

# Kolorektální karcinom u seniorů

Lenka Ostržicková

Interní, hematologická a onkologická klinika FN Brno

Populace v České republice stárne, prodlužuje se střední délka života. Počet nemocných karcinomem kolon a rektu v této věkové skupině neustále vzrůstá. Jaké jsou možnosti léčby kolorektálního karcinomu seniorů?

**Klíčová slova:** stárnutí populace, kolorektální karcinom, chemoterapie a cílená léčba seniorů.

## Colorectal cancer in the elderly

The population in the Czech Republic is ageing and the life expectancy is extending. The number of patients with colorectal cancer in this age group has been constantly increasing. What are the options for treating colorectal cancer in the elderly?

**Key words:** population ageing, colorectal cancer, chemotherapy and targeted therapy in the elderly.

Onkologie 2014; 8(4): 163–166

Kolorektální karcinom je druhým nejčastějším onkologickým onemocněním ve vyspělých zemích světa včetně České republiky. Vzhledem k demografickému vývoji, stárnutí populace, prodloužování střední délky života se zvyšuje počet seniorů. V České republice je ve věku nad 65 let více jak 14 % obyvatel. Prevalence kolorektálního karcinomu je v této věkové skupině velmi vysoká. Polymorbidita v tomto věku vede k zastření příznaků a většina nemocných má v době diagnózy založené vzdálené metastázy. Počet seniorů s metastatickým kolorektálním karcinomem v onkologických ordinacích trvale vzrůstá. Při zvažování možnosti léčby těchto nemocných je třeba počítat s rizikovými faktory, které jsou násobeny věkem a přidruženými chorobami.

## Lokalizované onemocnění

Při lokalizovaném onemocnění je třeba vždy zvažovat operaci primárního nádoru. Samotný věk nemůže být kontraindikací pro kurativní chirurgický zákrok u starších pacientů s časným a resektabilním nádorem tlustého střeva. Rizikem je vyšší množství perioperačních a pooperačních komplikací s ohledem na četné komorbidity. Nutná je velmi pečlivá předoperační příprava, interní, anesteziologické a onkologické vyšetření, které stanoví míru rizika a benefit pro nemocného. Vždy je nutné posuzovat jednak přidružené choroby, ale také celkový stav nemocného s ohledem na jeho biologický věk. U resektabilních jaterních metastáz je možné zvažovat operační zákrok po velmi pečlivé přípravě nemocného. Tříleté přežití po resekci jaterních metastáz u seniorů dosahuje 57 % a neliší se u nemocných ve skupinách 70–75 let a 75–80 let.

Velká část nemocných vyššího věku přichází až s příznaky náhlé příhody břišní. Ileózní stav v důsledku mechanické obstrukce nádorem,

s případnou perforací střeva nad nádorem nebo krvácením. Jedná se vždy o akutní stav, kdy není možná dostatečná předoperační příprava. Ve srovnání s plánovaným resektčním výkonem se morbidita i letalita výrazně zvyšuje. U pacientů starších 80 let v případě perforace nádoru dosahuje letalita až 70 %.

Pooperační, adjuvantní léčba u nemocných III. klinického stadia (T1–4, N1–2, M0) je založena na basi 5-fluorouracilu. Ve vyšší věkové skupině je vyšší riziko hematologické toxicity. Pacienti nad 70 let, kteří dostávali adjuvantní chemoterapii mají pětileté přežití 70 % oproti 64 % bez adjuvantní léčby. Přidání oxaliplatinu u pacientů starších 70 let nepřineslo benefit v podobě prodloužení doby do progresu či prodloužení celkového přežití. Ale naopak zvýšilo toxicitu, hlavně neurotoxicitu, periferní polyneuropatii. Při rozhodování o podání adjuvantní (pooperační terapie) je důležité nejen stadium onemocnění, ale celkový stav nemocného a jeho komorbidity. Je třeba pečlivě zvážit

benefit pro nemocného s ohledem na riziko toxicity a zhoršení kvality života.

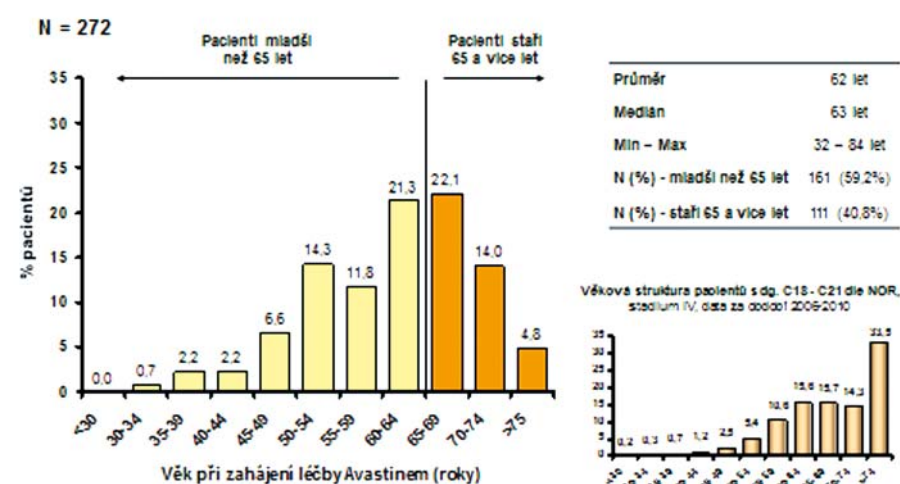
## Metastatické onemocnění

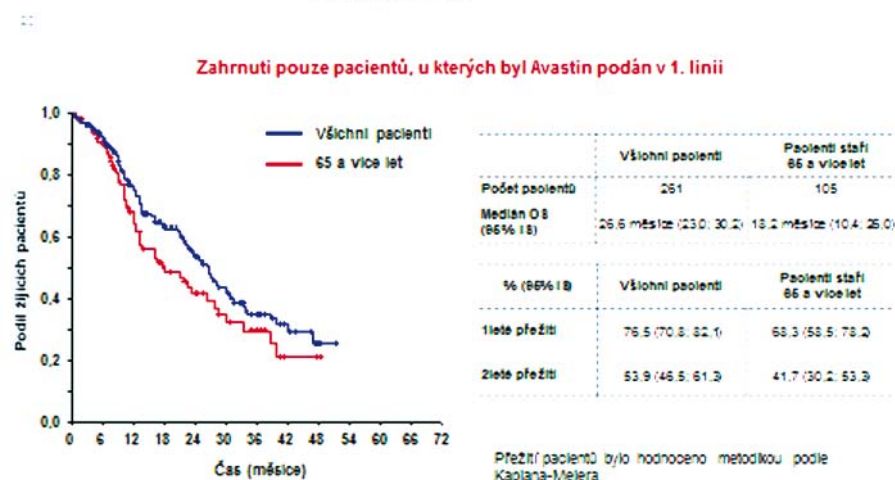
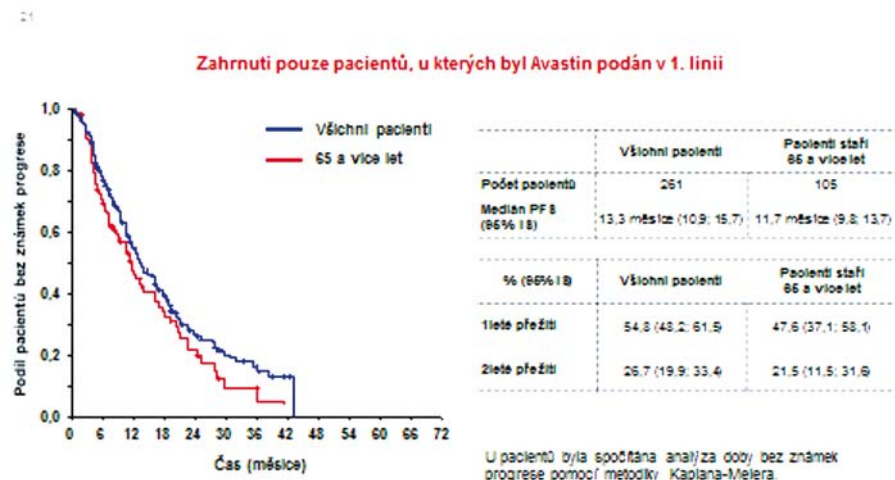
Cílem léčby metastatického onemocnění je prodloužení přežití, minimální toxicita a dobrá kvalita života.

I u nemocných vyššího věku je třeba zvažovat možnosti lokálního ošetření metastáz. A to jak možnosti chirurgické – resekce jaterních či plicních metastáz, tak i možnosti radiofrekvenční ablace či stereotaktické radioterapie. Posouzení vhodnosti jednotlivé metody je nutné v multidisciplinárním týmu s ohledem na prodloužení života, ale i na zátěž pro nemocného vyššího věku.

U většiny nemocných vzhledem k rozsahu postižení není možné použití ablačních metod. Ke zpomalení progresu onemocnění a prodloužení přežití je indikovaná systémová léčba. Chemoterapie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou.

**Obrázek 1.** Věk při zahájení léčby Avastinem



**Obrázek 2.** Celkové přežití od data zahájení léčby Avastinem**Obrázek 3.** Přežití bez známek progresu od data zahájení léčby Avastinem

Kontinuálně podávaný 5-Fluorouracil prodlužuje přežití a je lépe tolerován než 5-Fluorouracil v bolusovém podání. Přidání reduované dávky oxaliplatinu prodlužuje celkové přežití i dobu do progresu s dobrou tolerancí. Dobrou strategií je přerušované podávání nebo udržovací léčba 5-Fluorouracilem. Výměna capecitabinu za 5-Fluorouracil zvyšuje možnost toxicity hrozí vyšší riziko kardiotoxicity a účinnost je stejná. Výhodou je perorální a ambulantní podání.

Cílená anti-EGFR terapie u pacientů RAS wild type. Retrospektivní studie prokázaly stejný efekt léčby cetuximabem v monoterapii či v kombinaci s irinotecanem jako u mladší nemocných po selhání první linie léčby. V první linii byla prokázána účinnost a bezpečnost cetuximabu v monoterapii u nemocných věku nad 70 let studiemi II. fáze. Panitumumab oproti placebo prodloužil přežití i dobu do progresu nemocných RAS wild type ve skupině starších i mladších nemocných. V první a druhé linii je podáván s oxaliplatinou či irinotecanem a kontinuálně podávaným fluorouracilem. U nemocných ve vyšším věku a s komorbiditami dochází k navýšení toxicity a to

jak GIT toxicity a myelotoxicity (irinotecan), tak neurotoxicky (oxaliplatinu).

Anti-VEGFR terapie v kombinaci s chemoterapií 5-Fluorouracil či capecitabin je dobře tolerovaná, má minimální toxicitu a prodloužila přežití i dobu do progresu nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem. Studie AVEX je první randomizovaná studie III. fáze, která se zabývá možností podání systémové chemoterapie a cílené anti-VEGFR léčby u seniorů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Cílem studie je nejen účinnost kombinované chemoterapie a anti-VEGFR léčby, ale hlavně bezpečnost podávané léčby. Do studie byly zařazeni pacienti s mediánem věku 76 let (rozmezí 70–82 let) s metastatickým kolorektálním karcinomem v první linii terapie. Nemocní byli randomizováni do dvou ramen – v prvním rameni byl podáván capecitabin v monoterapii, ve druhém kombinace capecitabinu s bevacizumabem. Celkem bylo sledováno 280 nemocných. Studie prokázala prodloužení doby do progresu a celkové přežití u nemocných léčených v rameni kombinací léčby bez zvýšení toxicity. Studie AVEX je první randomizovaná

studie III. fáze s anti-VEGFR terapií u seniorů a byla v ní prokázána účinnost a bezpečnost terapie bevacizumabem u specifické podskupiny pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem starších 70 let. Její výsledky jsou mimořádně významné pro denní onkologickou praxi a pro stanovení léčebného plánu u seniorů s metastatickým kolorektálním karcinomem. Signifikantně delší doby do progresu nemoci dosáhli nemocní léčení kombinací bevacizumabu s capecitabinem, než nemocní léčení monoterapií capecitabinem (medián 9,1 měsíce versus 5,1 měsíce). Medián celkového přežití byl 20,7 měsíce ve skupině s bevacizumabem a capecitabinem a 16,8 měsíce ve skupině se samotným capecitabinem.

Toxicita byla v obou ramenech srovnatelná. Závažné nežádoucí události nastaly u 40 (30%) ze 134 nemocných v kombinované skupině a u 42 (31%) ze 136 v capecitabinové skupině. Kvůli toxickým účinkům byly dávky upraveny u 55 (41%) v kombinované skupině a u 36 (26%) v capecitabinové skupině.

V klinické praxi se terapií seniorů denně setkáváme. Léčba této podskupiny nemocných je specifická a je kladen vysoký důraz na zachování kvality života s přiměřenou účinností terapie. Kombinace bevacizumabu s capecitabinem je režimem první volby u této skupiny nemocných. Bez ohledu na RAS mutaci. Výhodou je ambulantní podání v třítydenním režimu.

Vlastní zkušenosti s léčbou seniorů je možné porovnat s výsledky randomizovaných studií díky observačnímu projektu Corect. V hodnoceném souboru 272 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem ve FN Brno bylo celkem 40,8% nemocných starších 65 let. Tito nemocní byli léčení v první linii kombinací anti-VEGFR (bevacizumab) + capecitabin. Medián celkového přežití byl u této skupiny nemocných prodloužen na 18,2 měsíce a doba do progresu na 11,2 měsíce. Publikovaná data z FN Brno korespondují s prezentovanými výsledky studie AVEX. Se vzrůstající populací seniorů je stále více významný léčebný režim, který je účinný a zároveň dobře tolerovaný, který nezhoršuje kvalitu života polymorbidních nemocných. Bevacizumab lze jako jediný cílený lék kombinovat s capecitabinem a nabízí šetrný režim léčby nemocných vyšších věkových skupin s metastazujícím kolorektálním karcinomem.

## Závěr

Léčba kolorektálního karcinomu u seniorů je vysoce specifická, je nezbytný individuální přístup s ohledem na biologický věk a komorbiditu každého jednotlivce. Cílem je prodloužení přežití s důrazem na dobrou kvalitu života. Léčba by

měla být vedena s ohledem na výsledky klinických studií zkušeným týmem. Diskuze jednotlivých případů na úrovni zkušených odborníků v multidisciplinárních týmech umožňuje jednak zvážit možnosti kurativních chirurgických výkonů, tak možnosti ablačních metod. Systémová léčba, kombinace chemoterapie a cílené léčby prodlužuje přežití i u pacientů s metastatickým onemocněním vyšších věkových skupin s dobrou kvalitou života.

## Literatura

1. 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: 1749–1759.
2. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1658–1664.
3. Bouchahda M, Macarulla T, Spano JP, et al. Cetuximab efficacy and safety in a retrospective cohort of elderly patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008; 67: 255–262.
4. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136: 737–748.
5. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology*. 2010; 78: 329–339.
6. Ong ES, Alassas M, Dunn KB, Rajput A. Colorectal cancer surgery in the elderly: acceptable morbidity? *Am J Surg*. 2008; 195: 344–348.
7. Schiffmann L, Ozcan S, Schwarz F, et al. Colorectal cancer in the elderly: surgical treatment and long-term survival. *Int J Colorectal Dis*. 2008; 23: 601–610.
8. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg*. 1995; 222: 426–434.
9. Cunningham et al, AVEX bevacizumab and capecitabine in 1st line therapy mCRC in elderly patients ASCO GI 2013 abstract 337.
10. Adam R, Frilling A, Elias D, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010; 97: 366–376.
11. 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.
12. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT Database [abstract] *J Clin Oncol*. 2009; 27(Suppl 15): Abstract 4010.
13. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 2004; 15: 1330–1338.
14. Figer A, Perez-Staub N, Carola E, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer*. 2007; 110: 2666–2671.
15. Cunningham, et al. AVEX bevacizumab and capecitabine in 1st line therapy mCRC in elderly patients ASCO GI 2013 abstract 337.

Článek přijat redakcí: 22. 7. 2014

Článek přijat k publikaci: 11. 9. 2014

---

### MUDr. Lenka Ostřížková

Interní, hematologická a onkologická klinika FN Brno  
Jihlavská 20, 625 00 Brno  
lenka.ostrizkova@fnbrno.cz

---