

IDŐSKORÚ KOLOREKTÁLIS DAGANATOS BETEGEK GYÓGYSZERES KEZELÉSE

Landherr László¹, Nagykalnai Tamás²

¹Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Központ,

²Bajcsy Zsilinszky Kórház-Rendelőintézet, Onkológiai Gondozó, Budapest

Napjainkra egyre inkább az idős emberek teszik ki az onkológiai betegek többségét. Mivel a véletlen besorolásos klinikai vizsgálatok beválasztási kritériumai többnyire kizárják a 60–65 évnél idősebbeket, nagyon kevés bizonyított adatunk van a kemoterápia és/vagy a célzott biológiai terápia valódi értékéről ebben a korosztályban. A szisztémás gyógyszeres kezelések ugyanolyan eredménnyel kecsegtetnek az idős betegeknél, mint a fiataloknál, de az időseknél a kísérőbetegségek korlátozhatják a várható élettartamot és a kezelés hatékonyságát is. Az onkológus és a geriátriai szakorvos közötti szoros együttműködés szükséges az idős rákbeteg kezelésének eldöntéséhez. Magyar Onkológia 53: 97–105, 2009

Kulcsszavak: kolorektális rák, idős beteg, szisztémás kezelés, kemoterápia, célzott terápia

Elderly patients will be the largest group of oncology patients in the future. Because of minimal participation of older patients in randomized clinical trials there is a lack of evidence-based data to make correct decisions with regard to chemotherapy and/or targeted therapy in this age group. Elderly patients have similar benefits from systemic therapies as younger counterparts, but many elders have substantial co-morbidities, which may limit the life expectancy and the effectiveness of systemic therapy. Close collaboration between oncologists and geriatrists will help make decisions on the management of elderly patients suffering from cancer. Landherr L, Nagykalnai T. Chemotherapy of elderly patients with colorectal cancer. Hungarian Oncology 53: 97–105, 2009

Keywords: colorectal cancer, elderly patients, systemic therapy, chemotherapy, targeted therapy

Közlésre érkezett:
2009. január 16.

Elfogadva:
2009. április 2.

Levelezési cím:
Dr. Landherr László
Fővárosi Önkormányzat
Uzsoki utcai Kórháza
Onkoradiológiai Központ
1145 Budapest
Uzsoki u. 29–41.
Telefon/Fax:
(06-1) 467-3776
E-mail:
landherr@uzsoki.hu

BEVEZETÉS

Az „idős” kor meghatározása ellentmondásosan érvényesül az orvosi döntésekben. Először is az életkor előrehaladása egy folyamatos változó, de 80–85 éves korban a beteg ellenálló képessége valóban hirtelen romlik. Másodszor még számszerűleg azonos életkorú betegek között is lényeges különbség van a fizikai állapot, a komorbiditás, a mentális helyzet és a teljesítményszint, stb. vonatkozásában. Kérdés, hogy kit nevezünk egyáltalán idősnek?

A jóléti társadalmakban az egészségügyi kultúra és ellátás folyamatos javulásával az élettartam növekszik, ezért számos szerző a klinikai vizsgálatokba való bevonás életkori küszöbét már 70 éves kornál húzza meg. A legtöbb klinikai vizsgálatban viszont az idős korosztály csak alulreprezentálva jelenik meg (akkor is csak a jó erőben lévők találhatók), ezért az idősebbek kezeléséről konkrét adatunk alig van. A vizsgálatokból az derül ki, hogy a való életben az egészségi állapot, a beteg önállósága, a „performance status”, stb. pontosabban jelzik a kezelésre várható választ, mint a kronológiai életkor.

A kolorektális rák (CRC) elsősorban az idősebb korosztályt érinti, az életkor meghosszabbodásával egyre több idős beteg kerül kezelésre. A tumorok 40%-a 75 éves kor fölött jelentkezik, és a gyakoriság az életkorral növekszik, 50 éves kor után minden 7 évben megduplázódik. Az USA-beli SEER felmérés szerint a 75–84 éves biztosítottak vezető haláloka a vastagbélrák (49).

Az 1990-es évek elejétől a nyirokcsomó-pozitív vastagbélrák műtét utáni, adjuváns gyógyszeres kezelése standard módszerré vált, de idősebb betegeknél ritkábban alkalmazzák: 55 éves kor előtt 78%-ban, 55–64 év között 71%-ban, 65–74 éves korban 65%-ban, 75–79 éves korban 47%-ban, 80 fölött már csak 24%-ban (37).

Az áttétes CRC (mCRC) palliatív célú kezelésének aránya szintén erősen csökken az életkorral: 70 év alatt 70%-ban, 70 éves kor fölött már csak 43%-ban kerül rá sor (21).

Az áttétes kolontumorok várható túlélése kezelés nélkül mindössze fél év körül van, de optimális kezeléssel több mint 2 év is lehet (29). A kezelések elhagyását többen azzal indokolják, hogy az idős beteg nem viselné el a gyógyszeres kezelés mellékhatásait, több,

1. táblázat. A kemoterápiára való alkalmasság felbecsülése időskorú CRC-s betegek (Balducci és Extermann után)

Erőnlét	Ismérvek	Kemoterápiára való alkalmasság
I. csoport: <i>Fitt betegek</i>	Teljesen önálló, nincs súlyos komorbiditás	Teljes dózisú kezelés adható, feltételezve, hogy a várható élet-tartam hosszabb, mint a rákos betegség alapján várható volna
II. csoport: <i>Közepes állapotú betegek</i>	Egy vagy kettő eszközös napi tevékenység nehezen megy*, vagy komorbid betegségei vannak	Az első kemoterápiás adagnál a dózis redukciója megfontolandó
III. csoport: <i>Elestett állapotú betegek</i>	Egy vagy több, egyszerű napi tevékenység is problémát jelent**. ≥3 komorbiditás. Egy vagy több geriátriai szindróma	Nem alkalmas kemoterápiára, mindössze szupportív kezelés javasolt

* = a napi élet eszközöket igénylő tevékenységeire vonatkozik: közlekedés, pénzkezelés, bevásárlás, gyógyszerek bevétele, ételek készítése;

** = a napi élet egyszerű tevékenységeire vonatkozik: elhelyezkedés, tisztálkodás, kontinencia, WC-használat, öltözködés, táplálkozás

egyidejűleg fennálló betegsége akadályozná a kezelés végrehajtását, illetve várható élettartama egyébként is kevés. A kezelések megtervezésekor figyelembe kell venni, hogy a CRC kiújulásainak 80%-a az első 3 éven belül következik be, a kiújult/áttétes betegek közül szinte senki sem éli meg az 5 évet, ezért a legalább 5 év várható élettartamú betegeknél lehet igazán sikeres az onkológiai kezelés (45).

Alapvető cél, hogy a sok-sok idős beteg közül kiemeljük azon betegeket, akiknél a legtöbb haszon származik a kezeléstől, tehát azokat, akiknél a kezelés mindenképpen javasolható, valamint azokat is, akiknél a kezelés kockázata lényegesen meghaladja a kezelés hasznát, tehát elhagyható (31).

Balducci és Extermann jó gyakorlati tanácsokat adott: egyszerűen „fit” (fitt, egészséges), „intermediate” (közepes) és „frail” (gyenge, törékeny, esendő) csoportokra osztotta az időskorúakat (2) (1. táblázat). Az nem kétséges, hogy a fitt betegeknél teljes dózisú kezelést kell végezni, és az sem kérdéses, hogy az esendő betegeknek nem ajánlott kemoterápiát adni, de mi legyen a közepes állapotban lévőkkel? Ezek a betegek maradnak a szürke zónában, itt a citotoxikus szerek használata továbbra is körültekintő megfontolást, egyedi mérlegelést igényel.

A kronológiai életkor tehát nem döntő tényező. Az egyes betegek egyéni funkcionális tartalékai, a várható élettartam egyaránt befolyásolják a terápiás döntést, ezek a változók leginkább egy mindenre kiterjedő geriátriai felméréssel értékelhetők. Utóbbi tartalmazza az egészség és a funkcionalitás minden részletét, a mentális státuszt, az emocionális státuszt/depressziót, a mindennapokhoz szükséges életműködések, az otthoni környezetet, a szocio-ökonómiai támogatottságot, a komorbiditást, a tápláltságot, a szedett gyógyszereket.

- A kétségtelenül bonyolult helyzetben a kezelőorvos leginkább négy alapkérdéssel kerül szembe (57):
- A beteg más betegségben (de rákjával együtt), vagy rák következtében fog-e meghalni?
- Várhatóan elég hosszú ideig fog-e élni ahhoz, hogy hosszas daganatos szenvedés várjon rá?
- Elviselné-e a beteg az onkológiai kezelést?

- Mennyire javítaná, vagy rontaná az onkológiai kezelés a beteg társbetegségei és geriátriai állapota miatt jelenleg fennálló életminőségét?

ÉLETKOR ÉS FARMAKOLÓGIA

Az idős betegek gyógyszeres kezeléséhez ismernünk kell az alkalmazott szerek életkorral összefüggő hatásait, ill. mellékhatásait, melyeket az alkalmazási előíratok, illetve a speciálisan az idősebbek gyógyszeres kezelésével foglalkozó dolgozatok tartalmaznak (3, 33, 34).

Nézzünk néhány példát:

- 5-FU és az életkortól függő hatás: A toxicitás az életkorral növekszik, akár bolusban, akár lassú infúzióban adagoljuk. Idősebb korban szignifikánsan több a hasmenés, hányinger, hányás, leginkább nőbetegeknél. A bolus 5-FU mellett hétszeresre (31% vs. 4%) emelkedik a súlyos hematológiai toxicitás.
- 5-FU és az életkortól független hatás: Az 5-FU levamisollal vagy lecovorinnal együttesen nem okoz életkortól függő toxicitást, kivéve a leukopeniát. Az 5-FU/LV/oxaliplatin (FOLFOX 4) használat minden életkorban azonos, és nem okoz életkortól függő extra mellékhatást, kivéve a gyakoribb grade 3 neutropeniát és trombopeniát. Adjuváns adás során a fiatal, és a „fitt” idősebb betegeknek észlelt hatások és mellékhatások gyakorlatilag megegyeznek. Az életkor miatt nem szükséges a dózis csökkentése.
- Capecitabin: Normális veseműködésnél nincs életkorral összefüggő különbség a gyógyszer farmakokinetikájában. Idősebbeknél a szokásos napi $2 \times 1250 \text{ mg/m}^2$ dózist napi $2 \times 1000 \text{ mg/m}^2$ -re lehet csökkenteni azonos hatással, de kevesebb toxicitással. A capecitabin adagját a kreatininclearancehez igazítva lehet csökkenteni, ilyenkor a súlyos hasmenés, trombopenia, kéz-láb-szindróma csak 12%-ban jelentkezik, bár a dózisintenzitás középértéke még 88%-on marad. A korral járó vesefunkciómérőleges természetesen emeli a toxicitást, ezért mér-

sékelt romlásnál (30–50 ml/min kreatininclearance esetén) alacsonyabb dózissal kell kezdeni, 30 ml/min érték alatt be kell az adagolást szüntetni.

- Oxaliplatin: A gyógyszer gyorsan eltűnik a plazmából, metabolizmusa nem a cytP-450-en keresztül megy végbe. A vese eliminálja legalább 30–50%-át. Enyhe vagy mérsékelt vesekárosodásnál (GFR>20 ml/min) nem növekszik a toxicitás. FOLFOX adása során sem szaporodott az életkorral a neurotoxicitás. Oxaliplatin-capecitabin (XELOX) adagolásnál nem befolyásolta a helyzetet sem az életkor, sem az ECOG státusz. Nincs adat arra, hogy csupán az életkor miatt csökkenteni kellene az adagot.
- Irinotecan: monoterápia során hetente vagy 3 hetente adagolandó, de a 3 heti adagolásnál kevesebb a súlyos hasmenés fiatalokban és idősekben is. A halasztott diarrhoea idősebbekben gyakoribb. A hatásban nincs életkor szerinti különbség, de 70 év fölött, kismencedei sugárkezelés után, vagy gyenge állapotban lévő betegen a dózis csökkentése javasolható. A renális vagy hepatikus eltérések rendszerint nem igényelnek dozírozási változtatásokat, kivéve, ha a bilirubin magasabb 2 mg/dl-nél, amikor is a hivatalos előírat már nem is javasolja a kezelést.
- Bevacizumab: 5 randomizált vizsgálat 1745 betegének adatait áttekintve úgy találták, hogy a 65 évnél idősebbeknél kemoterápia + bevacizumab adagolás esetén jóval magasabb az arterialis thromboemboliás események száma, mint fiatalabaknál (7,1% vs. 2,5%). A kockázatot emeli az arteriális thromboemboliás anamnézis. Áttétes CRC-ben alkalmazott 5-FU/LV/OX kezelés + bevacizumab mellett a ≥65 éveseknél nőtt a gasztrointesztinális mellékhatások és a fáradtság gyakorisága.
- Cetuximab: 70 évnél idősebb betegeknek is biztonságosan adható. Capecitabinnal együtt adva emelkedik a bőrtoxicitás gyakorisága.

AZ ADJUVÁNS KEZELÉSE ÉS AZ ÉLETKOR

Az adjuváns kezelés nyirokcsomó-pozitív (St. III) CRC-ben bizonyítottan javítja a beteg életkilátásait, és nyirokcsomó-negatív (St. II) esetek szelektált eseteiben is hatásos. Bár közvetlen életkor szerinti összehasonlítás alig történt, 7 randomizált vizsgálat metaanalízise szerint a kolontumor miatt operált idősebb betegeknek hasonló előnyök észlelhetők 5-FU-alapú kezelések mellett, mint fiatalabb társaiknál a toxicitás jelentős megnövekedése nélkül (16, 44). Ezt bizonyítják egyéb vizsgálatok is (20, 49).

Mivel a nagy klinikai vizsgálatokban alig szerepelnek idősek (főleg társbetegségeik miatt), népesség-alapú rákregiszterek adatait is felhasználhatjuk, bár ezekben nem történt véletlen besorolás, tehát az adatokból teljes értékű következtetéseket levonni nem lehet. Pl.

a Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) adatai alapján az 5-FU-alapú adjuváns kezelések eredményei mindenképpen kedvezőbbek az egyedül műtéttel kezelt betegek eredményeinél (HR: 0,66, 95% CI: 0,60–0,73) (55). Más népesség-alapú felmérésben is ezt tapasztalták (24). Abszolút értékben az 5-FU/LV-bázisú adjuváns 7%-os túlélési előnnyel jár (44).

Újabban az oxaliplatint is alkalmazzuk a standard 5-FU/LV kezeléssel együtt, és fiatal, valamint idősebb betegeknek is egyaránt kedvező eredményeket látunk (17).

A társult betegségek megrövidítik a várható élettartamot. Pl. ≥3 társbetegség évekkal lerövidíti azt (Balducci-Extermann táblázat III. csoportjába sorolandó, esendő beteg). Amint csökken a várható élettartam, csökken a hozzáadott kezelés abszolút haszna is. Így az idős, több más súlyos betegségben is szenvedő betegnél az adjuváns kemoterápia haszna igen kevés, és a beteg egészségi állapotától függően akár a kezelés teljes elhagyása is elfogadható döntés lehet (28).

Mivel a műtét utáni első 3 évben várható a kiújulások nagy része, és az első 5 évben az esetek jelentős részében kiújulás következik be, ezért a várhatóan több mint 5 év életkilátással rendelkező „fitt” idős betegeknek mindenképpen javasolt az adjuváns kezelés – függetlenül a tényleges életkortól (36). Valóban egyre többen kapnak idősebb korban is műtét utáni kezelést: míg az 1990-es évek elején a 80 évesek 22%-a, 2000 körül már ugyanezen életkorúak 40%-a részesült adjuváns kezelésben (26). Ebben része van a betegek és az orvosok döntéseinek is, hiszen például a fiatalabb orvosok jóval inkább végeznek adjuváns kezelést ($p<0,001$), mint az idősebb kollégák (28), ugyanakkor a beteg életkorának előrehaladtával egyre kevesebb oxaliplatinos kombinációt használunk (1).

AZ ÁTTÉTES CRC (mCRC) KEMOTERÁPIÁJA ÉS AZ ÉLETKOR

A kezelés „state of the art” meghatározása az onkológiában állandóan változik az ismeretek bővülése és a kezelési protokollok folyamatos megújulása miatt. A CRC sem képez kivételt, a gyógyítási lehetőségek és stratégiák gyorsan és izgalmasan változnak. Négy évtizede az egyetlen hatásos gyógyszer az 5-FU volt, és nem állt rendelkezésre effektív második választású kezelés. Szerencsére az időskorú mCRC-s betegek kezelésére ma már többféle lehetőségünk van. Az utóbbi évtized új citotoxikus és célzott biológiai gyógyszereinek köszönhetően a „salvage” kezelések esetén a túlélési arány csaknem megkettőződött, 10–12 hónapról több mint két évre meghosszabbodott (47).

Az mCRC-ben szenvedő betegek teljes túlélése kedvezőbben alakul mindhárom aktív gyógyszer (LV/5-FU, irinotecan, oxaliplatin) használatával. A jelenleg elfogadott első választású kezelés az LV és az 5-FU (kezdeti bolus, majd tartós infúzió), plusz irinotecan (FOLFIRI), vagy oxaliplatin (FOLFOX). Egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a bevacizumab bármelyik kombináci-

óba való beiktatásával nő a hatásosság. A cetuximab „frontline” használata még vizsgálat alatt van.

Az 5-FU időskori alkalmazhatóságának bizonyítékai egyre szaporodnak. 22 vizsgálat metaanalízisében 3825 mCRC-s beteg szerepelt, ezek közül 629 volt 70 év fölötti, és azt tapasztalták, hogy ezeknek a betegeknek ugyanakkora esélyük volt az 5-FU-ra adott válaszra, mint a fiatalabbaknak (24% vs. 21%, $p=0,14$). Az idős és fiatal betegek teljes túlélése azonos volt (10,8 hónap vs. 11,3 hónap, $p=0,3$). Mindkét életkori csoportban az infúziós 5-FU szignifikánsan jobb hatású volt a bolus 5-FU-nál a válaszadási arányban, a teljes túlélésben és a PFS-ben egyaránt (14).

A BICC-C randomizált fázis III vizsgálatban szintén igazolódott, hogy az 5-FU infúziós adagolása előnyösebb a bolus adagolásnál. A vizsgálat második szakaszában 117 mCRC-s beteg vagy FOLFIRI-t kapott bevacizumabbal, vagy bolus 5-FU/LV-t plusz irinotecant (mIFL) bevacizumabbal. A 65 évesnél idősebb és 65 évesnél fiatalabb betegeknek a hatásosság és a biztonságosság alcsoport-analízise szerint nem volt különbség, és mindkét életkorban az infúziós FOLFIRI + AVASTIN kezeléstől várható a magasabb haszon, mint a bolust tartalmazó kezeléstől (4).

Ezt az elméletet igazolja az a metaanalízis is, mely szerint a FOLFIRI kombináció kevésbé toxikus, magasabb a válaszadási ráta, mint az LV/5-FU és irinotecan kezelésénél, mivel ez utóbbiban kétszer bolus 5-FU szerepel (35). Napjainkban a bolus adagolás inkább kerülendő.

Irinotecan

Az új gyógyszerek közül a leghosszabb ideje áll rendelkezésünkre, ezért relatíve a legtöbb adat gyűlt össze. Egy fázis III, első vonalú irinotecan + infúziós 5-FU/LV vizsgálat retrospektív analízisében 145 beteget értékelték, 53 beteg volt 65 év fölött, 92 volt 65 év alatt (41). Nem volt különbség sem a hematológiai, sem a nem-hematológiai toxicitásban a két életkori csoport között, kivéve a febrilis neutropeniát, ami 65 év fölött 7,6%-ban, a fiatalabbaknál csak 1,1%-ban ($p=0,04$) fordult elő.

Egy 72 évesnél idősebb betegek kombinált kemoterápiájáról szóló nagy prospektív vizsgálatban mCRC első vonalában irinotecan + 48 órás 5-FU infúziós kezelést kaptak a betegek (46). 85 betegen tudták kiértékelni a hatásosságot és a biztonságosságot: grade 3–4 neutropenia, diarrhoea és asthenia 21%-ban, 17%-ban illetve 13%-ban fordult elő, tehát a szokásosnál kissé kedvezőbb is volt. Az objektív válaszadási arány csak 35% volt, ami lényegesen alacsonyabbnak adódott a fiatalabbaknál megfigyelttnél (kb. 56%), de ebben a különbségben szerepet játszhat a kezelésnek az idősebb korban történő gyakoribb korai abbahagyása, illetve a szigorúbb, toxicitástól függő dózisredukció is.

Souglakos és mtsai szerint az idős mCRC-s betegeken a FOLFIRI-vel a fiatalokhoz hasonló eredményeket lehet elérni (52).

Saltz és munkatársai 70 és 84 év között lévő – kemoterápia-naiv – mCRC-s betegeknek FOLFIRI-t adtak (42). A toxicitás általában kezelhető volt, bár egy neutropeniás sepsis is előfordult. Grade 3–4 neutropenia és hasmenés 20%-ban illetve 17%-ban fordult elő. Az objektív válaszok 36,6%-ban jelentkeztek (1 komplett és 10 részleges). A medián túlélés 14,5 hónapnak mutatkozott, ami egybevetethető egy jelentősen fiatalabb betegcsoportban észlelt 14,8 hónappal.

Az irinotecan ampullák mellé adott tájékoztatóban a 70 év feletti betegeknek dózisredukciót javasolnak a 10 évvel ezelőtti tapasztalatok alapján. Ezeket az adatokat viszont nem erősíti meg egy új vizsgálat, melyben fluoropirimidin-rezisztens betegek kaptak irinotecant második vonalban. 393 betegnek adtak teljes dózis (350 mg/m² minden harmadik héten) irinotecant, és a 70 év feletti betegeknek elérhető haszon azonos volt a fiatalabb betegeknek észleltekkkel, anélkül, hogy a toxicitás emelkedett volna. A fertőzések, láz, febrilis neutropenia gyakorisága nem volt szignifikánsan nagyobb, bár az idős betegeknek a neutropenia szaporodott ($p=0,0228$) (7).

A CRC-s betegek kezelésének életkortól függő hatásait vizsgáló legnagyobb kiértékelésében 3 randomizált klinikai vizsgálatot vettek alapul, melyekben irinotecan + 5-FU vs. egyedüli 5-FU kezelés szerepelt (15). 2691 beteg adatait gyűjtötték össze. 599 beteg volt ≥ 70 éves, 2092 volt 70 év alatt. A FU/FA kezeléshez képest az irinotecan hozzáadása a fiatalabbakban és az idősebbekben egyaránt javította a válaszadási arányokat (46,6% vs. 29,0% $p<0,0001$; valamint 50,5% vs. 30,3%, $p<0,0001$). Az irinotecan-tartalmú kombináció mind a két csoportban javította a PFS-t (fiatalabb-idősebb sorrendben: HR: 0,77, 95% CI: 0,70–0,85, $p<0,0001$; valamint HR: 0,75, 95% CI: 0,61–0,90, $p=0,0026$). Fiatalabb betegekben a teljes túlélés javult a kombinációs kezelés használatával (HR: 0,83, 95% CI: 0,75–0,92, $p=0,0003$). Az idősebb betegek esetén ez csak tendenciaként jelentkezett (HR: 0,87, 95% CI: 0,72–1,05, $p=0,15$). A regressziós analízisben nem volt szignifikáns kölcsönhatás a kezelési karok és az életkor között. A monoterápia és a kombinált kezelések között mind fiatalabbakban, mind idősebbekben az elvárható toxicitási különbségek jelentek meg. Sem a hányás, sem a hepatotoxicitás mértéke nem függött a beteg életkorától.

Tehát az idősebb betegeknek az irinotecan-tartalmú kombinált kemoterápia hasonló előnyökkel jár, mint fiatalabbakon, és a toxicitás kockázata is azonos.

Oxaliplatin

A maximális hatás elérésére az előrehaladott CRC-s betegeknek minden olyan gyógyszert fel kell használni, ami aktivitást mutat ebben a betegségben. Az oxaliplatin monoterápiában és kombinációban is az irinotecanhoz hasonló eredményt produkál, de a kumulatív szenzoros neuropathia korlátozza használatát. Általában tartható a hatás/biztonságosság arány idős

betegeknél is, különösen az adjuváns vagy első vonalú kezelésekben. FOLFOX kezelésben részesült 1408 beteg biztonságossági adatait értékelték a 70 év alatti és a 70–75 éves betegcsoportokon (56), és úgy látták, hogy a neurológiai és egyéb toxicitás nem növekszik az életkorral, kivéve a neutropenia, a thrombocytopenia, a stomatitis és a hasmenés arányainak enyhe emelkedését. A medián élettartam első vonalú kezelés után a 70 év alattiaknál 16,5 hónap, a 70–75 közöttieké 15,3 hónap, második választású kezelés esetén 11,2 hónap vs. 9,6 hónap volt.

Négy pivotális fázis IV vizsgálat adatai szerint (1567 beteg) a 70 év feletti betegcsoportban a FOLFOX kezelés egyaránt kedvező a válasz, a kiújulás nélküli túlélés, a PFS ideje és az OS szempontjából, ugyanúgy, mint a fiatalabb betegeknél (17). Az anyagban szereplő betegek 16%-a (304 beteg) volt 70 év fölött, stádium szerinti megoszlásuk (adjuváns, első és második vonalú kezelés) a fiatalabbakéval azonos volt. Az életkor és a túlélés között nem volt szignifikáns összefüggés ($p=0,22$), az életkor, a kezelés és a válasz összefüggése sem változott, amennyiben az életkort vették folyamatos változóként. Sem az 5-FU/LV, sem az oxaliplatin dózisdensitása nem különbözött a 70 év alatti és fölötti betegeknél, ami arra utal, hogy az életkor nem befolyásolta a gyógyszerek adagolását – kétségtelen, hogy az idősebbek összességében kevesebb ciklust kaptak. Az idősebb betegeknél mérsékeltlen több grade 3–4 neutropeniát (49%) és thrombopeniát (5%) lehetett megfigyelni, mint a fiatalabb betegcsoportban (43% és 2%, $p=0,04$). A hasmenést, hányingert, hányást, fáradtságot, grade 3–4 neurológiai toxicitást nem befolyásolta az életkor.

Egy másik vizsgálatban 47, mCRC-ben szenvedő 70 év feletti beteget kezeltek oxaliplatinnal + orális uracil/tegafurral (UFT) + orális LV-vel első vonalban (40). Az objektív válaszadási arány 51%-os volt (4% komplett), a medián OS idő 14,1 hónapnak adódott. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy mérsékelt volt, és nem befolyásolta az életminőséget még ilyen korban sem. Grade 3–4 perifériás neuropathiát 12,7%-ban, hasmenést 17%-ban találtak.

Az életkor nem tekinthető a válasz prognosztikai faktorának De Gramont korai oxaliplatin-5-FU/LV vizsgálatában sem (9), bár a grade 3–4 hasmenés gyakoribb volt az időseknél (18,8% vs. 8% a fiataloknál, $p=0,034$). Más beszámoló is közli, hogy idősebbeknél több a súlyos hasmenés oxaliplatin és elhúzódó 5-FU kezelés esetén (32), 70 év fölötti betegeknél 21%, 70 év alattiaknál csak 8% grade 4 hasmenést észleltek. A kronomodulált 5-FU infúziós kezeléseknél 10% és 3% volt az idősek ill. a fiatalok súlyos hasmenésének előfordulása.

Capecitabin

Egyre több adat áll rendelkezésünkre az orális fluoropirimidin kezelésekről is. Az adatok azt jelzik, hogy a capecitabin hatásos és jól tolerálható az idősek em-

berek első vonalú kezelése során (10), ezért az 5-FU/LV kombináció alternatívája lehet (59).

Idős betegeken is vizsgálták a capecitabin-irinotecan (CAPIRI) és a capecitabin-oxaliplatin kombinációkat (XELOX). A CAPIRI 68–81 éves betegeknél jó hatásosságot és tolerálhatóságot mutatott, kezeléssel összefüggő halálozás nem történt, és nem volt grade 3–4 toxicitás sem (5).

A XELOX kombináció idősek betegeknél első vonalú kezelésében 36–58%-os válaszadással járt, a medián OS 13,2–14,4 hónap volt (8, 11, 59). Fiatalabb betegeken a XELOX mellett 44–55%-os válaszadás és 17–20 hónapos OS várható.

Twelves (59) vizsgálatában idősebbeknek (≥ 65) és fiatalabbaknak adtak 8 ciklus XELOX kezelést, a válaszadási arányok hasonlóak voltak (58% vs. 52%). Az életkor nem befolyásolta szignifikánsan a progresszióig eltelt időt ($p=0,85$), de a teljes túlélés idejét sem ($p=0,65$). A hematológiai toxicitások idősebb és fiatalabb életkorban sem voltak gyakoriak, grade 4 neutropenia nem is fordult elő. Az idősek betegeknél XELOX kezelése mellett 22%-ban hasmenés, 16%-ban asthenia, 6–14%-ban hányinger/hányás, 6–7%-ban neutropenia, 6–12%-ban thrombopenia, és 6–9%-ban perifériás neuropathia volt észlelhető. A mellékhatások gyakorisága a kéz-láb-szindróma kivételével hasonló volt, mely csak a fiatalabb csoportban volt jellemző. Az idősebb betegeknél a thrombocytopenia is ritkább volt, mint a fiataloknál (2% vs. 6%). Megjegyzendő, hogy csak kevés idősek betegeknél eszkalálták a capecitabin dózisát napi 2×1000 mg/m²-ről 2×1250 mg/m²-re (8).

Dán kutatók a palliatív capecitabin-alapú kemoterápia relatív hasznosságát és tolerálhatóságát (monoterápiában vagy oxaliplatinnal) hasonlították össze 57 idősek betegen (70–82 évesek) és 203 fiatalabb betegen (25). A válaszadási arányok (33% és 37%), a progresszióig eltelt medián idő (6,0 vs. 5,5 hónap), a medián teljes túlélés (12,5 vs. 8,4 hónap) statisztikailag hasonló értékeket mutattak a két csoportnál. Életkortól függetlenül, kb. azonos arányban fordultak elő a grade 3–4 mellékhatások.

A FOCUS2 vizsgálatban az 5-FU helyett capecitabint adtak 460 idősek, esendő, kemoterápia-naiv mCRC-s betegeknél. A betegeket négy különböző kezelésre randomizálták (infúziós FU/LV, oxaliplatin + FU, capecitabin, vagy capecitabin + oxaliplatin), de nem változott sem a hatásosság, sem az életminőség, viszont jelentősen emelkedett a toxicitás. Az 5-FU + oxaliplatin csoportban volt a legmagasabb a válaszadási arány grade 3 toxicitás nélkül, de romlott az életminőség (50).

Bár az életkor önmagában nem zárja ki a capecitabin használatát, fontos figyelembe venni a vesefunkciós értékeket. A capecitabin „over-antikoagulációval” társulhat kumarin-típusú antikoagulánsokat szedőknél (megnövekedett prothrombin idő és INR), vérzéssel vagy vérzés nélkül, különösen a 60 év fölöttiekéknél.

Az újabb orális fluoropirimidineket, pl. az UFT-t és az S-1-et mostanában vizsgálják, valószínűleg hatáso-

sabbak, kevésbé toxikusak, és könnyebb a kezelés kivitelezése is. Az UFT-t LV-vel együtt tesztelik egy fázis II vizsgálatban 58 mCRC-s, 75 év fölötti betegen. A medián PFS idő 4,6 hónap, a medián OS 13 hónap. Bár az 56 betegből 31-nél (55%) grade 3–4 toxicitás jelentkezett, egyik betegnél sem volt grade 3-nál magasabb kéz-láb-szindróma. Az átlagos 81 éves életkor ellenére (volt 90 éves beteg is!) az eredmények a többi mCRC-s vizsgálat 59–60 éves betegcsoportjának adataival egyeznek. Ezek szintén alátámasztják azt a megállapítást, hogy az idős kor önmagában nem zárja ki a hatásos kezelés lehetőségét (22).

AZ MCRC CÉLZOTT BIOLÓGIAI KEZELÉSEI ÉS AZ ÉLETKOR

Bevacizumab

Farmakokinetikája a különböző életkorokban azonos. Egy fázis II, első vonalú vizsgálatban az 5-FU kezeléshez 209 mCRC-s irinotecan kezelésre alkalmatlan betegnek adtak bevacizumabot (27). Közülük 168-an voltak 65 év felettiek és a PFS medián értéke szignifikánsan hosszabb volt azoknál, akik az 5-FU-n kívül bevacizumabot is kaptak (9,2 hónap vs. 5,5 hónap, $p=0,0002$) (71,3 év vs. 70,7 év átlagéletkor). A grade 3 hipertenzió a várhatóan megfelelően lényegesen több volt a bevacizumabot kapók között (16% vs. 3%), de ez gyógyszeresen kezelhető volt. Arteriás thromboembolia (ATE) 10 esetben fordult elő az 5-FU + bevacizumab csoportban, és csak 5 esetben az egyedüli 5-FU csoportban.

Az ATE kockázata minden bevacizumab kezelésnél magasabb: 5 randomizált vizsgálat 1745 különféle áttétes tumorban szenvedő betegénél (emlő, kolorektális, NSCLC) a kemoterápia mellé adott bevacizumab kezelés esetén 3,8%, az egyedüli kemoterápiát kapóknál csak 1,7% volt az ATE előfordulása ($p<0,01$) (51).

A Hurwitz-féle fázis III vizsgálatban IFL kezelést adtak bevacizumabbal vagy anélkül (23). A kezelt 392 betegből 114 volt 65 évnél idősebb. A bevacizumabot kapók között jóval több volt a hipertenzió, mint az IFL plusz placebo csoportban, viszont ez a mellékhatás standard orális antihipertenzív szerekekkel jól uralható volt. A grade 3–4 leukopenia 5%-kal magasabb volt időseknél, mint a fiataloknál.

Hasonló eredményre jutott két fázis II vizsgálat is 5-FU/LV kezelés plusz-mínusz bevacizumab adagolással. Egyedül a grade 3 hipertenzió és a trombózis emelkedett a bevacizumab hozzáadásával, de az életkortól függetlenül.

Az 1953 betegén végzett BRiTE vizsgálat adatai szintén frissek (53, 54). Ebben a bevacizumab biztonságossága, hatásossága (PFS és 1 éves túlélés) azonos volt a 65 alatti és 65 fölötti életkorokban, és az életkort nem találták szignifikáns prediktív faktornak a bevacizumab által okozott mellékhatások tekintetében. Többváltozós analízissel úgy találták, hogy egyedül a performance

status és az arteriás thromboemboliás anamnézis utalt az ATE képeiben megjelenő súlyos mellékhatásra. Ebben a vizsgálatban sem volt az életkor jellegzetes faktor a bevacizumab által okozott mellékhatások tekintetében. Ezeket az adatokat a BRiTE munkacsoport a 2008-as ASCO-kongresszuson megerősítette (30). 896 legalább 65 éves beteg és 161 legkevesebb 80 éves beteg toxicitási adatait adták elő. Az idősebb betegeknek talált magasabb ATE-n kívül (4,1% 75 fölött, 4,3% 80 fölött) a bevacizumab által okozott mellékhatások megegyeztek a 65 év alattiaknál észleltekkkel.

A Mayo Klinikán kezelt 60 betegből 19 volt 70–74 éves, 21 volt 75 év feletti. Az ATE gyakorisága a ≥ 75 éveseknél volt a magasabb (19%) a 70–74 évesekhez képest (11%). A grade 3 hipertenzió is gyakoribb volt (29% vs. 11%, vs. a 65–69 éveseknél 10%) (39).

Egy spanyol vizsgálatban 59 beteget kezeltek első vonalban capecitabinnal és bevacizumabbal. Kéz-láb-szindróma, hasmenés és asthenia egyaránt 30%-ban fordult elő, de a bevacizumabbal összefüggő mellékhatás, a hipertenzió csak 14%-os gyakorisággal mutatkozott (12).

Egy másik vizsgálatban csak 16 beteg szerepelt (70 évnél idősebbek): heti kétszeri capecitabint plusz bevacizumabot kaptak. Három betegnél láttak ATE-t, mely miatt a bevacizumab megszakítására kényszerültek, bár mindegyik ATE teljesen megoldódott (38).

A Genetech post hoc analízist végzett 618 kolorektális-, emlőtumoros, és nem-kissejtes tüdőrákos, 65 évnél idősebb kemoterápia + bevacizumab kezeléssel ellátott beteg adatait felhasználva (48). Az ATE kockázata növekedett bevacizumab adagolás esetén (HR: 2,0, 95% CI: 1,05–3,75, $p=0,031$), de a vénás trombózisok száma csaknem változatlan maradt (HR: 0,89, 95% CI: 0,66–1,20, $p=0,44$). Az ATE megjelenése vagy korábbi ATE ($p<0,001$), vagy 65 évnél magasabb életkor ($p=0,01$) esetén volt megfigyelhető.

A BICC-C vizsgálatban FOLFIRI + bevacizumab használatkor nem volt hatásossági és biztonságossági különbség a 65 évnél idősebb mCRC-s betegek és a fiatalabbak között (4).

Összegezve, az mCRC-ben szenvedő idős betegeknek első vonalú kezelésként lehetséges bevacizumabot is ajánlani – különösen akkor, ha nem áll fenn független kockázati faktorként az arteriosclerosis vagy cerebrovascularis anamnézis. Idős, arteriális előzményekkel rendelkező betegeknek a bevacizumab kezelést külön meg kell fontolni, és meg kell beszélni a beteggel a várható a kockázat-haszon arányt.

Cetuximab

Az EGFR elleni kimérikus monoklonális antitest, blokkolja a sejt túlélését, és a sejtciklusban történő progressziót, az angiogenezist, a migrációt és az áttétképződést. A leggyakoribb toxicitások ($>10\%$): dyspnoe, bőrtünetek, infúziós reakció, mucositis, átmeneti májenzim-emelkedés. Gyakran monoterápiában használják idős betegek-

nél. Egy 41 beteget tartalmazó vizsgálatban az átlagos életkor 76 év volt. A leggyakoribb mellékhatások: akne-szerű bőrkiütések grade 1–2: 54%, grade 3: 10%, köröm-toxicitás grade 1–2: 7%, infúziós toxicitás grade 1–2: 5%.

Egy retrospektív vizsgálatban nem reszekált kolorektális tumoros betegeket kezeltek CPT-11 adás utáni progresszió esetén cetuximab plusz CPT-11-gyel (6). A szerzőknek összesen 67 betege volt (≥ 70 évesek, átlag 77 év), akiknél 400 mg/m² telítő adag (2 óra alatt) után heti 250 mg/m² adagot adtak hetenként. A leggyakoribb toxicitások: akne-szerű bőrelváltozás grade 2: 35%, grade 3: 13%, hasmenés grade 3: 16%, grade 4: 3%, neutropenia grade 3: 6%, grade 4: 7%.

A TTD vizsgálatban 66 kezeletlen betegnél alkalmaztak capecitabin monoterápiát (2500 mg/m²/nap), vagy capecitabint és cetuximabot (ilyenkor a capecitabin adagját napi 2000 mg/m²-re csökkentették) (19). Grade 3–4 akne-szerű bőrkiütést 24%-ban láttak. Láthatóan rontotta a cetuximab bőrtoxicitását a capecitabin hozzáadása, hiszen pl. CPT-11-gyel kombinálva csak 9,4% grade 3–4 bőrtoxicitás volt észlelhető.

Összegezve, a cetuximab biztonságos, a fiatalokkal összehasonlítva elfogadhatóan tolerálható idős betegeken is. Fej-nyaki rákban adva sugárkezeléssel együtt is biztonságos, mCRC esetén pedig a fej-nyaki daganatoknál alkalmazott cisplatin-toxicitással sem kell számolni.

MEGBESZÉLÉS

A CRC elsősorban az idős korúak betegsége, ugyanakkor a népesség átlagos életkora egyre növekszik, tehát egyre több idős betegünk lesz. Sajnos viszonylag kevés véletlen besorolású kontrollált vizsgálati adatunk van az idős betegek kezelési eredményeiről, viszont jelentős mennyiségű adat gyűlt össze a népesség-alapú kiértékelésekből és a gyakorlati megfigyelésekből. Ezek szerint a szisztémás gyógyszeres kezelések hatásossága és biztonságossága a jó erőállapotban lévő (fitt) idős betegeknél megegyezik a fiatalokéval, ezért a randomizált klinikai vizsgálatokban való részvételük a jövőben indokolt. Sajnos az idős betegek többsége sem a „fitt”, sem az „esendő” csoportba nem sorolható, hanem a „közepes” csoportba tartozik, ahol egyelőre nem lehet pontosan megfogalmazni a szükséges gyógyszeres kezelések minőségi és mennyiségi előnyeit sem (43).

A szisztémás gyógyszeres kezelések haszna CRC-ben az utóbbi negyedszázadban egyértelművé vált. A kiújulások csökkentek, a kiújulásig eltelt idő megnyúlt, a várható élettartam lényegesen megnőtt. A kezelés fejlődésének következtében a CRC is lassan krónikus betegségnek tekintendő, a kezelési stratégia is ehhez igazodik. A klinikusi döntések az egyszerű „kezeljünk vagy ne kezeljünk” helyzetből elmozdultak: ma már az a kérdés, hogy melyik gyógyszert használjuk, milyen kombinációban és milyen sorrendben. A túlélés meghosszabbodásával a betegek elég sokáig élnek ahhoz, hogy a második, sőt harmadik vonalú kezelésektől is

újabb eredmény legyen várható. Ez a jelenség a fiatalabb és az idősebb betegekre egyaránt vonatkozik.

A harmadik stádiumú CRC adjuváns kezelése a klinikai onkológusok elé tornyosuló egyik tipikus komplex probléma, hiszen el kell dönteni, hogy kell-e kezelni a beteget, és ha igen, akkor milyen módon. Bár a fiatalabb betegeken végzett nagy összehasonlító klinikai vizsgálatok egyre inkább definiálják az optimális kezelést, a folyamatosan növekvő idősebb populáció számára ma is a beteg állapotát individuálisan kiértékelő döntésekre van szükség. Még ma is kérdéses az esendő állapotú betegek kezelésének szükségessége (13).

A CRC kezelésére használt leghatásosabb gyógyszer-kombináció jelenleg a FOLFIRI és a FOLFOX (18). Mind az irinotecan-, mind az oxaliplatin-alapú kemo-terápiák alkalmasak idős betegek kezelésére is, de kétségtelen, hogy a toxicitási eltérések befolyásolhatják a kezelések megválasztását. Például a grade 3–4 neurológiai toxicitás kizárólag az első vonalú FOLFOX kezelést kapók körében jelentkezett, nem is ritkán, 34%-ban. A grade 3–4 neutropenia és thrombopenia szintén gyakoribb FOLFOX esetén, mint FOLFIRI adása mellett (44% vs. 24%, $p=0,003$, és 5% vs. 0%, $p=0,01$). A grade 2–3 fáradtság viszont FOLFIRI mellett gyakoribb (31% vs. 18%, $p=0,03$), de ez figyelhető meg kevésbé gyakori mellékhatások esetén is: febrilis neutropenia (7% vs. 0%), nausea (13% vs. 3%), hányás (10% vs. 3%), mucositis (10% vs. 1%). A grade 2 alopecia szintén a FOLFIRI mellett gyakoribb (24% vs. 9%, $p=0,003$) (31, 58).

Az orálisan alkalmazható capecitabin hatásossága idős betegeknél is megfelelő és elfogadhatóan tolerálható – de csak jó vesefunkció mellett. Figyelembe kell venni az orális adagolásnál a csökkent compliance-et is. Mai ismereteink szerint a capecitabin és az egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatások csekélyek, de a sok gyógyszert szedő idős embereknél váratlan toxicitások, vagy teljes rezisztencia léphetnek fel.

A molekuláris célzott kezelések idős betegeken való alkalmazásának különösebb ellenjavallata nincs, kétségtelenül figyelembe kell venni a beteg anamnéziséit, és egyéb, társult betegségeit.

IRODALOM

1. Ananda S, Field KM, Kosmider S, et al. Patient age and comorbidity are major determinants of adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer in routine clinical practice. *J Clin Oncol* 26:4516–4517, 2008
2. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. *Oncologist* 5:224–237, 2000
3. Barni S, Cabbidu M, Petrelli F. Toxicity of targeted therapies in elderly patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 8:1965–1976, 2008
4. Barrueco J, Marschall J, Michell E, et al. Safety and efficacy of the first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in mCRC patients >65 years compared with those ≤ 65 . The BICC-C study. *Proc ASCO* 25 (Suppl 18):182s, Abstr 4076, 2007
5. Bollina R, Beretta G, Toniolo D, et al. Capecitabine© and irinotecan (I)(CAPIRI): A good combination in elderly patients (pts) with advanced colorectal cancer (ACRC) as first-line chemotherapy (CT). Preliminary results of a phase II trial. *Proc ASCO* 22:1332, 2003

6. Bouchahda M, Maraculla T, Spano JP. Cetuximab and irinotecan-based chemotherapy as an active and safe treatment option for elderly patients with extensively pre-treated metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 25 (Suppl 18):627s, Abstr 14528, 2007
7. 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* 91:1453–1458, 2004
8. Comella P, Natale D, Farris A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma: Final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group Trial 0108. *Cancer* 104:282–289, 2005
9. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938–2947, 2000
10. Feliú J, Escudero P, Losa F, et al. A Phase II study of capecitabine (X) in elderly patients (p) as 1st line treatment for patients (pts) with advanced or metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ASCO* 22:3567, 2004
11. Feliú J, Salut A, Escudero P, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment of elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 94:969–975, 2006
12. Feliú J, Salut A, Safont M, et al. First-line bevacizumab plus capecitabine for elderly patients with metastatic colorectal cancer: BECA trial. *J Clin Oncol* 26(Suppl): Abstr 15120, 2008
13. Field K, Kosmider S, Jefford M, et al. Chemotherapy dosing strategies in the obese, elderly, and thin patient: Results of a nationwide survey. *J Oncol Pract* 4:108–113, 2008
14. 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* 15:1330–1338, 2004
15. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 26:1443–1451, 2008
16. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 22:1797–1806, 2004
17. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24:4085–4091, 2006
18. Goldberg RM. Advances in the treatment of metastatic colorectal cancer. *The Oncologist* 10(Suppl 3):40–48, 2005
19. Gravalos C, Rivers F, Massuti B, et al. Cetuximab and capecitabine as first-line treatment for elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): preliminary results of TTD trial. *J Clin Oncol* 26(Suppl): Abstr 15027, 2008
20. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage ii and iii colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 23:8670–8678, 2005
21. Ho C, O'Reilly S, Ng K, et al. Population-based analysis of patients with advanced colorectal cancer: The impact of age on treatment and outcomes. *J Clin Oncol* 23:274s, Abstr 3614, 2005
22. Hochster HS, Luo W, Popa EC, et al. Phase II study of uracil-tegafur with leucovorin in elderly (≥ 75 years old) patients with colorectal cancer: ECOG 1299. *J Clin Oncol* 25:5397–5402, 2007
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335–2342, 2004
24. Iwashyna 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* 20:3992–3998, 2002
25. Jensen SA, Lønborg JT, Sørensen JB. Benefits and risks of palliative capecitabine based therapy to elderly patients with advanced colorectal cancer: Danish single centre experience. *Acta Oncol* 45:67–76, 2006
26. Jessup JM, Stewart A, Greene FL, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: Implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA* 294:2703–2711, 2005
27. Kabbinnar FF, Schultz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 23:3697–3705, 2005
28. Keating NL, Landrum MB, Klabunde CN, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: Do physicians agree about the importance of patients age and comorbidity? *J Clin Oncol* 26:2532–2537, 2008
29. Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: Current options, current evidence. *J Clin Oncol* 23:4553–4560, 2005
30. Kozloff MF, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab (BV) and chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer: results from the BRiTE observational cohort study. *J Clin Oncol* 26 (Suppl): Abstr 4026, 2008
31. Köhne C-H, Folprecht G, Goldberg RM, et al. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist* 13:390–402, 2008
32. Levi F, Zidani R, Focan C, et al. Age-independent benefit of chronotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer within multicenter randomized Phase III trials. *Proc ASCO* 21:1431, 2002
33. Lichtman SM, Boparai MK. Anticancer drug therapy in the older cancer patients: pharmacology and polypharmacy. *Curr Treat Options Oncol* 9:191–203, 2008
34. Lichtman SM, Eildiers H, Chatelut E, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of chemotherapy in older patients – an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 25:1832–1843, 2007
35. Mitry E, Tournigand C, André T, et al. Comparison of the tolerance and efficacy of LV5FU2-CPT11 and FOLFIRI regimens in front-line treatment of advanced colorectal cancer – a pooled analysis of 254 patients included in 2 randomized trials. *Proc ASCO* 22:3576, 2004
36. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: Making the right decision. *J Clin Oncol* 25:1870–1875, 2007
37. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS, et al. Age, sex, and racial difference in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20:1192–1202, 2002
38. Puthillath AA, Mashtare T, Wilding G, et al. A Phase II study of first-line biweekly regimen of capecitabine (CAP) and bevacizumab (BV) in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancer Symposium, Orlando FL, USA, 25–27 January 2008*, Abstr 511
39. Raman AK, Lombardo JC, Chandrasekhar R, et al. Bevacizumab (BV) related adverse events among various age groups of elderly patients with advanced colorectal cancer. *Proc ASCO* 25(18 Suppl): Abstr 14546, 2007
40. Rosati G, Cordio S, Tucci A, et al. Phase II trial of oxaliplatin and tegafur/uracil and oral folinic acid for advanced or metastatic colorectal cancer in elderly patients. *Oncology* 69:122–129, 2005
41. Rougier P, Mitry E, Cunningham D, et al. Is age a prognostic factor of toxicity and efficacy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) receiving irinotecan in combination with 5FU/folinic acid (FA). *Proc ASCO* 22:1072, 2003
42. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 343:905–914, 2000
43. Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM. Managing older patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25:1891–1897, 2007
44. 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* 345:1091–1097, 2001
45. Sargent J, Wieand HS, Benedetti J, et al. Disease-free survival vs overall survival as a primary endpoint for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 12,915 patients on 15 randomized trials. *J Clin Oncol* 22 (Suppl):246a, Abstr 3502, 2004

46. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, et al. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol* 23:3545–3551, 2005
47. Saunders M, Iveson T. Management of advanced colorectal cancer: State of the art. *Br J Cancer* 95:131–138, 2006
48. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden N, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 99:1232–1239, 2007
49. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, et al. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 93:850–857, 2001
50. Seymour MT, Maughan TS, Wasan HS, et al. Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer: The FOCUS2 trial. *Proc ASCO* 25:9030, 2007
51. Skillings JR, Johnson DH, Miller F, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *Proc ASCO* 23:3019, 2005
52. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, et al. Combination of irinotecan (CPT11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A phase II trial. *Oncology* 69:384–390, 2005
53. Sugrue MM, Kozloff H, Hainsworth J, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with mCRC: Results from the BRiTE registry. *Gastrointestinal Cancer Symposium, Orlando, FL, USA, 19–21 January 2007, Abstr* 345
54. Sugrue MM, Yi J, Purdie DM, et al. Serious arterial thromboembolic events (sATE) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with bevacizumab (BV): results from the BRiTE registry. *Proc ASCO* 25(18 Suppl):Abstr 4136, 2007
55. 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* 136:349–357, 2002
56. Tabah-Fisch I, Maindrault-Goebel F, Benavides M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV is feasible, safe, and active in elderly colorectal cancer (CRC) patients. *Proc ASCO* 21:56, 2002
57. Terret C, Zulian GB, Naiem A, et al. Multidisciplinary approach to the geriatric oncology patients. *J Clin Oncol* 25:1876–1881, 2007
58. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GRECOR study. *J Clin Oncol* 22:229–237, 2004
59. Twelves C, Butts CA, Cassidy J, et al. Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: Post hoc analysis of a large Phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 5:101–107, 2005