spájaný s horším celkovým prežívaním a častejším výskytom pooperačných komplikácií (obrázok 1).

### Adjuvantná a neoadjuvantná terapia

Podľa všetkých aktuálnych liečebných odporúčaní patrí adjuvantná terapia karcinómu hrubého čreva a rekta, rovnako ako aj neoadjuvantná terapia karcinómom rekta, k štandardom liečby kolorektálneho karcinómu, pričom voľba medzi chemoterapiou, rádioterapiou,

prípadne ich kombináciou, a načasovanie vzhľadom na resekciiu závisí predovšetkým od lokalizácie a rozsahu primárneho nádorového procesu. V populácii geriatrických pacientov sú však výsledky jednotlivých štúdií pre malú početnosť dát nejednoznačné.

Podľa výsledkov výskumu Martijn et al. (19) analýzou výsledkov 9 štúdií neoadjuvantnej terapie bolo jednoznačne preukázané zlepšenie lokálnej kontroly ochorenia, bez významnej vyššej toxicity v prípade, ak boli použité rádiologické techniky s malými radiačnými objemami. Na druhej strane použitie schémy 5 x 5 Gy neoadjuvantne viedlo v podskupine pacientov nad 75 rokov k vyššej 30-dňovej pooperačnej mortalite (20). V tejto otázke rovnako ako voľba medzi schémou 5 x 5 Gy a 25 x 2 Gy konkomitantne s kapecitabínom sa očakávajú výsledky štúdie NACRE, ktorá aktuálne prebieha (21).

Použitie adjuvantnej chemoterapie v liečbe karcinómu hrubého čreva je dnes konsenzuálne akceptované na základe výsledkov množstva klinických štúdií. Rovnako to je aj vo výsledku metaanalýz u pacientov skupín nad 70 rokov (22). Napriek tomu analýzou 7 prospektívnych štúdií bola potvrdená nízka početnosť tejto skupiny: iba 15 % vo veku nad 70 rokov a 0,7 % pacientov nad 80 rokov (23).

V štádiu III je benefit adjuvantnej chemoterapie nepochybniteľný.

Otázkou zostáva voľba zvoleného liečebného režimu. Prvou otázkou je použitie oxaliplatinu. V štúdiu MOSAIC nebolo preukázané signifikantné zlepšenie DFS ani OS u pacientov vo vekovej skupine 70 – 75 rokov pri použití režimu FOLFOX-4 oproti schéme Ful/Leu (24). V štúdiu NSABP-C-07 nebol taktiež preukázaný benefit schémy FLOX v podskupine pacientov  $\geq 70$  rokov, skrátene celkové prežívanie aj prežívanie bez choroby bolo pripísané najmä nežiaducim účinkom kombinovaného režimu. Na interpretáciu výsledkov tejto štúdie je nutné poznamenať, že táto schéma nepatrí podľa odporúčania medzi adjuvantné liečebné režimy (25). Analýza ACCENT analyzovala dáta zo 7 randomizovaných štúdií fázy III a nepreukázala žiaden benefit z pridania oxaliplatinu ani použitia kapecitabínu v adjuvantnej terapii u pacientov starších ako 70 rokov (26). Ďalšou štúdiou bola ACORE, ktorá na vzorke 529 pacientov analyzovala vplyv adjuvantnej chemoterapie na prežívanie bez choroby. Vyše 86 % pacientov bolo v 3. štádiu ochorenia a boli použité všetky režimy adjuvantnej terapie. Ako ukázal výsledok, pacienti nad 70 rokov nemali signifikantne horšie DFS v porovnaní s mladšou podskupinou pri rovnakom výkonnostnom stave. U starších pacientov pritom dochádzalo častejšie k úvodnej deescalácii dávok chemoterapeutika, tento jav však nemal vplyv na výsledné prežívanie bez progresie. Celkové prežívanie v 10-ročnom sledovaní bolo u starších pacientov horšie, to však bolo ovplyvnené úmrtiami z inej príčiny než pôvodne liečený kolorektálny karcinóm (27). Očakávané sú výsledky štúdie ADAGE, ktorá porovnáva štyri základné ramená: XELOX, FOLFOX, 5-FU/Leu a observáciu v podskupine pacientov nad 70 rokov štádia II a III (28).

U pacientov v druhom štádiu je otázkou použitia chemoterapie taktiež otvorená. Podľa štúdie QUASAR použitie 5-FU/Leu u tejto podskupiny viedlo v sledovaní 5-ročného prežívania k zlepšeniu len o 3,6 %, pričom nedošlo k signifikantnému zníženiu rizika rekurencie (29). Aj na základe týchto dát použitie adjuvantnej chemoterapie v populácii geriatrických pacientov nie je na základe odporúčania SIOG-u liečebným štandardom a malo by byť prísne individuálne

posudzované. U pacientov vo vekovej skupine 65 – 75 rokov bola jednoznačne preukázaná účinnosť a dobrá tolerancia režimov na báze 5-FU/Leu, pričom benefit z pridania oxaliplatinu výrazne nepredlžuje prežívanie bez choroby. V populácii pacientov starších ako 75 rokov by podanie adjuvantnej terapie malo byť individuálne posudzované s prihliadnutím na komorbidity a výkonnostný stav pacienta (11).

### Paliatívna terapia geriatrických pacientov

Použitie systémovej terapie inkurabilných pacientov s kolorektálnym karcinómom je v praxi významne limitované. Odporúčania SIOG už v úvode problematiky nespochybňujú prínos tejto liečby, otázne je použitie kombinovaných režimov. Analýzy registračných štúdií kombinovaných režimov chemoterapie pracujú s obmedzenými dátami pre relatívne nízke percento pacientov nad 65 rokov. Okrem toho v každej štúdiu bola požiadavka výkonnostného stavu ECOG 0-1, ktorá nekopíruje realitu dennej klinickej praxe (11).

Z doteraz publikovaných prác existujú dve významné štúdie porovnávajúce bezpečnosť a efektívnosť režimov chemoterapie u geriatrických pacientov a ich vplyv na celkové prežívanie pacientov. V prvej štúdiu FOCUS2 porovnávali efektívnosť a toleranciu 4 režimov, v redukovaných dávkach o 20 % oproti štandardom z registračných štúdií (5-FU/Leu, FOLFOX, kapecitabín, XELOX). V štúdiu bolo celkovo randomizovaných 459 pacientov, pričom boli rozdelení rovnomerne do jednotlivých liečebných podskupín. Pomerne veľké bolo zastúpenie pacientov vo výkonnostnom stave ECOG 2 (28 – 30 % v závislosti od režimu). Výsledkom bolo celkové prežívanie 10,1 mes. – 12,4 mes., ktoré nebolo štatisticky signifikantne rozdielne medzi jednotlivými liečebnými režimami. Vo výsledku pridanie oxaliplatinu nevedlo k predĺženiu prežívania bez progresie ( $p = 0,07$ , HR 0,84; 95 % CI: 0,69 – 1,01). Rovnako tak nahradenie 5-FU/Leu kapecitabínom nevedlo k benefitu v týchto parametroch, ale k signifikantne vyššiemu počtu nežiaducich účinkov (30).

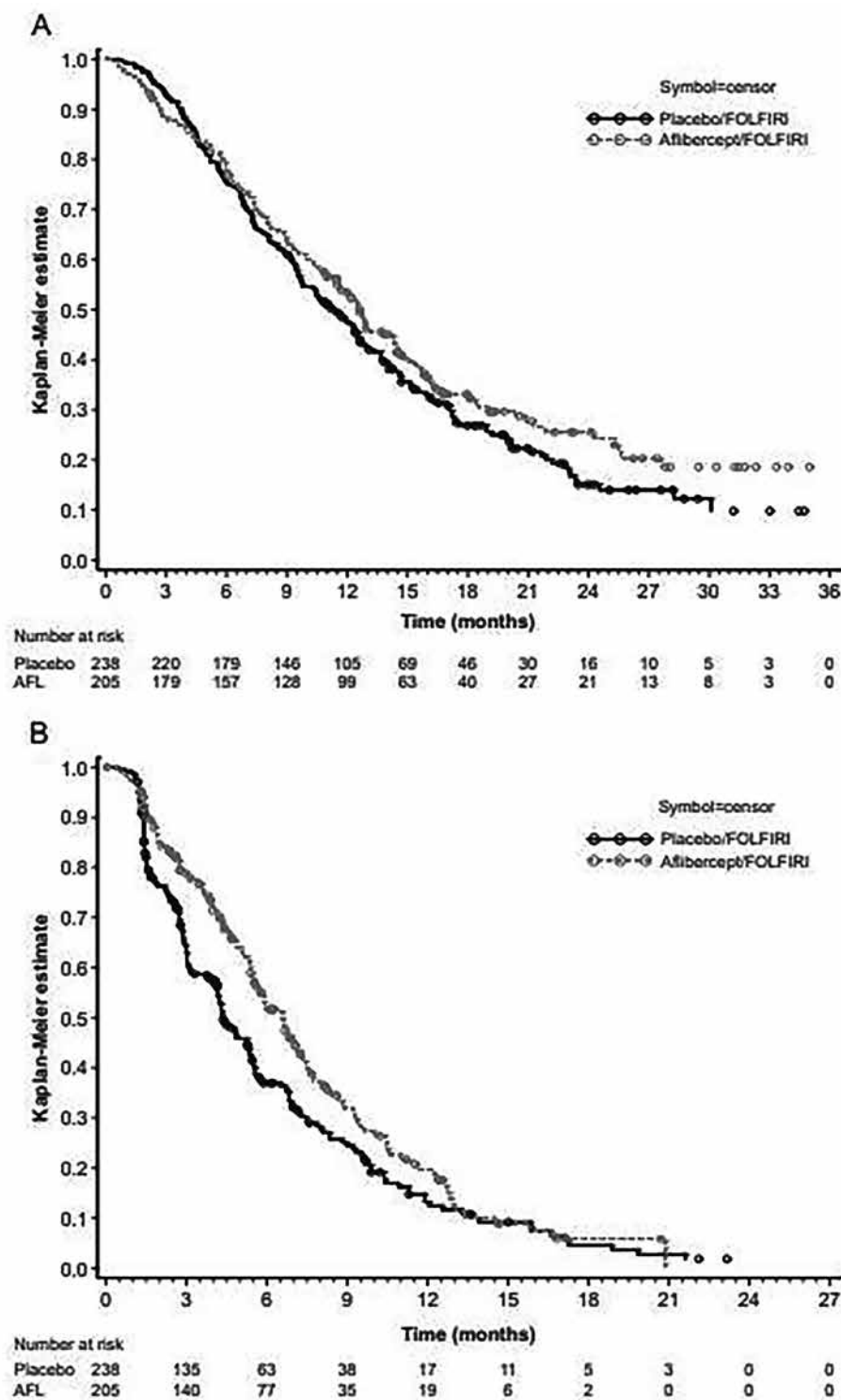
Ďalšou štúdiou bola FFCD 2001-02, ktorá analyzovala pridanie irinotekanu k 5-FU/Leu v dvoch dávkovacích schémach (klasické a „simplified“ LV5FU2) v 1. línii liečby u pacientov 75 rokov a starších. Pacienti okrem toho boli podrobení viacerým skórovacím systémom používaným v geriatrickej praxi: MMS (Mini-Mental State Examination), GDS (Geriatric Depression Scale) a IADL dotazník (Instrumental Activities of Daily Living). Z analýzy celkovo vyplýva, že použitie klasických dávkovacích schém viedlo k signifikantne lepšiemu celkovému prežívaniu. Pridanie irinotekanu viedlo k zvýšeniu miery odpovede na liečbu, no tento benefit sa nepremietol vo výsledku do zlepšenia prežívania bez progresie alebo celkového prežívania. Okrem toho štúdia opísala normálne IADL ako prognostický faktor dlhšieho celkového prežívania u pacientov (signifikantne taktiež v podskupine s irinotekanom) (31).

Ďalším krokom bolo pridanie biologickej liečby v tejto podskupine. Podľa štúdie AGITG MAX pridanie bevacizumabu ku kapecitabínu viedlo k predĺženiu prežívania bez progresie, zvýšeniu miery liečebnej odpovede aj miery kontroly ochorenia vo všetkých vekových podskupinách. U pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov (celkovo 99 pacientov z 471) bol benefit v PFS významný: 8,8 mes. vs. 5,8 mes. ( $p = 0,0026$ , HR: 0,74, 95 % CI: 0,46 – 0,78). Dáta z tejto štúdie nereportovali významné zvýšenie počtu nežiaducich účinkov (32). Asi najdiskutovanejšou bola štúdia AVEX, v ktorej bolo porovnávané pridanie bevacizumabu ku kapecitabínu v I. línii liečby. U pacientov nad 70 rokov pridanie VEGF inhibítora viedlo k predĺženiu prežívania bez progresie 9,1 mes. vs. 5,1 mes. ( $p < 0,001$ , HR 0,53, 95 % CI: 0,41 – 0,69), aj k zvýšeniu objektívnych odpovedí aj miery kontroly ochorenia, predĺženiu celkového prežívania: 20,7 mes. vs. 16,8 mes. štatisticky významné nebolo ( $p = 0,18$ , HR 0,79; 95 % CI: 0,57 – 1,09). Negatívom bola aj signifikantne vyššia miera toxicity 3. a vyššieho stupňa spojená s liečbou (40 % vs. 22 %). Niektorí autori tejto štúdiu vyčítajú aj významnú selekciu pacientov vzhľadom na výkonnostný stav, keďže ECOG 2 malo iba 7 % pacientov v ramene s kombinovanou

liečbou a 8 % pacientov s chemoterapiou (33). Použitím bevacizumabu v 1. línii liečby sa zaoberala aj štúdia CASSIOPEE, v ktorej bol bevacizumab pridaný k chemoterapii podľa voľby investigátora (najčastejšie FOLFOX 36,3 % a FOLFIRI 29,3 %, Ful/Leu 21,2 %). Pacienti boli rozdelení do vekových kategórií 75 – 79 rokov, 80 – 85 a nad 85 rokov. Dosiiahnuté PFS nebolo rozdielne medzi jednotlivými vekovými podskupinami (9,3 mes. vs. 9,5 mes. vs. 8,3 mes.), pozorovaný bol trend s horším celkovým prežívaním so stúpajúcim vekom (20,6 mes. vs. 17,8 mes. vs. 13 mes.). Výskyt nežiaducich účinkov medzi jednotlivými vekovými skupinami nebol pozorovaný, v štúdií bolo najviac pacientov vo výkonnostnom stave ECOG 0 – 1 (81,2 %) (34). Okrem tejto štúdie cielenej na populáciu geriatrických pacientov boli publikované aj dáta s použitím FOLFIRI a bevacizumabu v I. línii liečby v štúdií ETNA. Z celkového počtu zaradených pacientov bola tretina staršia ako 70 rokov, pričom 9,5 % mladších pacientov a 15,1 % starších pacientov bolo vo výkonnostnom stave ECOG 2 a viac. V sledovaných podskupinách nebol štatisticky signifikantný rozdiel v prežívaní bez progresie: 10,9 mes. vs. 7,8 mes. ( $p = 0,510$ ), podskupina starších pacientov však mala kratšie celkové prežívanie: 24,1 mes. vs. 28,5 mes. ( $p = 0,012$ ). Medzi jednotlivými vekovými podskupinami nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel toxicity, pričom horší výkonnostný stav bez ohľadu na vek bol spájaný s ich vyšším výskytom (35). Vplyv veku na výsledky terapie bol analyzovaný aj z dát štúdie VELOUR. U pacientov vo veku 65 rokov a viac použitie afliberceptu nevedlo k predĺženiu celkového prežívania: 12,6 mes. vs. 11,3 mes. ( $p = 0,85$ , HR 0,82+ 95 % CI: 0,68 – 1,07) (obrázok 2). Medzi jednotlivými vekovými podskupinami nebol významný rozdiel v toxicite terapie aj napriek nepomeru oboch vekových podskupín (iba tretina pacientov mala v čase zaradenia do klinického skúšania 65 a viac rokov) (36).

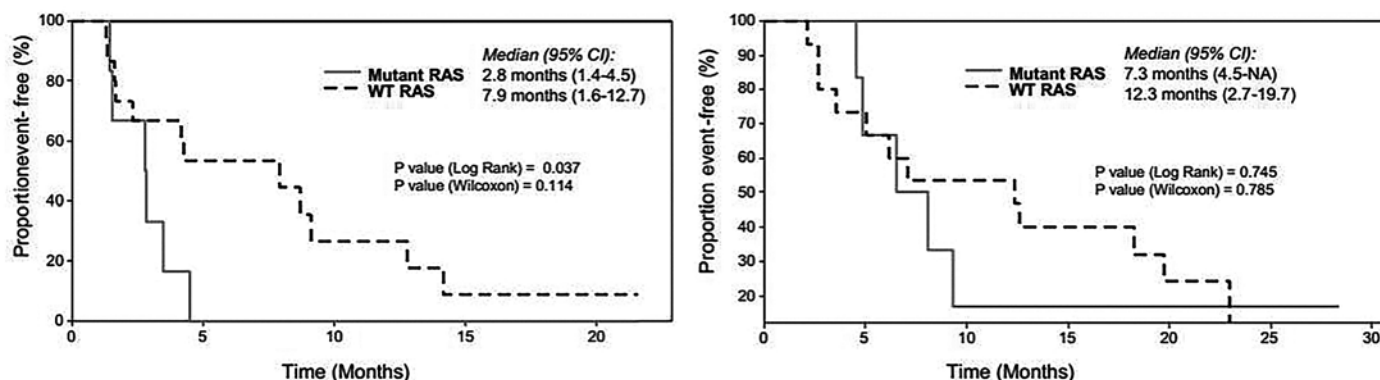
Druhou veľkou kategóriou je aplikácia anti-EGFR monoklonálnych protilátok u tejto podskupiny. Použitím cetuximabu v 1. línii s chemoterapiou (FOLFOX alebo FOLFIRI) sa zaoberala analýza Folprechta et al. (37) vychádzajúca z dát OPUS a CRYSTAL. Rozdiely

**Obrázok 2.** Štúdia Velour – porovnanie A – celkového prežívania; B – prežívania bez progresie u pacientov  $\geq 65$  rokov v jednotlivých liečebných podskupinách (36)



v PFS alebo OS pridaním cetuximabu u pacientov starších 70 a viac rokov neboli hodnotené ako štatisticky signifikantné. Jednotlivé liečebné podskupiny boli však pomerne malé (cetuximab + chemoterapia 78 pacientov, chemoterapia bez biologickej liečby 67 pacientov). Vo výsledku však bola opísaná častejšia toxicita u starších pacientov, ktorá bola najvýraznejšia v prípade pacientov lieče-

ných kombináciou chemoterapie a biologickej liečby. Jehn et al. (38) prezentovali dáta použitia cetuximabu s chemoterapiou u predliečených pacientov (polovica pacientov podstúpila 1 – 2 línii terapie). Z celkového počtu 614 pacientov bolo 49,7 % vo veku nad 65 rokov, najčastejším chemoterapeutickým režimom bol irinotekan v monoterapii. Miera liečebnej odpovede v oboch vekových podskupi-

**Obrázok 3.** Použitie panitumumabu v monoterapii u geriatrických pacientov (42)

nách bola takmer totožná, z nežiaducich účinkov bola signifikantne častejšia iba kožná toxicita 3-4. stupňa u staršej populácie ( $p = 0,006$ ) (38).

Výrazne lepšie dáta ponúkla konečná analýza štúdie PRIME. Z celkového počtu 1 183 pacientov bolo 40 % starších ako 65 rokov. Použitie panitumumabu s FOLFOX-om viedlo u pacientov 65 rokov a starších k predĺženiu celkového prežívania oproti ramenu s chemoterapiou, u pacientov vo veku nad 75 rokov už benefit opísaný nebol. Okrem toho použitím monoklonálnej protilátky sa dosiahlo zvýšenie nežiaducich účinkov v staršej populácii pacientov, najmä kožnej toxicity, hnačiek a hypomagneziémie. Pre objektívnu interpretáciu je však nutné poznamenať, že v skúšaní bola použitá neselektívna populácia vzhľadom na mutácie K-RAS, N-RAS a B-RAF (39). Podľa výsledkov Peeters et al. (40) pridanie panitumumabu v 2. línii liečby k režimu FOLFIRI v podskupine pacientov 65 rokov a starších viedlo k predĺženiu celkového prežívania (18,7 mes. vs. 12,2 mes.), tento rozdiel však nebol štatisticky signifikantný ( $p = 0,077$ , HR 0,89; 95 % CI: 0,66 – 1,32). Výskyt nežiaducich účinkov medzi jednotlivými vekovými podskupinami nebol významne rozdielny. Pietrantonio et al. (41) použili vo svojej štúdií panitumumab v monoterapii u 40 pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov. U 25 % pacientov ho použili v 1. línii, 75 % boli predliečení pacienti. Celková miera liečebnej odpovede bola 32,5 % a miera kontroly ochorenia 72,5 %, prežívanie bez progresie dosiahlo 6,4 mes. a celkové prežívanie 14,3 mes. Negatívom bola významná selekcia pacientov vzhľadom na výkonnosť stav ECOG 0-1. Výsledky totožnej liečebnej schémy publikoval aj

Sastre et al. (42) na vzorke 33 pacientov, pričom hranica výkonnosťného stavu bola posunutá na ECOG  $\leq 3$ . Použitie panitumumabu viedlo k priemernému PFS 4,3 mes. a OS 7,1 mes. V podskupine pacientov all-RAS WT boli dosiahnuté výsledky signifikantne lepšie (obrázok 3). Toxicita 3-4 stupňa bola pozorovaná u 57,6 % pacientov.

V štúdií ASPCCCT boli porovnávane obe monoklonálne protilátky cetuximab aj panitumumab u pacientov refraktérnych na chemoterapiu. Z celkového počtu 999 pacientov bolo 345 vo veku  $\geq 65$  rokov. Vo výsledku obe monoklonálne protilátky dosiahli prakticky totožné PFS, OS, RR aj DCR. V podskupine pacientov  $\geq 65$  rokov výsledky analýzy mierne favorizujú panitumumab, aj keď tento rozdiel nebol štatisticky významný ( $p = 0,076$ , HR 0,86, 95 % CI: 0,69 – 1,07) (43).

Vzhľadom na doterajšie výsledky prebiehajú aj aktuálne klinické skúšania zaoberajúce sa problematikou kolorektálneho karcinómu u geriatrických pacientov: PANDA (použitie kombinácie FOLFOX + panitumumab v 1. línii liečby) (44), OPALO (FOLFIRI + panitumumab v 1. línii liečby) (45), MONARCC (panitumumab  $\pm$  5-FU/Leu v 1. línii liečby) (46).

U významne predliečených pacientov sú výsledky použitia štandardnej terapie veľmi obmedzené. V štúdií RECURSE bolo 44 % pacientov vo vekovej skupine nad 65 rokov, pričom použitie trifluridínu/tipiracilu viedlo k predĺženiu prežívania bez progresie: 2,1 mes. vs. 1,8 mes. ( $p < 0,0001$ , HR 0,58; 95 % CI: 0,44 – 0,75) aj celkového prežívania: 7,0 mes. vs. 4,6 mes. ( $p = 0,0002$ , HR 0,62; 95 % CI: 0,48 – 0,80). Rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov medzi jednotlivými vekovými kategóriami neboli publikované (47).

Druhou alternatívou u nás zriedkavo používanou je regorafenib. Z analýzy údajov registračnej štúdie CORRECT všetci pacienti nad 65 rokov museli prerušiť dávkovanie pre toxicitu. Napriek porovnateľným hodnotám PFS aj OS bola hypertenzia 3. a vyššieho stupňa signifikantne častejšia v podskupine starších pacientov (48). Podľa štúdie fázy 2 FFCD 1404-REGOLD, ktorá bola zameraná na pacientov vo veku  $\geq 70$  rokov, použitím regorafenibu bolo dosiahnuté prežívanie bez progresie 2,2 mes. a celkové prežívanie 7,5 mesiaca. Nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa boli popísané u 35 zo 42 pacientov, pričom najčastejšia bola slabosť (45,2 %), hypertenzia (21,4 %) a hand-foot syndróm (19,0 %) (49).

## Záver

Liečba kolorektálneho karcinómu u geriatrických pacientov ostáva stále otvorenou problematikou. Napriek početným skriningovým programom, ktorých hlavným cieľom je včasná diagnostika, a tým aj rozpoznanie ochorenia v skoršom veku, na vzostupný trend výskytu s pribúdajúcim vekom nie je možné zabúdať. Chirurgická terapia tohto nádoru by na základe doterajších výsledkov nemala byť ovplyvnená chronologickým vekom, ale najmä komorbiditami a výkonnosťným stavom pacienta. Súčasné štúdie systémovej liečby však naďalej ponúkajú iba obmedzené poznatky o terapii týchto pacientov, poväčšine ak sú pacienti zaradovaní, ide o vysokoselektovanú podskupinu vo výbornom výkonnosťnom stave. Väčšina registračných štúdií obsahuje vo výsledkoch iba malé percento pacientov vyššej vekovej skupiny, ktorých výsledná analýza dát má obmedzenú vypovednú hodnotu. Výsledky

použitia kombinovanej terapie pritom neprinášajú efekt s jasným benefitom, ako to býva u mladšej populácie. Ich použitie sa však spája so signifikantne vyššou mierou a ťažším priebehom nežiaducich účinkov. Vzhľadom na uvedené musíme očakávať výsledky vysokoselektívnych štúdií (NACRE, ADAGE, PANDA, OPALO, atď.), ktoré pomôžu optimalizovať terapiu tejto skupiny pacientov.

## Literatúra

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
- Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020;70(3):145-164.
- Howlander N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review. 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute. March []
- [http://www.ncin.org.uk/cancer\\_information\\_tools/ukcis](http://www.ncin.org.uk/cancer_information_tools/ukcis).
- Gouverneur A, Salvo F, Berdai D, et al. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Journal of Geriatric Oncology*. 2018;9(1):15-23.
- Van Gestel YRBM, Lemmens VEPP, de Hingh IHJT, et al. Influence of Comorbidity and Age on 1-, 2-, and 3-Month Postoperative Mortality Rates in Gastrointestinal Cancer Patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(2):371-380.
- Lemmens VEPP, Janssen-Heijnen MLG, Verheij CDGW, et al. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2005;92(5):615-623.
- Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist*. 2005;10(5):224-37.
- Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, et al. Hald of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009;71:249-57.
- Extermann M, Albrand G, Chen H, et al. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy?. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:3214-9.
- Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Annals of Oncology*. 2014;26(3):463-476.
- Fivre-Finn C, Bouvier-Benhamice AM, Phelip JM, et al. Colon Cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut*. 2002;51:60-4.
- Gatta G, Zigon G, Aareleid T, et al. Patterns of care for European colorectal cancer patients diagnosed 1996-1998: A EURO-CARE High Resolution Study. *Acta Oncologica*. 2010;49(6):776-783.
- Novello M, Mandarino FV, Di Saverio S, et al. Post-operative outcomes and predictors of mortality after colorectal cancer surgery in the very elderly patients. *Heliyon*. 2019;5(8).
- Hoshino N, Fukui Y, Hida K, et al. Short-term outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in the elderly versus non-elderly: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2019;34(3):377-386.
- deAngelis N, Abdalla S, Bianchi G, et al. Robotic Versus Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery in Elderly Patients: A Propensity Score Match Analysis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2018;28(11):1334-1345
- Mamidanna R, Eid-Arimoku L, Almoudaris AM, et al. Poor 1-Year Survival in Elderly Patients Undergoing Nonelective Colorectal Resection. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012;55(7):788-796.
- Manceau G, Mege D, Bridoux V, et al. Emergency Surgery for Obstructive Colon Cancer in Elderly Patients. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2019;62(8):941-951.
- Martijn H, Vulto JCM. Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer? *European Journal of Cancer*. 2007;43(15):2301-2306
- Cedermark B, Johansson H, Rieger A, et al. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma: A prospective randomized trial. *Cancer*. 1990;66(1):49-55.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551237>
- Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A Pooled Analysis of Adjuvant Chemotherapy for Resected Colon Cancer in Elderly Patients. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(15):1091-1097.
- Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *New England journal of medicine*. 2001;345:1091-7.
- Tournigand C, Andre T, Bachet J, et al. FOLFOX4 as adjuvant therapy in elderly patients (pts) with colon cancer (CC): Subgroup analysis of the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):3522-3522.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(16):2198-2204.
- 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2600-2606.
- Lund CM, Nielsen D, Dehlendorff C, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer: the ACCORE study. *ESMO Open*. 2016;1(5).
- Aparicio T, Etienne P-L, Bouche O, et al. PRODIGE 34 ADAGE: Adjuvant chemotherapy in elderly patients with resected stage III colon cancer - A randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):TPS3628-TPS3628.
- Gray RG, Barnwell J, Hills R, et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14):3501-3501.
- Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. (2011). Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *The Lancet*. 2011;377(9779):1749-1759.
- Aparicio T, Gargot D, Teillet L, et al. Geriatric factors analyses from FFOCD 2001-02 phase III study of first-line chemotherapy for elderly metastatic colorectal cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2017;74:98-108.
- Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3191-3198.
- 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1077-1085.
- François E, Mineur L, Deplanque G, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab Combined With First-Line Chemotherapy in Elderly ( $\geq 75$  Years) Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. *Clinical Colorectal Cancer*. 2020.
- Rouyer M, Fourrier-Réglat A, Smith D, et al. Effectiveness and safety of first-line bevacizumab plus FOLFIRI in elderly patients with metastatic colorectal cancer: Results of the ETNA observational cohort. *Journal of Geriatric Oncology*. 2016;7(3):187-194.
- Ruff P, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Observed benefit and safety of aflibercept in elderly patients with metastatic colorectal cancer: An age-based analysis from the randomized placebo-controlled phase III VELOUR trial. *Journal of Geriatric Oncology*. 2018;9(1):32-39.
- Folprecht G, Kohne C, Boekemeyer C, et al. Cetuximab and 1st-line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *Annals of Oncology*. 2010;21:194-201.
- Jehn CF, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2012;106(2):274-278.
- Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first line metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15):3510-3526.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4706-4713.
- Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, et al. Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients With Advanced RAS and BRAF Wild-Type Colorectal Cancer: Challenging Drug Label to Light Up New Hope. *The Oncologist*. 2015;20(11):1261-1265.
- 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. *European Journal of Cancer*. 2015;51(11):1371-1380.
- Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):569-579.
- Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15\_suppl):4002-4002.
- Feliu J, Salud A, Pineda Losada E, et al. First-line treatment with panitumumab plus FOLFIRI in elderly patients with RAS/BRAF wild-type unresectable metastatic colorectal cancer and good performance status: OPALO trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15\_suppl):TPS3618-TPS3618.
- Tebbutt NC, Steer CB, Sjoquist KM, et al. MONARCC: A randomized phase II study of panitumumab monotherapy and panitumumab (pan) plus 5 Fluorouracil (FU) as first-line therapy for RAS and BRAF wild type metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(4):271.
- Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, et al. The subgroups of the phase III RECURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2018;90:63-72.
- van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, et al. Regorafenib (REG) in progressive metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of age subgroups in the phase III CORRECT trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15):3636-3636.
- Aparicio T, Darut-Jouve A, Khemissa Akouz F, et al. Single-arm phase II trial to evaluate efficacy and tolerance of regorafenib monotherapy in patients over 70 with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma FFOCD 1404 - REGOLD. *Journal of Geriatric Oncology*. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1879406819305004>

## MUDr. Dominik Šafčák, PhD.

Klinika radiačnej a klinickej onkológie  
VOÚ, a. s.  
Rastislavova 43, 040 90 Košice  
safcak@vou.sk