

Krzysztof Krzemieniecki

Klinika Onkologii *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Leczenie raka jelita grubego u chorych w podeszłym wieku

Treatment of colorectal cancer in elderly patients

Przedruk z *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012; 8 (2), 60–64

STRESZCZENIE

Nowotwory jelita grubego oraz odbytnicy stanowią przykład zachorowania związanego epidemiologicznie z wiekiem. U chorych powyżej 60. roku życia zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego raka jelita grubego konieczne jest bezwzględne przestrzeganie protokołów jakości zabiegu operacyjnego, gdyż w innym przypadku istnieje prawdopodobieństwo przedwczesnej śmierci chorego. Na podstawie przeprowadzonej analizy można zaproponować leczenie laparoskopowe części chorych powyżej 75. roku życia, zwłaszcza ze zwiększonym ryzykiem powikłań chirurgicznych. Nie rekomenduje się leczenia operacyjnego u chorych powyżej 80. roku życia z rozsia-

nym rakiem jelita grubego, o ile nie ma bezpośredniego zagrożenia niedrożnością w ciągu kilku najbliższych miesięcy. Zaledwie 40% osób w wieku powyżej 75. roku życia otrzymuje leczenie uzupełniające, czego nie można wytłumaczyć schorzeniami współistniejącymi lub złym stanem chorych. W tej grupie wiekowej coraz częściej podaje się kapecytabinę, a także oksaliplatinę. Generalnie możliwe jest stosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie pod warunkiem dobrego doboru chorych. Niepokojący jest fakt zbyt agresywnego postępowania onkologicznego u chorych w okresie terminalnym choroby.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3, 117–122

Słowa kluczowe: nowotwory jelita grubego, wiek biologiczny, jakość leczenia, strategia leczenia

ABSTRACT

Colorectal cancer is a good example of the age-related disease. The unconditional adherence to quality of the surgery procedures is required among patients above 60 year old, otherwise the risk of premature death is increased. The laparoscopic procedure maybe offered to elderly patients, especially those with high risk of postoperative complications. Surgery is not advised to the individuals in their eighties presenting metastatic colorectal cancer unless there is a high risk of bowel occlusion in the nearest future. No more than 40% of colorectal patients receive recommended adjuvant treatment when they are

older than 75 years and possible poor performance status or co morbidities in some patients are not enough to explain these data. Continuous increase in the administration of capecitabine and oxaliplatin is observed in treatment of elderly. The molecular targeted therapies maybe considered in older population with metastatic colorectal cancer as long as careful and cautious patients' selection is assured. According to some clinical data the observed overtreatment in terminally ill patients is very alarming.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3, 117–122

Key words: colorectal cancer, biologic age, treatment quality, management strategy

WSTĘP

Nowotwory jelita grubego oraz odbytnicy stanowią przykład zachorowania związanego epidemiologicznie z wiekiem. Obserwuje

się wzrost zachorowań wraz z wydłużaniem się średniego czasu życia człowieka. W 2008 roku w Polsce odnotowano ponad 7000 nowych zachorowań na nowotwory jelit w grupie chorych powyżej 70. roku (tab. 1).

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med.
Krzysztof Krzemieniecki
Klinika Onkologii UJCM
ul. Śniadeckich 10,
31–531 Kraków
e-mail:
kkrzemieniecki@su.krakow.pl

Tabela 1. Częstość występowania raka jelita grubego w Polsce u chorych w wieku 70 lat i starszych (dane Krajowego Rejestru Nowotworów, 2008 r.)

Płeć	70–74	75–79	80–84	85+	Razem
K:C18	675	684	489	304	2152
K:C19	65	67	33	14	179
K:C20	386	337	235	141	1099
Razem	1126	1088	757	459	3430
M:C18	802	715	391	171	2079
M:C19	95	74	27	10	206
M:C20	544	444	246	102	1336
Razem	1441	1233	664	283	3621
Globalnie	2567	2321	1421	742	7051

K — kobiety; M — mężczyźni; C18 — nowotwór jelita grubego; C19 — nowotwór zgięcia esiczo--odbytniczego; C20 — nowotwór odbytnicy

Ludzie starsi są mniej podatni na działania profilaktyczne, a programy przesiewowe są adresowane do nieco młodszej populacji. Do tego mniejsza czujność onkologiczna, słaba dostępność do specjalistycznej diagnostyki oraz niektóre cechy mentalnościowe charakterystyczne dla osób w podeszłym wieku powodują często późniejsze rozpoznawanie nowotworów, w tym jelita grubego.

Upośledzone rezerwy funkcjonalne związane z wiekiem, schorzenia współistniejące oraz polipragmazja mogą stanowić ograniczenia w doborze metody leczenia oraz zwiększać ryzyko limitujących lub groźnych dla życia powikłań.

JAKOŚĆ LECZENIA CHIRURGICZNEGO

Coraz częściej za miernik jakości operacji nowotworów jelita grubego uważa się liczbę usuniętych węzłów chłonnych (LNY, lymph node yield). Przeprowadzono analizę odsetka LNY u ponad 100 000 chorych operowanych z powodu raka jelita grubego w latach 1992–2004, dysponując danymi pochodzącymi z The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). Baza danych obejmowała chorych niezależnie od wieku. Jako pozytywne kryterium prognostyczne przyjęto usunięcie minimum 12 węzłów chłonnych. Analiza ujawniła, że średnia licz-

ba LNY obniża się z wiekiem. Przykładowo w grupie najmłodszej (< 40. rż.) wynosiła 18,7 węzłów, a w grupie najstarszej (> 70. rż.) 11,4 węzłów chłonnych, przy czym różnica osiągnęła istotność statystyczną ($p < 0,001$). W przypadku chorych z najmłodszej grupy odsetek osób z minimum 12 usuniętymi węzłami dotyczył 69,9%, zaś w grupie najstarszej nieznacznie przekroczył 35% ($p < 0,001$). Model regresji wieloczynnikowej wykazał, że przeżycie całkowite obniża się wraz ze zmniejszeniem liczby LNY poniżej 12 węzłów w II stopniu zaawansowania niezależnie od wieku oraz w III stopniu zaawansowania klinicznego u osób powyżej 60. roku życia. U chorych powyżej 60. roku życia zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego raka jelita grubego konieczne jest bezwzględne przestrzeganie protokołów jakości zabiegu operacyjnego, gdyż w innym przypadku istnieje prawdopodobieństwo przedwczesnej śmierci chorego [1].

LECZENIE LAPAROSKOPOWE

Istnieje tendencja do wykonywania mniej ryzykownych zabiegów operacyjnych u chorych w podeszłym wieku. Porównano wyniki leczenia laparoskopowego (LAS) oraz pełnej laparotomii (LAP) w grupie chorych na raka jelita grubego powyżej 75. roku

życia. Leczenie typu LAS zaproponowano 99 chorym, zaś LAP 91 chorym. Leczenie laparoskopowe u osób powyżej 75. roku życia okazało się równie bezpieczne (wczesne powikłania oraz śmiertelność pooperacyjna) jak u chorych młodszych. Operacje laparotomijne obciążone były większą liczbą powikłań oraz wyższym odsetkiem zgonów pooperacyjnych w grupie starszych chorych. Jednak LAP okazuje się bardziej skuteczne. Pięcioletnie przeżycie całkowite u chorych powyżej 75. roku życia wyniosło 58%, a w grupie leczonej laparoskopowo tylko 43% ($p = 0,049$). Analiza 5-letniego przeżycia specyficznego związanego z rakiem jelita grubego wypadła w zbliżony sposób w przypadku obu metod leczenia (LAS 76% v. LAP 67%, $p = 0,824$). Na podstawie przeprowadzonej analizy retrospektywnej można zaproponować rozważenie leczenia laparoskopowego u części chorych powyżej 75. roku życia [2].

ELEKTYWNA RESEKCJA PALIATYWNA U CHORYCH W STOPNIU IV

Resekcję guza pierwotnego w rozsianym raku jelita grubego oraz ewentualną metastazektomię coraz powszechniej uznaje się za standardowe metody postępowania w grupie chorych z dobrą odpowiedzią na pierwotne leczenie systemowe (chemioterapia \pm leki biologiczne). Analiza dostępnych przypadków klinicznych pozwoliła wykazać, że przeżycie w grupie chorych powyżej 80. roku życia tak leczonych wynosi zaledwie 4 miesiące. W tej sytuacji nie rekomenduje się leczenia operacyjnego u tych osób, o ile nie ma bezpośredniego zagrożenia niedrożnością w ciągu kilku najbliższych miesięcy [3].

WPLYW WIEKU I SCHORZEŃ WSPÓLISTNIEJĄCYCH NA STRATEGIE LECZENIA RAKA JELITA GRUBEGO

Francuski rejestr *French Digestive Cancer Registry* w Burgundii pozwolił przeanalizować losy 2921 chorych na raka jelita grubego z lat 2004–2007. W grupie chorych do 75. roku życia chemioterapię adiuwantową otrzymało 90,5% osób wymagających takiego postępowania, natomiast terapię paliatywną w przypadku nawrotu/rozstępu choroby zastosowano u 77,1% chorych. W grupie osób powyżej 75. roku życia leczeniu uzupełniającemu poddano tylko 40,4%,

zaś chemioterapii paliatywnej 29,3%. Autorzy analizy próbowali powiązać niski odsetek leczonych starszych chorych z występowaniem schorzeń współistniejących. Niestety nie udało się wykazać takiej zależności. Wynik analizy jest o tyle niepokojący, że u wielu chorych bez jakichkolwiek schorzeń dodatkowych, w dobrym stanie ogólnym i z korzystnym wynikiem analizy geriatrycznej nie zastosowano leczenia uzupełniającego [4].

KAPECYTABINA — PLASTYCZNE LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE U CHORYCH W PODESZŁYM WIEKU

Część chorych w podeszłym wieku obawia się dożylniej chemioterapii, głównie z powodu uciążliwości metody oraz ryzyka powikłań. Podobne obawy prezentują onkolodzy. Dobrym rozwiązaniem dla wielu chorych powyżej 75. roku życia, którzy wymagają pooperacyjnej chemioterapii, może być doustna monoterapia kapecytabiną. Schemat jej podawania pozwala na stałe monitorowanie toksyczności i ewentualną modyfikację dawek w zależności od sytuacji klinicznej. Dowiedziono, że zredukowana dawka kapecytabiny do 75% dawki należnej wciąż wykazuje odpowiednią aktywność terapeutyczną. W jednym z przeprowadzonych badań nad zastosowaniem kapecytabiny jako terapii uzupełniającej w leczeniu raka jelita grubego u 82 chorych powyżej 75. roku życia wykazano, że jest to metoda bezpieczna i bardzo plastyczna. Chorzy rozpoczynali terapię, otrzymując zredukowaną dawkę startową (2000 mg/m²/d. przez 14 dni co 3 tygodnie). U blisko 80% osób eskalowano dawkę do dawki należnej w ciągu 3 pierwszych kursów leczenia. I choć eskalacja dawki nie jest zalecana w charakterystyce produktu leczniczego, to należy podkreślić, iż w badaniu obserwowano dobrą tolerancję leczenia bez obniżenia parametrów jakości życia. Względna intensywność dawki chemioterapii (RDI, *relative dose intensity*) osiągnęła wartość powyżej 80% w badanej populacji. Zmniejszenie RDI poniżej 80% obserwowano wyłącznie u chorych z obniżonym klirensiem kreatyniny poniżej 50 ml/minutę lub z licznymi schorzeniami współistniejącymi. Najprawdopodobniej tych dwóch ostatnich grup chorych nie powinno się kwalifikować do systemowego leczenia uzupełniającego [5].

ZMIANY W WYBORZE TERAPII UZUPEŁNIAJĄCEJ NA PRZESTRZENI OSTATNIICH LAT

Liczne publikacje na temat terapii uzupełniającej raka jelita grubego u młodych chorych skłoniły do analizy doboru chemioterapii pooperacyjnej w grupie starszych chorych. Analizą objęto 4600 osób, u których zastosowano następujące rodzaje terapii: 5-fluorouracyl/leukoworynę (5-FU/LV — 78%), chemioterapię opartą na oksaliplatynie (18%) lub na irynotekanie (4%). W ciągu ostatnich 5 lat systematycznie rośnie odsetek chorych otrzymujących chemioterapię opartą na oksaliplatynie, co wiąże się z poprawą przeżyć całkowitych oraz specyficznych dla raka jelita grubego w porównaniu z chemioterapią 5-FU/LV. Obserwacja ta dotyczy chorych w przedziale wiekowym 66–79 lat, natomiast korzyść z zastosowania oksaliplatyny gwałtownie zanika u chorych powyżej 80. roku życia [6].

ZNACZENIE PIERWSZEGO ROKU OD ZABIEGU OPERACYJNEGO DLA ROKOWANIA

Rokowanie u chorych na raka jelita grubego w zaawansowanym wieku jest gorsze w stosunku do grupy młodszych pacjentów. Różnice w przeżyciu mogą wynikać z różnego przebiegu choroby nowotworowej oraz odrębności w terapii osób starszych. Nie można jednak wykluczyć innych przyczyn związanych bezpośrednio z wiekiem. Blisko 10 000 chorych operowanych w Holandii z powodu raka jelita grubego (stopnie zaawansowania I–III) w latach 1991–2005 podzielono na 3 grupy wiekowe: < 65. roku życia, 65–74 lat, ≥ 75. roku życia. W grupach tych analizowano przeżycie całkowite, przeżycie specyficzne dla raka jelita grubego oraz śmiertelność po 30 dniach od operacji i po roku obserwacji. Wynik analizy był zaskakujący. Rokowania u chorych powyżej 75. roku życia, jeśli przeżyli pierwszy rok od operacji, były zbliżone do rokowań młodszych chorych. Gorsze przeżycie u chorych w podeszłym wieku wynika jedynie z tak zwanej wczesnej umieralności, a po roku następuje wyrównanie szans. Wydaje się, że konieczna jest bardziej nasilona opieka okołoperacyjna, monitorowanie oraz przeprowadzanie interwencji medycznych w pierwszym roku pooperacyjnym w celu poprawy rokowania odległego u chorych ≥ 75. roku życia [7].

LUKA W PRZEŻYCIACH CHORYCH NA RAKA JELITA GRUBEGO

Na podstawie analizy danych z EURO-CARE (*EUROpean Cancer REgistry-based study on survival and CARE of cancer patients*) można zauważyć istotną lukę w przeżyciach chorych na raka jelita grubego między 65. a 75. rokiem życia. Niedawno przeprowadzone badanie holenderskie obejmujące grupę blisko 9000 chorych na raka jelita grubego potwierdziło obserwację EURO-CARE. Daje się zauważyć stałą coraz większą poprawę wyników u chorych poniżej 65. roku życia oraz u osób starszych powyżej 75. roku życia, przy braku adekwatnej poprawy w grupie chorych w wieku 65–75 lat. Dodatkowe uwzględnienie danych dotyczących wieku, płci, stopnia zróżnicowania nowotworu, stopnia zaawansowania oraz zastosowanego leczenia nie przyniosło wyjaśnienia zaobserwowanych różnic. Opisywana luka w przeżyciach nie powiększyła się na przestrzeni ostatnich lat, ale także nie wykazano tendencji do jej zmniejszania [8].

TERAPIA UKIERUNKOWANA MOLEKULARNIE

Bewacyzumab

Analiza dotychczasowych badań klinicznych wskazuje, że bewacyzumab można stosować w grupie chorych starszych bez potrzeby redukcji dawki. Należy jednak pamiętać, że wiele z objawów niepożądanych może występować częściej u chorych powyżej 65. roku życia (tab. 2).

Tabela 2. Powikłania terapii bewacyzumabem częściej występujące u chorych powyżej 65. roku życia

Typ powikłania
Zakrzepica naczyniowa
Incydenty naczyniowo-mózgowe
Przemijające napady niedokrwienne mózgu
Zawał serca
Biegunka
Nudności
Ból głowy
Zmęczenie

Właściwy dobór chorych pozwala na bezpieczne zastosowanie bewacyzumabu u niektórych chorych powyżej 75. roku życia, ale nie powinno to być rutynowe postępowanie w tej grupie wiekowej.

Cetuksymab

Farmakokinetyka cetuksymabu jest zupełnie niezależna od wieku chorego i teoretycznie profil toksyczności dla tego leku nie powinien odbiegać od powikłań u młodszych chorych. Niestety brak wiarygodnych publikacji (*evidence based medicine*) na temat skuteczności i bezpieczeństwa cetuksymabu w grupie chorych powyżej 75. roku życia. Typowe powikłania cetuksymabu, do których należą biegunka oraz zaburzenia elektrolitowe, w tym hipomagnezemia, mogą być istotne w grupie starszych chorych i wymagać zwiększonej czujności klinicznej.

Panitumumab

Z prezentowanych danych z piśmiennictwa oraz tych zawartych w charakterystyce produktu wynika, że u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowywanie dawki panitumumabu. W badaniach klinicznych, zarówno rejestracyjnych, jak i późniejszych, nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania produktu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w stosunku do młodszych chorych.

WPŁYW ZABURZEŃ PSYCHICZNYCH NA ROZPOZNAWANIE, LECZENIE I ROKOWANIE

Przeanalizowano dane kliniczne 86 000 chorych na raka jelita grubego, którzy w chwili rozpoznania mieli 67 i więcej lat. W bazie danych (SEER) wyszukano informacje o występujących w tej grupie chorych zespołach i chorobach psychicznych, zanim doszło do rozpoznania nowotworu. W analizowanej grupie z tego typu zaburzeniami stwierdzono, że zwiększają one 4-krotnie prawdopodobieństwo rozpoznania raka jelita dopiero podczas badania sekcyjnego, predysponują do 3-krotnego wzrostu ryzyka nieokreślenia stopnia zaawansowania nowotworu oraz prowadzą do statystycznie istotnego zmniejszenia szans na leczenie chirurgiczne i uzupełniającą chemioterapię. Zaob-

serwowano znaczne skrócenie przeżycia zwłaszcza w przypadkach zaburzeń psychicznych oraz demencji starczej. Istnieje potrzeba zwrócenia większej uwagi na dolegliwości sugerujące możliwość istnienia raka jelita grubego w grupie starszych chorych z zaburzeniami natury psychicznej [9].

CHEMIOTERAPIA STOSOWANA U KRESU ŻYCIA

W wyniku analizy chemioterapii paliatywnej podanej 102 chorym w jednym z włoskich centrów onkologii stwierdzono, że około 50% osób otrzymało ją w ciągu 3 ostatnich miesięcy życia. Ocenia się, że wielu z tych chorych zostało zakwalifikowanych do leczenia pochopnie, a może nawet błędnie, gdyż zaawansowanie choroby, spodziewany czas przeżycia i schorzenia współistniejące sugerowały skrajnie złą prognozę i stanowiły bardziej przeciwwskazania do leczenia niż wskazania do paliatywnej chemioterapii. Należy zachować wysoki krytycyzm przy kwalifikacji chorych do paliatywnej chemioterapii, u których spodziewany okres przeżycia jest bardzo krótki i nie pozwoli na skuteczne zadziałanie zastosowanego leczenia, mogącego w istocie pogorszyć jakość przeżycia ostatnich tygodni czy kilku miesięcy, a nawet doprowadzić do skrócenia przeżycia [10].

PODSUMOWANIE

Leczenie onkologiczne chorych w podeszłym wieku stanowi duże wyzwanie kliniczne dla onkologa. Musi on umiejętnie ocenić stan biologiczny chorego, rezerwy funkcjonalne jego organizmu. W planie leczenia powinno się uwzględnić schorzenia współistniejące oraz ryzyko interakcji lekowych. Nie bez znaczenia są oczekiwania i preferencje chorych, które mogą być odmienne od tych prezentowanych przez osoby młodsze. Leczenie chorych w podeszłym wieku na nowotwory jelita grubego wymaga ścisłej współpracy chirurga, radioterapeuty oraz onkologa klinicznego, a także internisty, najlepiej geriatry i często psychologa klinicznego. Tylko zespołowe, interdyscyplinarne i w pełni zindywidualizowane podejście może przynieść korzystny wynik terapii. Daje to wówczas wymierne korzyści chorym, a także satysfakcję lekarzom zaangażowanym w proces leczniczy.

1. Steele S.R., Chen S.L., Stojadinovic A. i wsp. The impact of age on quality measure adherence in colon cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2011; 213: 95–103.
2. Gunka I., Dostalík J., Martinek L. i wsp. Advanced age indication or contraindication for laparoscopic colorectal surgery? *Rozhl. Chir.* 2010; 89: 628–633.
3. Costi R., Di Mauro D., Veronesi L. i wsp. Elective palliative resection of incurable stage IV colorectal cancer: who really benefits from it? *Surg. Today* 2011; 41: 222–229.
4. Quipourt V., Jooste V., Cottet V., Faivre J., Bouvier A.M. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59: 694–698.
5. Chang H.J., Lee K.W., Kim J.H. i wsp. Adjuvant capecitabine chemotherapy using a tailored-dose strategy in elderly patients with colon cancer. *Ann. Oncol.* 2012; 23: 911–918.
6. Hsiao F.Y., Mullins C.D., Onukwugha E. i wsp. Comparative effectiveness of different chemotherapeutic regimens on survival of people aged 66 and older with stage III colon cancer: a "real world" analysis using Surveillance, Epidemiology, and End Results Medicare data. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59: 1717–1723.
7. Dekker J.W., van den Broek C.B., Bastiaannet E. i wsp. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1533–1539.
8. van den Broek C.B., Dekker J.W., Bastiaannet E. i wsp. The survival gap between middle-aged and elderly colon cancer patients. Time trends in treatment and survival. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011; 37: 904–912.
9. Baillargeon J., Kuo Y.F., Lin Y.L. i wsp. Effect of mental disorders on diagnosis, treatment, and survival of older adults with colon cancer. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011; 59: 1268–1273.
10. Andreis F., Rizzi A., Rota L. i wsp. Chemotherapy use at the end of life. A retrospective single centre experience analysis. *Tumori* 2011; 9: 30–34.