

# LA TERAPIA MEDICA DEL CARCINOMA COLORETTALE NELL'ANZIANO

**Sara Lonardi**  
**Istituto Oncologico Veneto**  
**Padova**

# Definizione

**La maggior parte dei tumori del colon-retto è costituita da adenocarcinomi derivati dalla trasformazione in senso maligno di polipi.**

**Non tutti i polipi sono a rischio di malignità.**

Tre tipi:

- iperplastici (mucosa a rapida proliferazione),
- amartomatosi (polipi giovanili e di Peutz-Jeghers)
- adenomatosi → solo questi ultimi costituiscono lesioni precancerose e di essi solo una piccola percentuale si trasforma in neoplasia maligna.**

# Definizione

**La probabilità che un polipo del colon si evolva verso una forma invasiva di cancro dipende dalla dimensione del polipo stesso:**

- <2% per dimensioni inferiori a 1,5 cm**
- 2-10% per dimensioni di 1,5-2,5 cm**
- 10% per dimensioni maggiori di 2,5 cm.**

**I cancri del colon-retto possono avere un aspetto a polipo, a nodulo oppure manifestarsi con ulcere della mucosa.**

# Diagnosi

**Nella maggior parte dei casi i polipi non danno sintomi; solo 5% piccole perdite di sangue rilevabili con esame delle feci per la ricerca del sangue occulto.**

**La ricerca del sangue occulto fecale è in grado di identificare il 25% dei cancri del colon-retto.**

**Se viene associata a una colonscopia effettuata ogni dieci anni dopo i 50 anni di età, è in grado di individuare il 75 per cento dei tumori.**

# Screening

**Vi si devono sottoporre:**

- tutti coloro che manifestano sintomi intestinali compatibili con la diagnosi di tumore del colon**
- coloro che hanno avuto un familiare con queste patologie.**

**In questo caso le colonscopie vengono effettuate almeno ogni cinque anni, mentre la ricerca del sangue occulto nelle feci ogni anno.**

**Per il resto della popolazione potrebbe essere sufficiente l'esecuzione dopo i 50 anni e annualmente del SOF, riservando la colonscopia nei casi di positività**

# Dimensioni del problema

- Rappresenta la quarta neoplasia per incidenza, in entrambi i sessi**
- Circa 700000 nuovi casi/anno nel mondo**
- Seconda causa di morte nei paesi Occidentali per neoplasia**
- Età media alla diagnosi 60-65 y**

# Dimensioni del problema

**L'incidenza e la mortalità aumentano  
all'aumentare dell'età**

**7.6 decessi 100000/anno 60-79 anni**

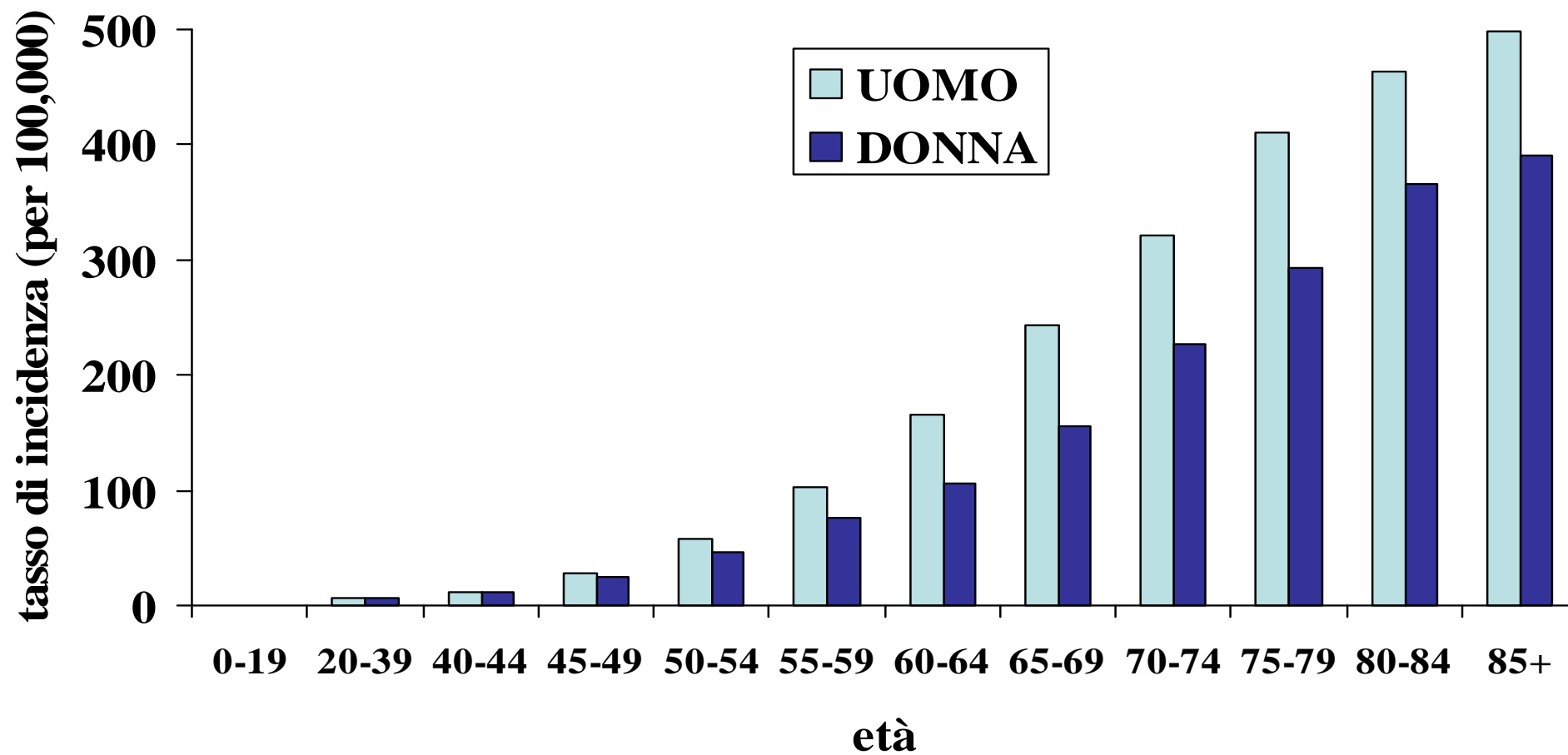
**2.8 decessi 100000/anno 40-59 anni**

# Dimensioni del problema

**L'incidenza e la mortalità aumentano all'aumentare dell'età**

	New CRC cases per 100,000/year			CRC deaths per 100,000/year			
	overall	Age interval		overall	Age interval		
		40-49	80-89		40-59	60-79	>80
<b>Male</b>	<b>44.6</b>			<b>15.2</b>	<b>2.8</b>	<b>7.6</b>	<b>4.4</b>
<b>Female</b>	<b>33.1</b>	<b>20</b>	<b>390</b>	<b>11.6</b>	<b>2.1</b>	<b>5.9</b>	<b>6.6</b>

# CCR: tasso di incidenza (per 100,000) in rapporto all'età



# Pazienti fit

**should be treated according to adult protocols, with individual dose-adjustments based on clinical judgment**

# Pazienti fragili

**rarely candidates to receive  
chemotherapy because of a generally  
disadvantageous cost-benefit ratio of  
treatment**

# Pazienti vulnerabili

much more complex!

**A careful balance between:**

- biological (toxicity) and psycho-social costs of treatment**
- the impact of tumor on duration and quality of life (current or potential)**
- its perception by the patient**

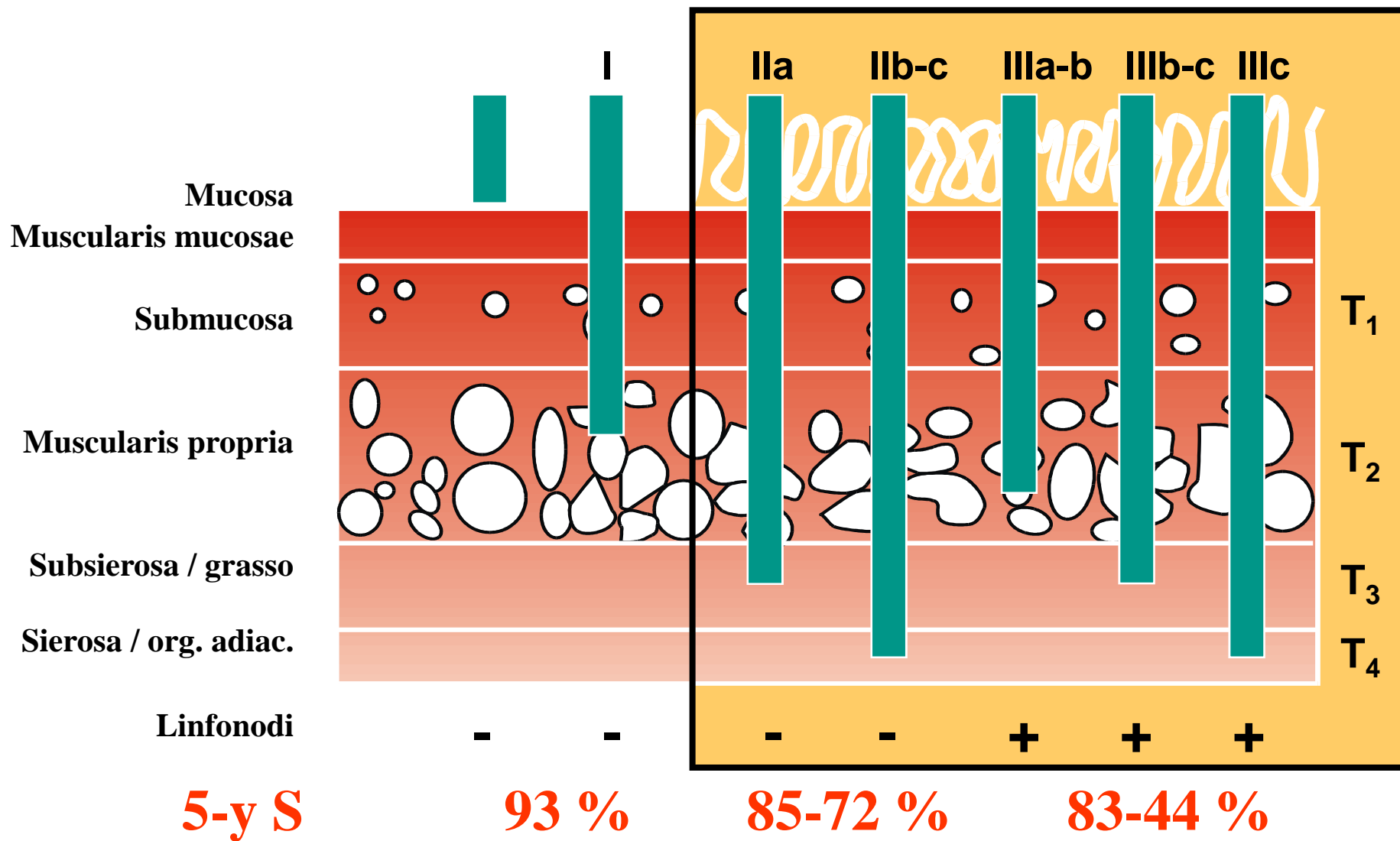
# **TRATTAMENTO ADIUVANTE**

# Stadiazione

Stage	T stage	N stage	M stage	OS 5Y
I	T1 or T2	N0	M0	→ 93%
IIa	T3	N0	M0	→ 85-72%
IIb	T4	N0	M0	
IIIa	T1 or T2	N1	M0	→ 83-64-44%
IIIb	T3 or T4	N1	M0	
IIIc	Any T	N2	M0	
IV	Any T	Any N	M1	→ 4-7%

AJCC 6th edition  
O'Connell, JNCI 2004

# Stadiazione



# Chemioterapia Adiuvante

**Circa 1/3 dei pazienti con malattia radicalmente operata svilupperà metastasi a distanza, la maggior parte entro 5 aa dalla diagnosi**

**La terapia adiuvante è un trattamento antitumorale precauzionale, eseguito dopo un intervento chirurgico radicale (macro/microscopicamente), allo scopo di eradicare **eventuali** micrometastasi o cellule in transito**

# Impatto CT adiuvante

**Stadi I e II a basso rischio recidivano in meno del 10% dei casi**

**Stadi II ad alto rischio e stadi III hanno un rischio di recidiva che arriva al 50-70%, la maggior parte delle quali si verifica entro 5 anni dalla diagnosi**

**Stadio II ad alto rischio:**

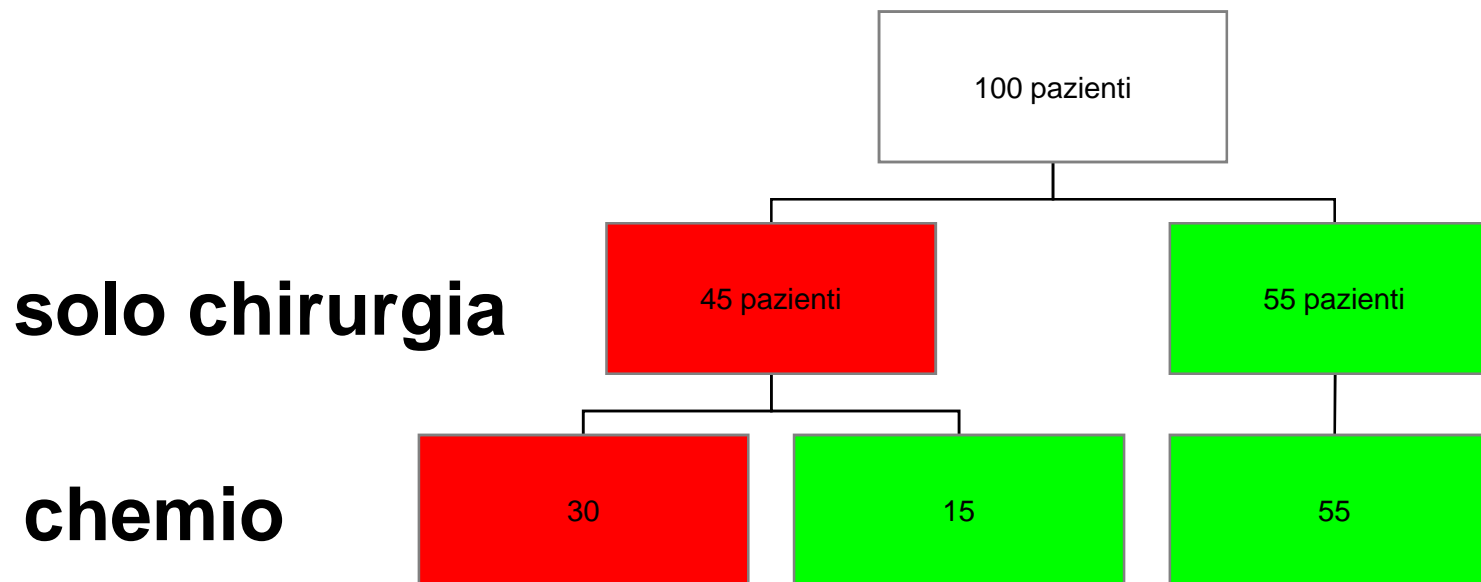
- **presentazione con perforazione/occlusione**
- **linfadenectomia insufficiente (<12 Inf)**
- **T4, grading (G3-4)**
- **invasione vascolare e/o perineurale**

# Impatto CT adiuvante

Cancro del colon: pazienti guariti

NO 

SI 

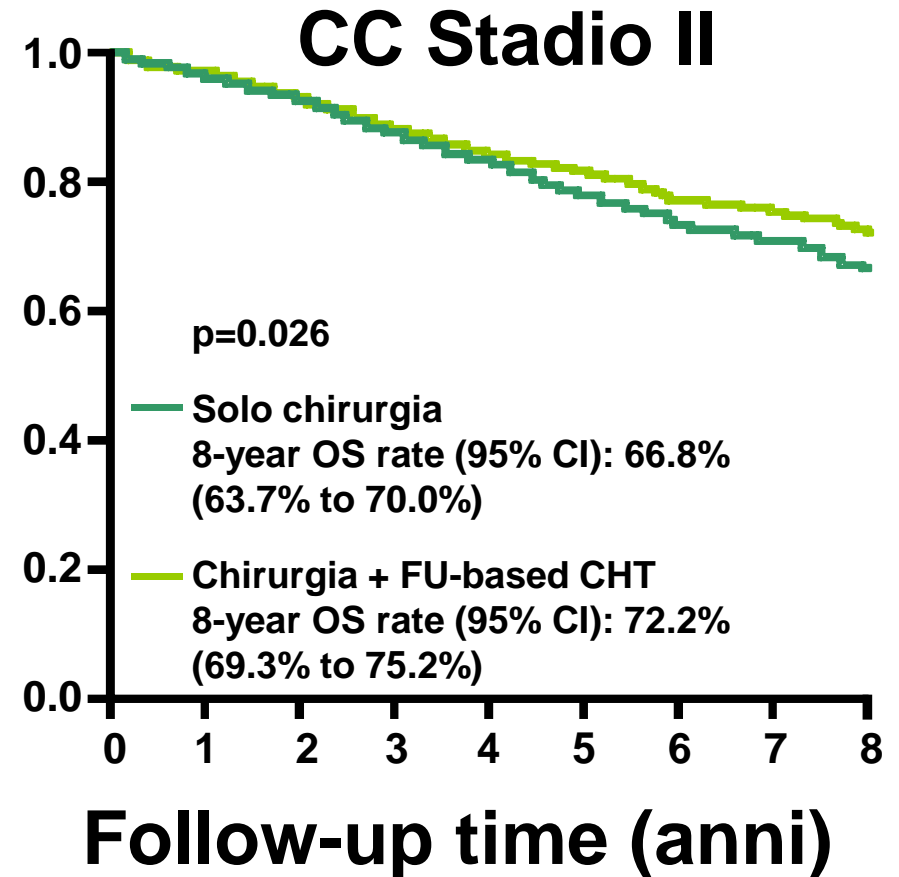
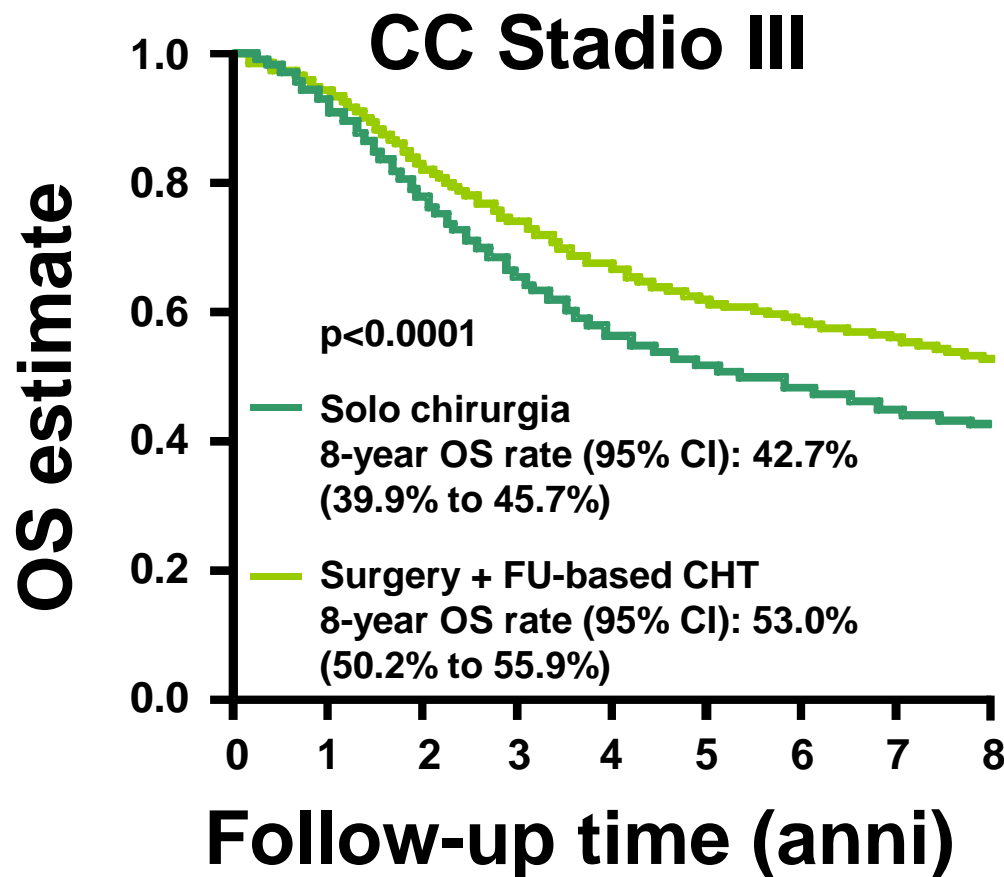


# Chemioterapia Adiuvante

- **Candidati:** pz liberi da malattia e potenzialmente guariti
- **Obiettivo:** ridurre i tassi di ricaduta e quindi aumentare la sopravvivenza
- **Parametri:** OS (DFS)
- **Essenziale:**
  - minimizzare tossicità
  - selezionare i pazienti

# Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer

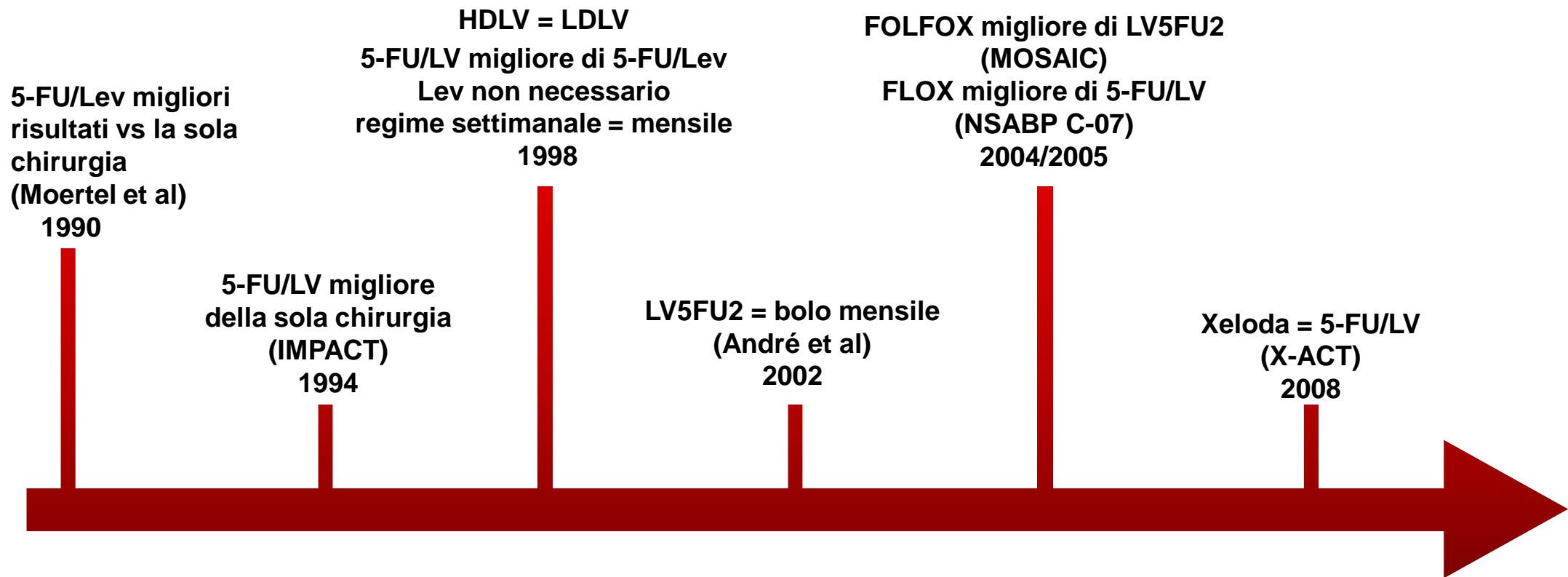
observations based on individual patients data from 20898 patients on 18 randomized trials



OS=overall survival

Sargent et al. J Clin Oncol 2009

# Storia del trattamento adiuvante del tumore del colon



# Advances in the adjuvant treatment

- **1988**      **observation following surgery = standard**
- **1990**      **5-FU leva better than nothing**
- **1994**      **5-FU LV better than nothing**
- **1988**      **5-FU LV better than 5-FU leva**
- **2000**      **HD LV = LD LV**
- **2004**      **5-FU OXA better than 5-FU LV**
- **2008**      **CAPE = 5-FU LV**
- **2009**      **CAPE OXA better than 5-FU LV**

# **Impatto CT adiuvante**

**Negli Stadi III la terapia adiuvante 5FU-based ha ridotto il rischio di morte del 30-35% con un guadagno assoluto in sopravvivenza a 5y del 10-13%**

**L'utilizzo di schemi di polichemioterapia (con l'associazione di Oxaliplatino) ha portato ad una riduzione del rischio di recidiva del 23% ed un ulteriore guadagno assoluto del 7% rispetto al solo 5FU**

**In questo setting la poli-CT ha comportato un guadagno assoluto del 20% in sopravvivenza a 5y rispetto alla sola chirurgia**

## ***A re-opened question: elderly***

**Mancanza di studi randomizzati con pz anziani**

**L'età mediana dei principali studi randomizzati non supera i 67 anni**

**La popolazione elderly è estremamente eterogenea per comorbidità, capacità funzionali e condizioni psico-cognitive**

# Calculated baseline life expectancy

Age (Yr)	Life expectancy(ys)		
	Healthy	Average	Sick
65	20.0/15.9	18.5/14.9	9.7/8.5
70	15.8/12.5	14.8/11.8	8.6/7.4
75	12.1/9.5	11.5/9.1	7.3/6.2
80	8.8/7.0	8.4/6.8	5.9/4.5
85	6.1/5.0	5.9/4.9	4.5/3.8

Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? J Clin Oncol 2000; 18:1709-1717

# INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ADIUVANTE >70 ANNI

## Rates of CRC recurrence, %

	<b>absolute</b>	<b>cumulative</b>	<b>distribution</b>
<b>y-1</b>	<b>26</b>	<b>26</b>	<b>43</b>
<b>y-2</b>	<b>16</b>	<b>42</b>	<b>27</b>
<b>y-3</b>	<b>10</b>	<b>52</b>	<b>17</b>
<b>y-4</b>	<b>5</b>	<b>57</b>	<b>8</b>
<b>y-5</b>	<b>3</b>	<b>60</b>	<b>5</b>

# INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ADIUVANTE >70 ANNI

## Deaths with and w/o cancer recurrence

3351 pts with resected stage II-III CRC

<b>età</b>	<b>n</b>	<b>% without recurrence</b>	<b>% with recurrence</b>
<b>&lt; 50</b>	<b>564</b>	<b>2</b>	<b>32</b>
<b>51-60</b>	<b>1012</b>	<b>4</b>	<b>31</b>
<b>61-70</b>	<b>1269</b>	<b>7</b>	<b>33</b>
<b>&gt;70</b>	<b>506</b>	<b>13</b>	<b>29</b>

# INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ADIUVANTE >70 ANNI

## Cancer related and unrelated causes of death

3351 pts with resected stage II-III CRC

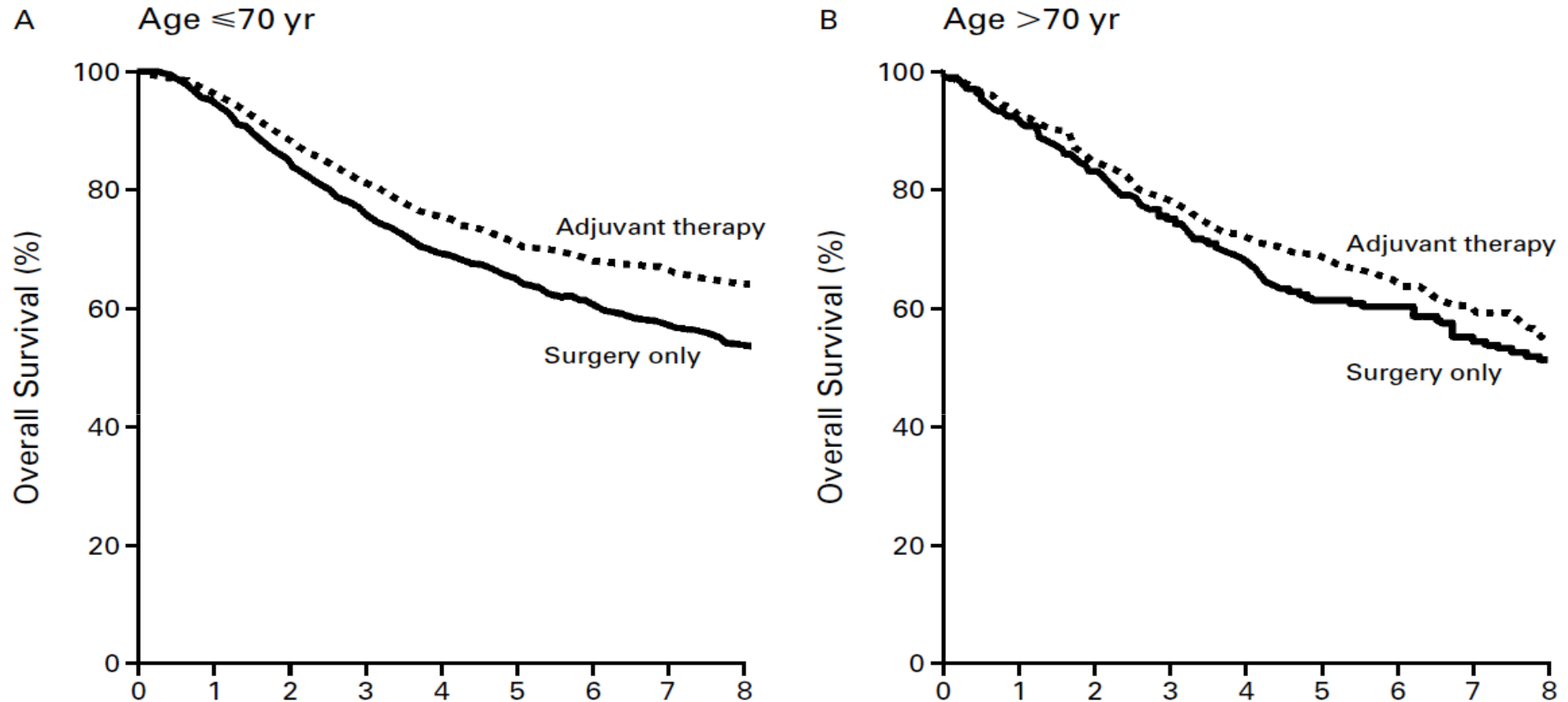
<b>età</b>	<b>deaths</b>	<b>related</b>	<b>unrelated</b>
<b>&lt; 50</b>	<b>193</b>	<b>183 (95 %)</b>	<b>10 (5%)</b>
<b>51-60</b>	<b>348</b>	<b>311 (89%)</b>	<b>37 (11%)</b>
<b>61-70</b>	<b>502</b>	<b>416 (83 %)</b>	<b>86 (17%)</b>
<b>&lt; 70</b>	<b>1043</b>	<b>910 (87 %)</b>	<b>133 (13%)</b>
<b>&gt; 70</b>	<b>215</b>	<b>147 (68 %)</b>	<b>68 (32%)</b>

# **Carcinoma del colon-retto nel paziente anziano**

## **INDICAZIONI ALLA TERAPIA ADIUVANTE**

- **Prognosi severa: 5-y S ~ 40 %**
- **Life-expectancy << rispetto a coetanei senza tumore**
- **Tassi di decessi con ricaduta ~ a gruppi di età inferiore**
- **Cancro = causa principale di morte in tutti i gr. di età**
- **Ricadute: 70/90 % entro 2/3 anni**

# A re-opened question: elderly



## Efficacy of Chemotherapy According to Age Group

No significant interaction was observed between age and treatment effect for overall survival or freedom from tumor recurrence, regardless of how age was included in the analysis. The P values for the test of in-

## INDICAZIONI ALLA TERAPIA ADIUVANTE

**“it is reasonable to consider CT in nearly all pts with resected stage II and III colon cancer”**

Sargent, N Engl J Med 2001; 345: 1091-97

## ***A re-opened question: elderly***

**Dati derivati da analisi retrospettive per sottogruppi ha dimostrato che:**

**FU-based (n=3500):                      16-30 %**

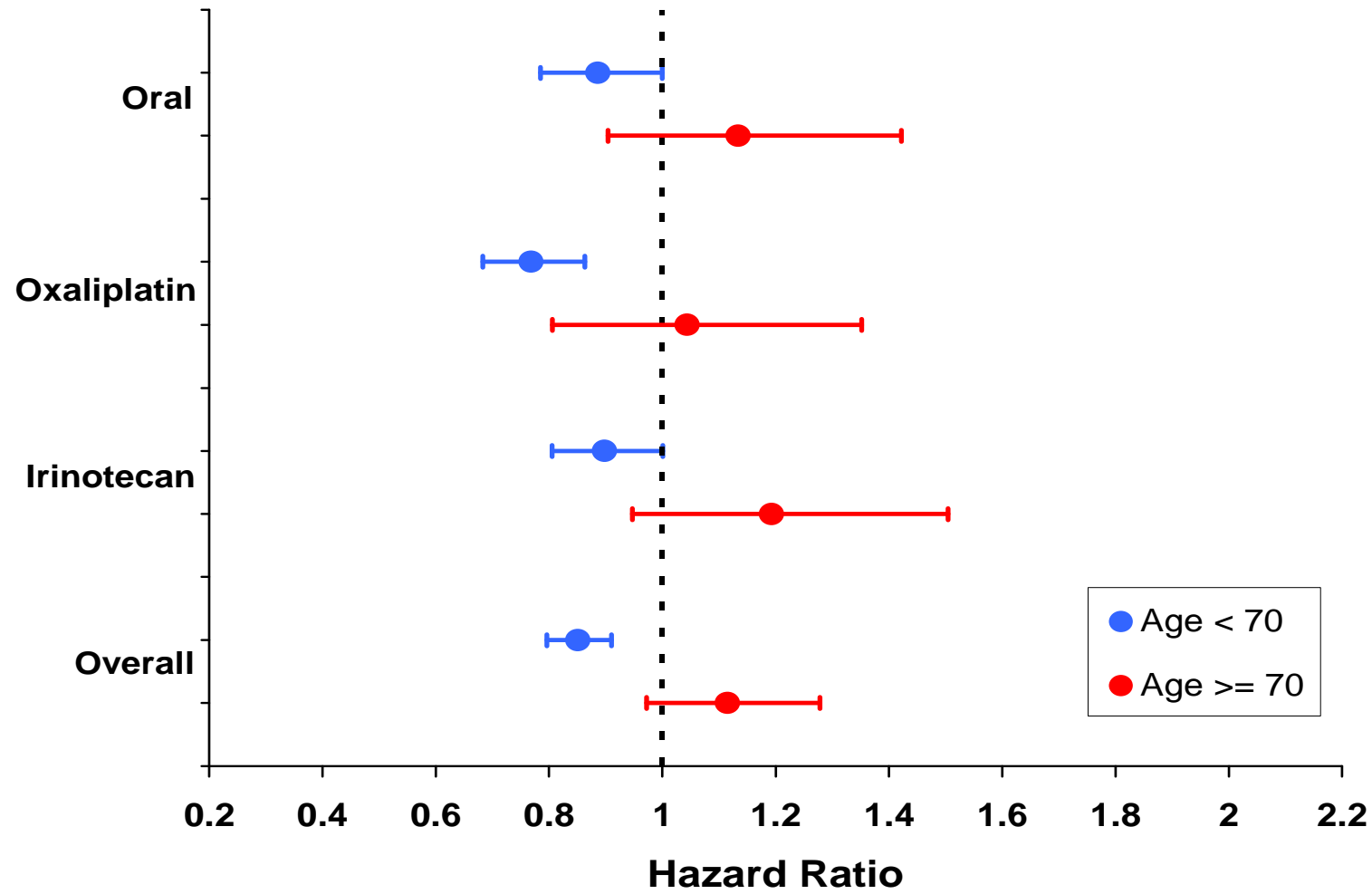
**Terapia FU-based vs sola chirurgia comporta lo stesso guadagno in DFS e OS nei pz elderly e non elderly**

# ACCENT update

Trial	Accrual Period	# pts	% pts ≥70 yrs	Experimental treatment arm <sup>†</sup>	% stage III <sup>‡</sup>
MOSAIC	1998-01	2246	14	FOLFOX4	60
NSABP C-07	2000-02	2434	16	FLOX	71
CALGB 89803	1999-01	1263	24	IFL	98
PETACC-3	2000-02	3186	13	FOLFIRI	71
NSABP C-06	1997-99	1557	23	Uracil/tegafur	53
X-ACT	1998-01	1983	20	Capecitabine	100

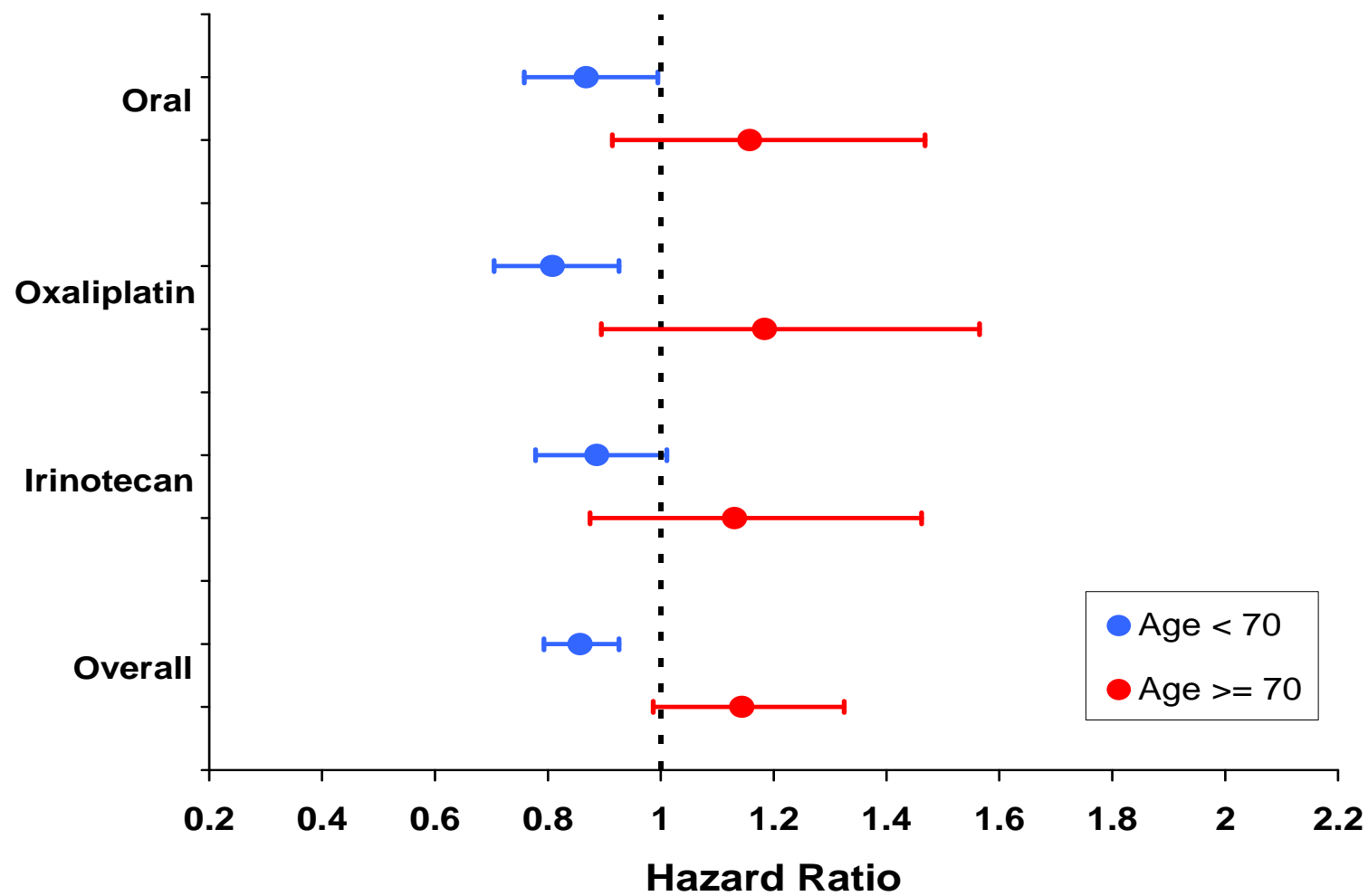
*Meyerhardt et al. ASCO 2009*

# HRs Disease-Free Survival



*Meyerhardt et al. ASCO 2009*

# HRs Overall Survival



*Meyerhardt et al. ASCO 2009*

# MOSAIC



- Stage II / III ratio = 40 / 60%
- 2.3 year enrollment (10/1998→01/2001)
- Expected 3-year DFS: 79% for test arm and 73% for control arm or 25% reduction in risk of recurrence

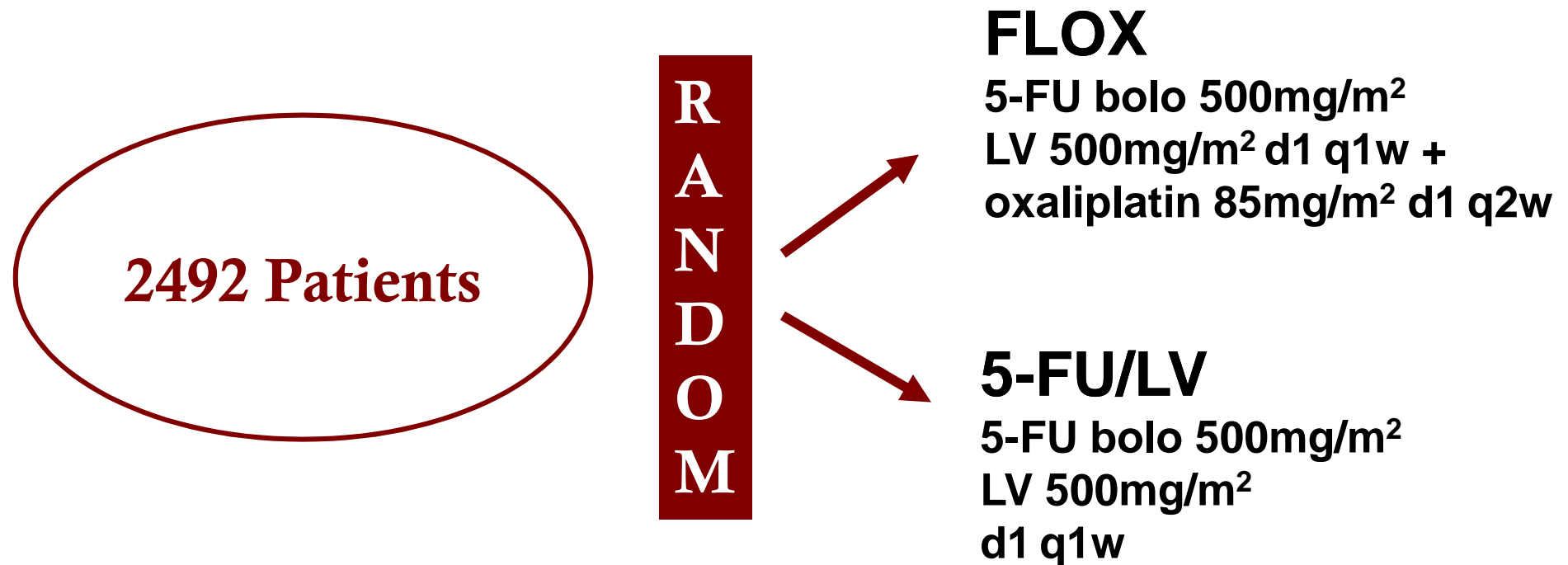
N = 2200 for a statistical power of 90% ( $\alpha=0.05$ )

*André T, et al. NEJM 2004, J Clin Oncol 2009*

## MOSAIC: OVERALL SURVIVAL STAGE III

<b>Update</b>	<b>Median F.Up</b>	<b>FOLFOX4 OS</b>	<b>LV5FU2 OS</b>	<b>Difference</b>
<b>April 2003</b>	<b>37.9 m</b>	<b>84.0%</b>	<b>81.9%</b>	<b>2.1%</b>
<b>June 2004</b>	<b>48.6 m</b>	<b>79.2%</b>	<b>76.6%</b>	<b>2.6%</b>
<b>Jan 2005</b>	<b>56.2 m</b>	<b>80.2%</b>	<b>77.0%</b>	<b>3.2%</b>
<b>Jan 2007</b>	<b>81.9 m</b>	<b>72.9%</b>	<b>68.7%</b>	<b>4.2%</b>

# NSABP C-07

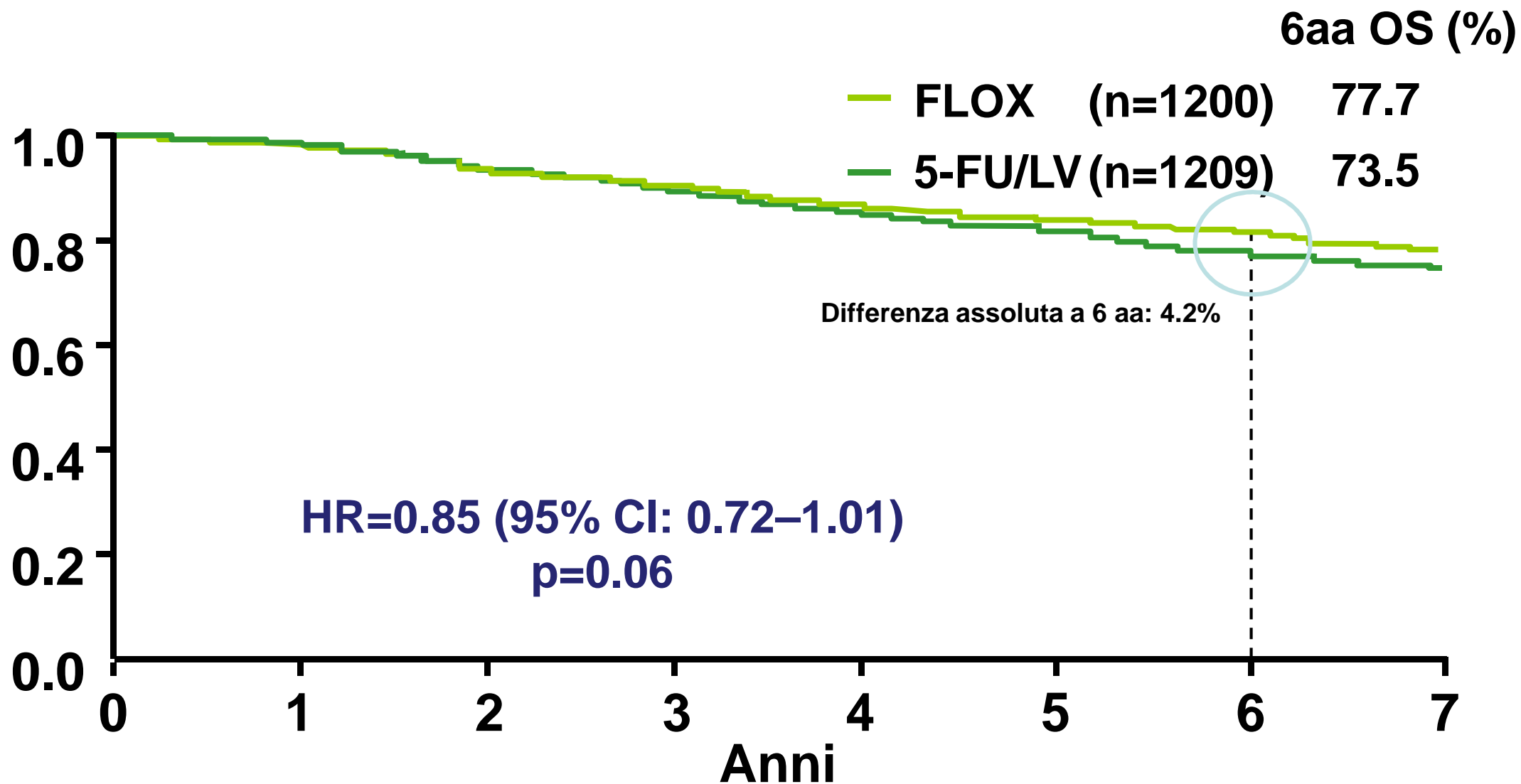


Stage II / III ratio = 29 / 71%

Primary endpoint: superiority of DFS

*Kuebler et al. J Clin Oncol 2007*  
*Wolmark et al. ASCO 2008*

# Overall survival (all pts)



# Completion of Therapy by Medicare Patients Stage III Colon Cancer

- ✓ **3193 stage III colon cancer patients recorded in 1992 – 1996 SEER program**
- ✓ **Risk of cancer-related mortality was significantly lower among those completing chemotherapy (5FU based)**
  - **relative risk = 0.79 (0.69-0.89)**
- ✓ **Factors associated with incomplete adjuvant CT**
  - **Physical frailty**
  - **Treatment complications**
  - **Lack of social and psychological support.**

# Terapia Adjuvante: Tossicità

## Età e tossicità

### • INT-0089

Età	Diarrea	Stomatite	WBC
<40	19%	4%	2%
40 -70	20%	10%	2%
>70	23%	16%	14%
trend p value	0.32	0.0001	<0.0001

# Age and toxicity of FU-based chemotherapy

- ◆ Increased rates of stomatitis, nausea, vomiting, leukopenia or hospitalization:

Popescu, JCO 1999; Brower, ASCO 1993; Stein, Cancer 1995; Zalcborg, EJC 1998; Haller, ASCO 96

- ◆ No increase in toxicity:

Sargent, NEJM 2001; Steimberg, EJC 1992; Chiara, CCP 1998; Aschele, CC 1995

# Terapia Adjuvante: Tossicità

## *Pooled Analysis of Adjuvant CT for Resected CC in Elderly Pts*

### % of pts with grade III-IV toxicity

	<u>&lt;70</u>	<u>&gt;70</u>	<u>p value</u>
<b><u>FU plus FA</u></b>			
Leukopenia	4	8	0.05
Nausea or vomiting	5	2	NS
Diarrhea	15	15	NS
Stomatitits	11	15	NS
<b><u>FU plus L</u></b>			
Leukopenia	17	31	0.001
Nausea or vomiting	7	9	NS
Diarrhea	9	11	NS
Stomatitits	5	9	NS

Sargent et al, NEJM 2001

# The Risk of Mucositis Increases with Age

- Lethal Fluid Depletion
- Decreased n° of Mucosal Stem Cells
- Increased Destruction of Mucosal Stem Cells
- Decreased Intracellular Catabolism of FU
- Independent from Dose Adjustment on GFR

Stein, Cancer 1995; Atilasoy, J Gerontol 1993;  
Gelman & Taylor, JCO 1984

# FU ic nella Terapia Adiuvante

## **Razionale:**

**nella meta-analisi in malattia metastatica, FU ic è superiore al bolo in RR (22 v 14%,  $p=.0002$ ) e in OS (12.1 v 11.3 m,  $p=.04$ ), con meno tossicità**

# Bolus vs infusional 5FU: toxicity

## Grade 3/4 toxicities (% of patients)

	Montly Bolus 5FU/LV	Weekly Bolus 5FU/LV	PVI 5FU (RMH)	LV5FU2 (De Gram.)
NEUTROPENIA	16-50	<2	1	7
DIARRHEA	10-15	30	6	4
MUCOSITIS	10-20	1	3	2
NAUSEA/VOMITING	3-5	5-10	2	1-2

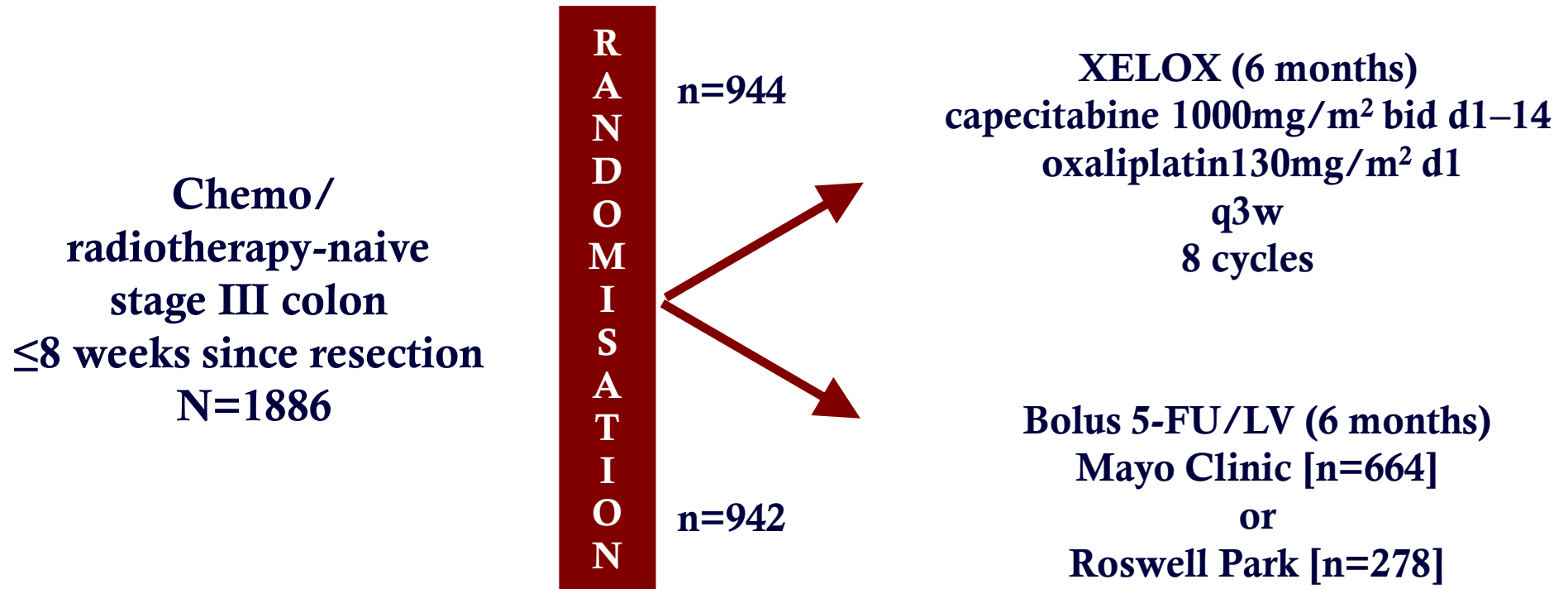
# Regimi di combinazione con oxaliplatino

<b>Regimen</b>	<b>Favourable features</b>	<b>Disadvantages</b>	<b>Empirical suggestion</b>
<b><u>FOLFOX</u></b>	<b>Widely used, established standard Predictable and manageable toxicity</b>	<b>CVC and infusion-related thrombotic risk and inconvenience High cumulative oxaliplatin dose (12% of patients with grade III neurotoxicity)</b>	<b>Shorten treatment duration or exposure to oxaliplatin (8 cycles or according to neurotoxicity)</b>
<b><u>FLOX</u></b>	<b>No need for a CVC Lower cumulative oxaliplatin dose (8% of patients with grade III neurotoxicity)</b>	<b>High, unacceptable rates of severe gastrointestinal toxicity Higher treatment related mortality</b>	<b>Reduce FU and FA doses: 370-450 mg/msq/wk and 20 mg/msq/wk, respectively</b>
<b><u>XELOX</u></b>	<b>No need for a CVC Less hospital accesses Increased convenience</b>	<b>Formal proof of efficacy in the adjuvant setting not yet available High “per cycle” oxaliplatin dose (11% of patients with grade III neurotoxicity) Intake of a high number of chemotherapy caplets</b>	<b>Reduce the oxaliplatin dose to 100 mg/msq/cycle Adapt capecitabine dose to creatinine clearance</b>

# Toxicity FLOX

<b>Grade 3-4 diarrhea</b>	<b>38%</b>
<b>Bowel wall injury</b>	<b>4.5%</b>
<b>Toxic death</b>	<b>1.2%</b>

# XELOXA trial



- **Primary endpoint: superiority of DFS**
- **Secondary endpoints: RFS, OS, tolerability**

# XELOXA trial: safety

<b>Grade 3/4 AEs (%)</b>	<b>XELOX n=938</b>	<b>5-FU/LV n=926</b>
<b>Febrile neutropenia</b>	<b>0.4</b>	<b>4.2</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>8.8</b>	<b>15.9</b>
<b>Diarrhoea</b>	<b>19.4</b>	<b>20.2</b>
<b>Stomatitis</b>	<b>0.6</b>	<b>8.9</b>
<b>Nausea</b>	<b>5.2</b>	<b>4.5</b>
<b>Vomiting</b>	<b>6.2</b>	<b>3.3</b>
<b>HFS</b>	<b>5.4</b>	<b>0.6</b>
<b>Neurosensory</b>	<b>11.4</b>	<b>0.1</b>

# **XELOXA vs MOSAIC: safety**

<b>Grade 3/4 AEs (%)</b>	<b>XELOX (XELOXA) n=938</b>	<b>FOLFOX4 (MOSAIC) n=1108</b>
<b>Febrile neutropenia</b>	<b>0.4</b>	<b>1.8</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>8.8</b>	<b>41.1</b>
<b>Diarrhoea</b>	<b>19.4</b>	<b>10.8</b>
<b>Stomatitis</b>	<b>0.6</b>	<b>2.7</b>
<b>Nausea</b>	<b>5.2</b>	<b>5.1</b>
<b>Vomiting</b>	<b>6.2</b>	<b>5.8</b>
<b>HFS</b>	<b>5.4</b>	<b>2.0</b>
<b>Neurosensory</b>	<b>11.4</b>	<b>12.4</b>

# XELOXA: safety by age

	XELOX		5-FU/LV	
	<70 years (n=748)	≥70 years (n=190)	<70 years (n=711)	≥70 years (n=215)
<b>Grade 3/4 AEs, %</b>				
<b>All grade 3/4</b>	57	70	51	60
<b>Diarrhea</b>	18	26	19	25
<b>Nausea/vomiting</b>	8	11	6	5
<b>Stomatitis</b>	<1	1	9	8
<b>Neutropenia*</b>	9	10	16	17
<b>Febrile neutropenia</b>	<1	<1	4	4
<b>Hand-foot syndrome</b>	6	4	<1	<1
<b>Neurosensory</b>	11	11	<1	0

\*Includes granulocytopenia  
Safety population

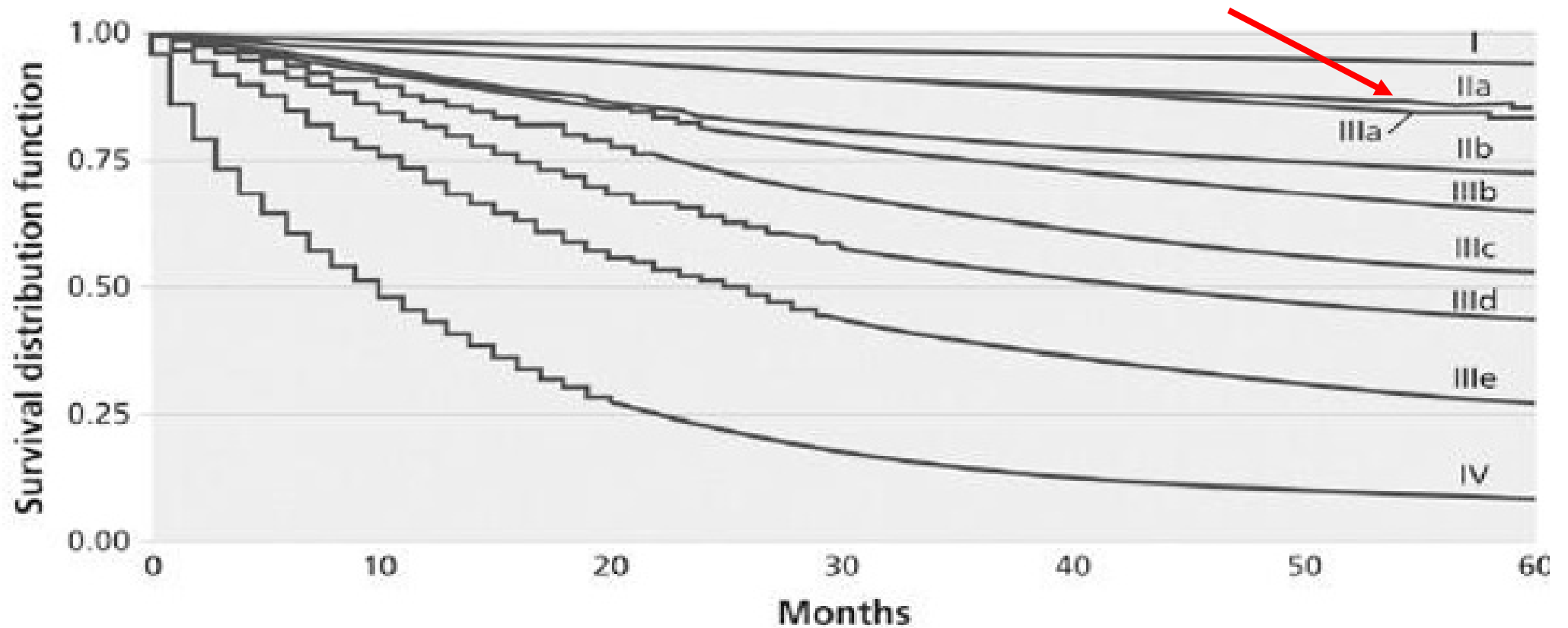
# XELOXA : conclusions

- XELOX significantly improves DFS compared with bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for stage III
- XELOX efficacy maintained in patients  $\geq 65$  and  $\geq 70$
- Efficacy in the elderly subgroup achieved despite decreased treatment duration and dose intensity
- These findings differ from those of the MOSAIC study and the ACCENT analysis
- Reasons for this apparent difference are unknown
- Current analysis supports consideration of XELOX for patients with stage III colon cancer, regardless of age

# Durata terapia adiuvante

- **12 mo FU LV = 6 mo FU LV** NCCTG 1998
- **9 mo LV FU 2 = 6 mo LV FU 2** Gercor 2003
- **3 mo FU PVI = 6 mo FU LV** British 2005

# Linfonodi positivi: a tutti FOLFOX?



# Lo stadio II ad alto rischio

- **Infiltrazione sierosa/organi adiacenti (T4)**
- **Scarsamente differenziato (G3)**
- **Linfadenectomia inadeguata (<12 lfn)**
- **Perforazione/Occlusione**
- **Invasione linfovaskolare/perineurale (?)**

## Disease-free survival (stage II)

**Estrapolazione dati da studi QUASAR e MOSAIC  
stadi II non selezionati per alto rischio**

**5FU vs controllo +4.0%**

**FOLFOX vs 5FU +3.8%**

**FOLFOX vs controllo +7.8%**

# Take home message (1)

## **Stadi II a basso rischio → follow-up**

**ogni 4 mesi i primi 2 anni**

**ogni 6 mesi dal 3° al 5° anno**

**annuale/facoltativo dal 5° anno**

## **Stadi II ad alto rischio e stadi III**

▪ **Pz fit → polichemioterapia OXA-based**

▪ **Pz frail → monochemioterapia con FU/FA o**

**Capecitabina**

**Per 3-6 mesi poi follow-up**

## Take home message (2)

### **Nel paziente anziano**

- **Prima della decisione terapeutica → VGM**
- **Valutazione compliance al trattamento e presenza di care-givers**
- **Attento monitoraggio delle tossicità per il maggior rischio di insorgenza di complicanze**  
**Es. mucosite/diarrea → malnutrizione**  
**disidratazione**

**TRATTAMENTO  
MALATTIA  
AVANZATA**

# Malattia metastatica

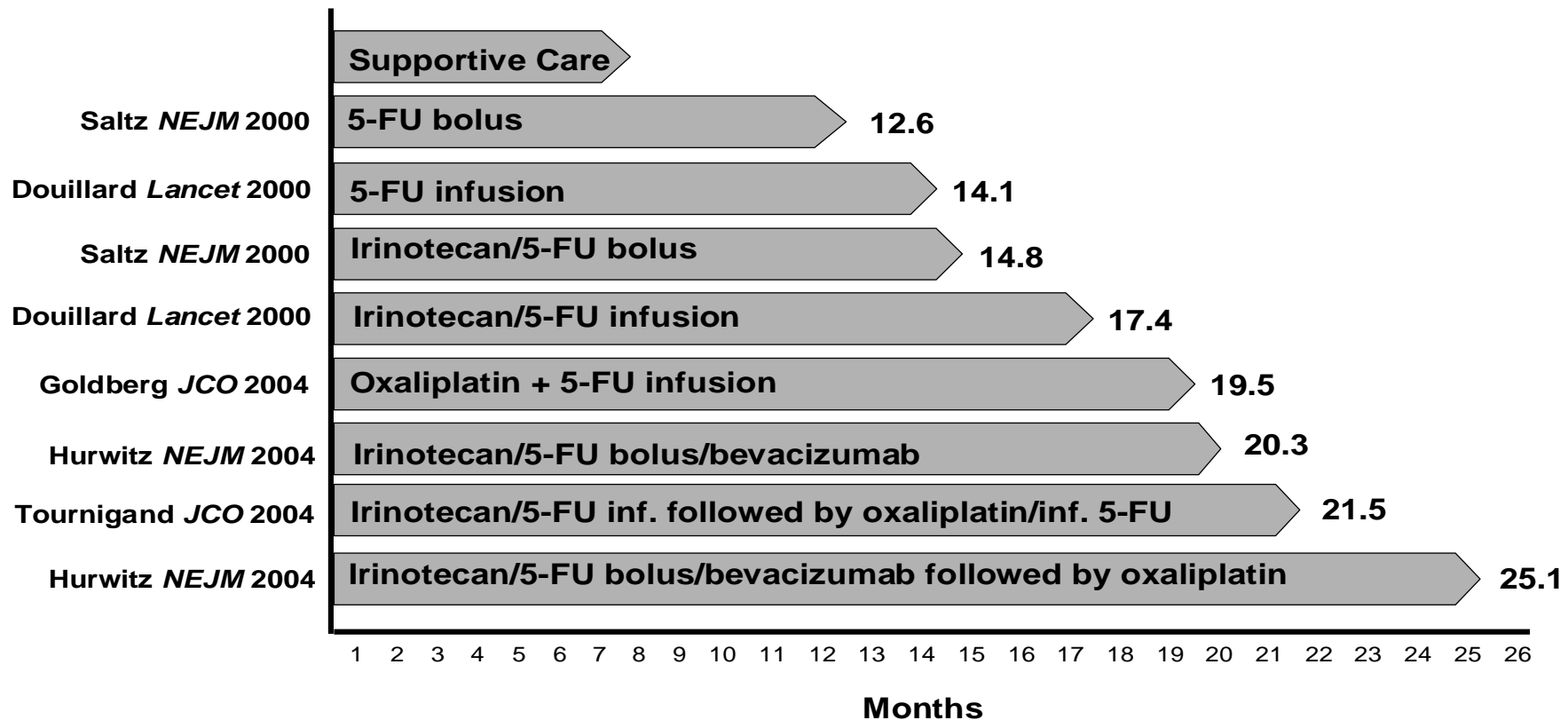
**Circa il 25% dei pazienti si presenta con malattia avanzata alla diagnosi**

**Le sedi più frequenti di metastasi sono:**

- **linfonodi**
- **fegato**
- **polmone**
- **osso**
- **peritoneo**

# OS nella malattia avanzata

La sopravvivenza mediana per i pz con malattia avanzata è passata negli ultimi anni da meno di 6 a più di 24 mesi



# Terapia della malattia avanzata

**FOLFOX/XELOX**

**vs**

**Best supportive care**

**FOLFIRI**

**CT FU-based**

**↑ significativamente RR, TTP, OS**

**L'associazione di agenti biologici (anti-VEGFR e anti-EGFR) ha contribuito ad aumentare ulteriormente la sopravvivenza con un'OS mediana di oltre 24 mesi**

# CT e storia naturale della malattia

**Circa il 15% dei pazienti con malattia epatica inizialmente non resecabile può diventare suscettibile di chirurgia dopo una chemioterapia di conversione**

**Dopo chirurgia il 20-30% dei pz è libero da malattia a 5 anni**

**La terapia di combinazione (XELOX/FOLFOX/FOLFIRI) + Bevacizumab rappresenta lo standard in 1<sup>a</sup> linea**

# Terapia per malattia avanzata

**Analisi retrospettive su sottogruppi per età nei maggiori trial clinici di terapia per malattia avanzata non evidenziano differenze in termini di attività e solo un lieve sbilanciamento in neutropenia e diarrea**

# First-BEAT: caratteristiche pts al basale

Parametri	All patients (n= 1914)
Età	
Mediana (anni)	59
>65 anni (%)	33
Maschi/femmine (%)	58/42
ECOG performance status 0/1 (%)	65/34
Sito del tumore primitivo (%)	
Colon	62
Retto	27
Colon e retto	11
Pazienti con tumore primitivo resecato, n (%)	1655 (87)
Tempo mediano dalla resezione (mesi)	6
Siti di metastasi (%)	
Fegato	68
Polmone	30
Altro	26
Locoregionale	24
Numero di siti metastatici, 1/>1 (%)	61/39
Precedente resezione delle metastasi, n (%)	294 (15)
Tempo mediano dalla resezione (mesi)	2

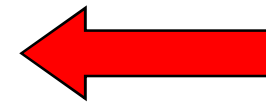


# BRITE: caratteristiche pts al basale

Parametri	Tutti i pazienti (n= 1960)
Età	
Mediana, anni (range)	63,6 (22-95)
≥65 anni (%)	45,8
Maschio/femmina (%)	56/44
ECOG performance status (%)	
0	42,9
1	42,2
>1	7,0
Sconosciuto	7,9
Sito del tumore primitivo (%)	
Colon	79,4
Retto	20,5
Pazienti con tumore primitivo resecato (%)	84,5
Siti di metastasi (%)	
Fegato	58,8
Polmone	18,9
Altro	14,0
Locoregionale	29,5
Precedente chemioterapia adiuvante	36,4

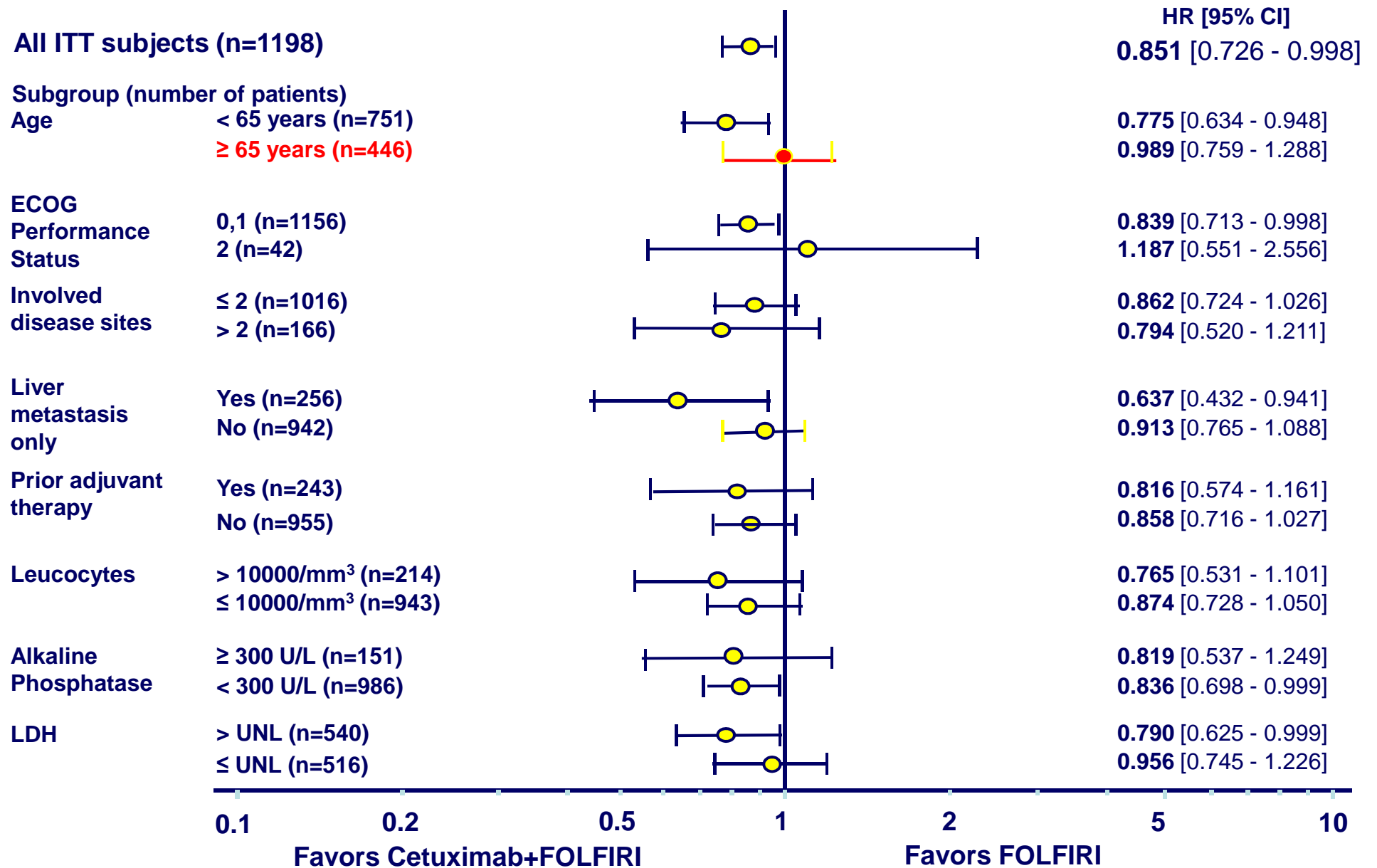
# BRITE: sopravvivenza libera da malattia

<b>Gruppo di pazienti</b>	<b>PFS mediana (mesi)</b>	<b>IC 95% (mesi)</b>
<b>Tutti i pazienti</b>	<b>10.2</b>	<b>9.9-10.9</b>
<b>Regime chemioterapico</b>		
<b>Contenente irinotecan (n= 477)</b>	<b>10.4</b>	<b>9.5-11.3</b>
<b>Contenente oxaliplatino (n= 1226)</b>	<b>10.2</b>	<b>9.9-11.2</b>
<b>Non contenente irinotecan o oxaliplatino (n= 204)</b>	<b>9.5</b>	<b>8.1-11.3</b>
<b>Età</b>		
<b>&lt;65 anni (n= 1,062)</b>	<b>10.4</b>	<b>9.9-11.3</b>
<b>≥65 anni (n= 898)</b>	<b>10.1</b>	<b>9.5-10.8</b>



PFS = sopravvivenza libera da progressione

# CRYSTAL trial: PFS time subgroup analyses



# Stratificazione dei pazienti

**Si configurano tre possibilità:**

- **Malattia resecabile o potenzialmente resecabile**
- **Pz con malattia non resecabile e aggressiva (estensione e/o sintomi)**
- **Pz con malattia non resecabile e indolente**

**Questa suddivisione può essere particolarmente utile nella gestione dei pz anziani o unfit**

**Va considerato che anche in questo setting di pz mancano studi randomizzati**

# Stratificazione dei pazienti

## Stage IV colorectal cancer (liver only)

### Non-resectable

#### Chemotherapy

- ✓ >70-80% of liver involvement
- ✓ < 25% remnant after LR
- ✓ 6 segments involved

### Potentially resectable

#### Chemotherapy

- ✓ >5 metastases
- ✓ Bilobar metastases
- ✓ > 1 Hepatic Vein involved

### Resectable High risk

#### Surgery?

- ✓ Multiple metastases
- ✓ N + at primary tumor
- ✓ Involvement of < 4 segments

### Resectable Low risk

#### Surgery

- ✓ Single M+ ≤ 5 cm
- ✓ CEA ≤ 100 ng/mL
- ✓ Metachronous
- ✓ N0 at primary tumor

# Pz fit con malattia resecabile e/o aggressiva

- **Prima scelta: CT di combinazione  $\pm$  agente biologico**
- **RR e OS sono sovrapponibili nei diversi gruppi di età**
- **Tossicità comparabile elderly e non-elderly**

## **Pz vulnerabili con malattia resecabile e/o aggressiva**

- **Prima scelta: CT di combinazione  $\pm$  agente biologico**
- **Profilo di tolleranza sovrapponibile con lieve aumento della mielotossicità**
- **Valutare un'adeguata riduzione di dose al fine di minimizzare la tossicità**
- **Valutare se sintomi o scadimento PS sono legati alla malattia stessa**

## **Pz fragili con malattia resecabile e/o aggressiva**

**Pazienti fragili non andrebbero sottoposti a chemioterapia, da considerare però in presenza di malattia fortemente sintomatica:**

- Rischio di incipiente insufficienza epatica**
  - Dispnea da versamento/malattia parenchimale**
  - Dolore non controllato**
  - Sub-occlusione intestinale**
- 
- adeguata supportive care**
  - monoterapia con 5FU/capecitabina/cetuximab (?)**

# Pazienti con malattia indolente

## **Obiettivi:**

- **prolungare la sopravvivenza**
- **evitare l'insorgenza/il peggioramento dei sintomi correlati alla malattia**

## **Opzioni:**

- **Chemioterapia di combinazione up-front**
- **Chemioterapia sequenziale**
- **Chemioterapia intermittente**

# Pazienti vulnerabili con malattia indolente

**Prima scelta: monochemioterapia in 1<sup>a</sup> linea ed eventualmente poli-CT alla progressione**

- **riducono la tossicità e l'impatto sulla QdL**
- **simile OS**

# Elderly related-conditions

## Alterazione della funzionalità renale

### Ridotta escrezione metaboliti:

**aumentato rischio di tossicità con capecitabina →  
adattare la dose sulla base della clearance creatinina:**

**-CrCl 30-50 ml/min: cape -25%**

**-CrCl < 30 ml/min : no cape**

**Correlazione clinica con tossicità da oxaliplatino  
dubbia: no riduzioni dose fino a 20 ml/min**

# Elderly related-conditions

## Comorbidity cardio-vascolari

**Short-term infusion 5FU e capecitabine incidence cardiotoxicity variable from 1.8-8%**

**Cardiotoxicity increases in pts with history of cardiovascular disease → monitor cardiac function**

**Bevacizumab: can increase the risk of thromboembolic events. This risk is higher in patients with history of cardiovascular events, hypertension, use of anticoagulants.**

# Beva e ipertensione

- 1. Hypertension rarely results in discontinuation of bevacizumab treatment or hospitalisation and is managed effectively using oral antihypertensives**
- 2. Pre-existing hypertension should be adequately controlled**
- 3. Monitor blood pressure while patients are on therapy**
- 4. If hypertension cannot be controlled with medical therapy, Bev should be discontinued**
- 5. In patients with severe hypertension requiring medical therapy, Bev should be temporarily interrupted until adequate control is achieved**

# Elderly related-conditions

## Diabete

**Rischio ↑ disidratazione e disionemia in caso di vomito o diarrea**

**Iperglicemia da steroidi**

**Effetto sommatorio neurotox diabetica + neurotox da Oxaliplatino dubbio**

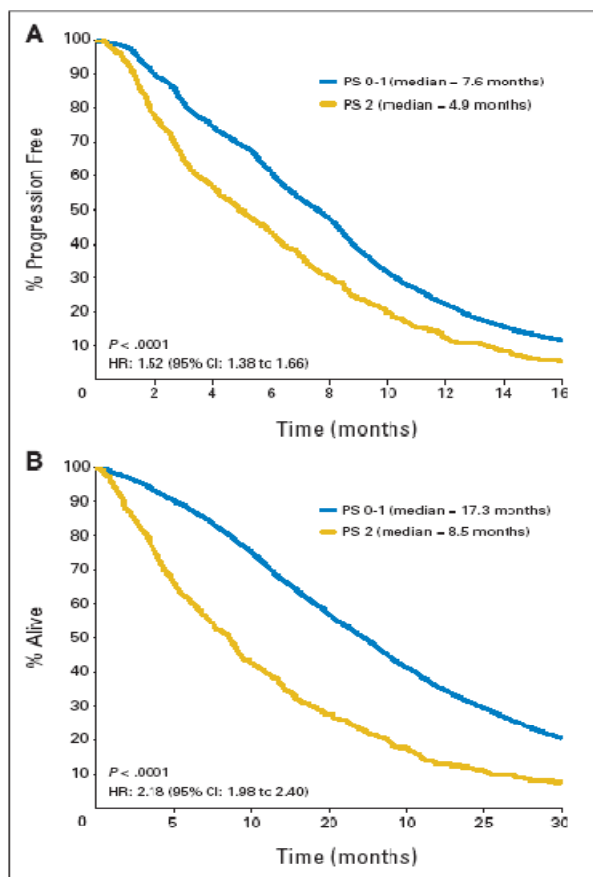


Fig 1. (A) Progression-free survival and (B) overall survival by performance status (PS), regardless of treatment. HR, hazard ratio.

## Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-Line Treatment Trials Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Daniel J. Sargent, Claus Henning Köhne, Hanna Kelly Sanoff, Brian M. Bot, Matthew T. Seymour, Aimery de Gramont, Ranier Porschen, Leonard B. Saltz, Philippe Rougier, Christopher Tournigand, Jean-Yves Douillard, Richard J. Stephens, Axel Grothey, and Richard M. Goldberg

### Conclusion

In clinical trials, PS2 patients derive similar benefit from superior treatment as patients with PS of 0 to 1 but with an increased risk of toxicities and 12% 60-day mortality. Although current treatment provides benefit, new approaches are required to approach 1-year median survival for PS2 patients.

# Comorbidities and geriatric sdr in colorectal cancer

- 34.261 patients older  $\geq$  65 anni
- Comorbidity
  - Breast 68.8%
  - Prostate 75.0%
  - **Colon 70.5%**
- Geriatric syndrome
  - Breast 34.7%
  - Prostate 51.2%
  - **Colon 45.3%**



# Sargent's vs Meyerhardt's grandfather...



Grazie per l'attenzione!

