



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
Facoltà di Medicina e Chirurgia
DOTTORATO DI RICERCA IN "APPROCCIO ONCOLOGICO
MULTIMODALE NELL'ETA' GERIATRICA
Direttore: Prof. Salvatore Berretta

Dott. Arben Lleshi

STUDIO PROSPETTICO SUL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA NEL
CANCRO DEL COLON-RETTO METASTATICO DEGLI ANZIANI.

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

Relatore: Chiar.mo Prof. Dott. Salvatore Berretta

Correlatore: Dott. Massimiliano Berretta

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

INDICE

1. Introduzione

2. Epidemiologia

3. Pazienti e metodi

Criteria di eleggibilità

Schema Chemioterapico

Valutazione basale e durante il trattamento chemioterapico

Metodo statistico

4. Risultati

Complicanze e Tossicità

Risposta Antitumorale

Sopravvivenza

Studio dei fattori prognostici

5. Discussione

6. Tabelle

7. Bibliografia

1. INTRODUZIONE:

L'invecchiamento della popolazione nei paesi Occidentali impone un'attenzione sempre maggiore per la cura delle neoplasie in età anziana, perché sempre maggiore è il numero di pazienti anziani affetti da cancro.

Il 63.7% di tutte le neoplasie colpiscono l'età anziana ed è stato calcolato che negli anziani il rischio di tumore è 40 volte superiore ai giovani.

Le cause risiedono nella maggiore instabilità genetica insita negli anziani, nell'aumentata esposizione a carcinogeni, e nel processo di immunosenescenza. Quest'ultimo è un processo di modificazione del sistema immunitario indotto dall'età, che starebbe alla base dell'insorgenza di alcune tipiche patologie dell'anziano, tra cui il tumore.

Per quanto riguarda invece la carcinogenesi, tale processo richiede diverso tempo per portarsi a compimento e quindi quanto maggiore è l'età di un soggetto tanto maggiore è la probabilità di sviluppare un cancro.

Si ritiene inoltre, che nella persona anziana sottoposta per molti anni ad un bombardamento da parte di molteplici antigeni, si verifichi una situazione di stimolazione continua, che comporta una sorta di iperattività del sistema immunitario in qualche modo responsabile dell'aumentato rischio di sviluppare il cancro.

Da un punto di vista oncologico i pazienti oncologici vengono considerati anziani quando hanno un'età \geq ai 65 anni.

In Italia la popolazione con più di 65 anni si aggira intorno ai 12 milioni (15% della popolazione – dati ISTAT) e tale cifra è in continuo aumento.

Anche secondo l'autorevole American Cancer Society, il rischio di cancro aumenta con l'età (1.6 e 1.9% tra 0-39 anni; 8.2 e 9.2% tra 40-59 anni; e 33.7 e 22.2 tra 60-79 anni nei maschi e nelle femmine rispettivamente): con l'invecchiamento della popolazione è pertanto inevitabile un sostanziale aumento dei casi di tumore.

Attualmente in Italia si registrano circa 270.000 nuovi casi/anno di cancro, di cui 165.000 (61%) in persone

ultrasessantacinquenni. In particolare, 90.000 casi, il 33% del totale, in soggetti di età compresa tra 65-74 anni e 75.000 (28%) in soggetti oltre i 75 anni (dati ISTAT).

Anche la mortalità per tumore è elevata negli anziani. Infatti negli ultimi 50 anni si è avuto un incremento dell'incidenza e mortalità per tumore negli anziani, superiore a quanto registrato nei giovani, dove si è invece verificata un'inversione di tendenza.

2. EPIDEMIOLOGIA:

Il carcinoma del colon-retto rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità per tumori in tutti i Paesi occidentali. In Europa l'incidenza di questo tumore è stata del 12.3% nel sesso maschile e del 13.8% in quello femminile, con una mortalità relativa rispettivamente pari all'1.9% e al 13.8% [1]. Nel 2000 i dati stimati indicavano 943.000 nuovi casi in tutto il mondo[2]. Nei paesi industrializzati l'incidenza di questa neoplasia è 4 volte superiore rispetto ai Paesi in via di sviluppo, cosicché risulta essere la seconda causa di tumore, anche se alcuni Autori hanno registrato un'inversione di tendenza a partire dagli anni '50.

Nonostante l'elevata incidenza di questa neoplasia, la mortalità è considerevolmente bassa (510.000 decessi all'anno) con una sopravvivenza globale a 5 anni stimata intorno al 40-50% in tutte le aree geografiche; questi dati riflettono una prognosi relativamente buona della malattia e ciò permette di stimare circa 2.4 milioni di persone vive affette da neoplasia del colon-retto diagnosticata nei prossimi 5 anni.

In Italia, una stima di incidenza è di 35-40.000 nuovi casi l'anno, mentre muoiono, annualmente, a causa della malattia circa 18.000 persone.

I tassi di incidenza e mortalità più elevati si registrano nell'Italia centro-settentrionale, quelli più bassi nel meridione e nelle isole.

Negli ultimi decenni in Italia, come in gran parte dell'Europa, i trend di mortalità sono stati più favorevoli per le donne e il rapporto di mortalità tra sessi (M/F) per il tumore dell'intestino è sistematicamente cresciuto da 1.2 negli anni '50 fino ad arrivare a 1.5 negli anni '90.

L'andamento dell'incidenza di tale neoplasia in Italia, come nella maggior parte del mondo occidentale, è da ritenersi epidemico.

A riprova di ciò basti considerare che l'incidenza nel 1970 è stata di 17.000 nuovi casi, nel 1990 di 37.000 nuovi casi e nel 2000 erano attesi 50.000 nuovi casi nel nostro Paese.

La prevalenza, che solo un decennio fa è stata di 150.000 nuovi casi, nel 2000 si è proiettata sui 250.000 casi, sia per

effetto di una aumentata incidenza che di un globale progressivo invecchiamento della popolazione.

Va inoltre precisato che per una corretta valutazione epidemiologica bisognerebbe distinguere il tumore del colon da quello del retto, anche perché essi si comportano come due diverse patologie, ma spesso i dati risultano in parte confusi in quanto la diagnosi riportata sui certificati di morte è di “tumore del grosso intestino”, senza alcuna specificazione circa la sede esatta.

Nelle popolazioni ad alto rischio il rapporto tra tumori del colon e del retto è di circa 2:1, mentre nelle popolazioni a basso rischio tale rapporto è più o meno pari.

Oltre il 90% dei casi insorge in età > ai 50 anni ed il 75% dei casi si verifica oltre i 65 anni.

Nella popolazione Statunitense con età > ai 75 anni, questa neoplasia rappresenta la terza sede per mortalità da cancro nell'uomo e la prima nella donna.

E' pertanto evidente come il cancro coloretale sia patologia di rilevanza assoluta nell'età geriatrica, e non deve quindi stupire

il progressivo interesse rivolto alle varie fasi diagnostico-terapeutiche, nonché alle problematiche inerenti la prevenzione, che negli ultimi anni stanno comparando in letteratura.

L'approccio al paziente anziano affetto da neoplasia coloretale merita una serie di riflessioni in gran parte condivise da molte altre situazioni onco-geriatriche.

Se da una parte dovrebbe risultare chiaro che il paziente anziano non debba essere escluso aprioristicamente dal miglior trattamento oncologico attuabile, si deve pur riconoscere come esistano molti interrogativi ancora da risolvere.

Un esempio per tutti è fornito dall'approccio chemioterapico: si deve privilegiare in questo ambito la ricerca e l'applicazione nella pratica clinica di schemi "tailored" di buona compliance, a bassa tossicità (anche se magari non attivi come i regimi più moderni), oppure si deve fare di tutto affinché possano essere adottati anche nell'anziano gli stessi schemi che usiamo correntemente, nella popolazione giovane facendo ricorso a

tutte le terapie di supporto (es. citoprotettori, fattori di crescita, etc...) necessarie.

Diversi studi, a cominciare dagli anni 90, hanno già dimostrato che: l'utilizzo della chemioterapia, in pazienti anziani affetti da carcinoma coloretale avanzato, impatta in modo significativo sulla sopravvivenza e successivamente Cascinu S. et al. e Chiara S. et al. oltre a confermare quanto sopra riportato, sulla sopravvivenza, hanno dimostrato che il profilo tossicologico nei pazienti anziani, sottoposti a chemioterapia è perfettamente sovrapponibile a quello dei pazienti non anziani. Infine mi preme sottolineare l'importanza dell'integrazione tra il modo di pensare dell'oncologo con quello del geriatra. Infatti la valutazione geriatrica multimodale (VGM), attraverso modalità di rilevazione ampiamente validate, costituisce certamente l'esempio da seguire per valutare e progettare ogni intervento terapeutico in questi pazienti.

La VGM costituisce una procedura primaria in grado di conferire efficacia a tutte le modalità diagnostiche e gestionali rivolte al paziente geriatrico.

Essa è una valutazione multidimensionale-interdisciplinare nel corso della quale i molteplici problemi dell'anziano sono indagati, descritti e, se possibile, spiegati; vengono inoltre valutate le risorse, le potenzialità ed i bisogni della persona, ed infine viene costruito un programma coordinato di interventi focalizzato sui problemi.

La VGM consiste nella raccolta di dati ed informazioni inerenti vari ambiti (ADL – attività di base della vita quotidiana, IADL – attività strumentali della vita quotidiana, MMS – mini mental status) in una diagnosi accurata, complessiva di tutti i problemi, nella selezione degli interventi, nell'individuazione dell'ambiente ottimale di cura, nella definizione di una prognosi e nel monitoraggio dei cambiamenti nel tempo.

La VGM si propone come un metodo che:

- a) prevede il contributo di più figure professionali al fine di raccogliere informazioni sui parametri fisici, mentali, psicologici, sociali e funzionali;

- b) individua nella valutazione funzionale, e quindi nella definizione del livello di autonomia, uno dei propri compiti nodali (ciò anche allo scopo di una corretta programmazione assistenziale in rapporto al livello di disabilità);
- c) valuta nel tempo le modificazioni, fornendo una visione dinamica dello stato di salute dell'anziano;
- d) richiede più tempo rispetto alla tradizionale visita medica.

Può sembrare eccessivo parlare di procedure di valutazione multidimensionale in ambito oncologico. In realtà proprio per l'incertezza e la complessità legata all'interazione di fattori biologici della patologia neoplastica e delle patologie correlate, alla spettanza di vita del paziente ed alle variabili extracliniche (gestione del post-acuto, supporto nelle terapie continuative chemioterapiche e nella fase terminale) è proprio la metodologia della VGM che consente le scelte terapeutiche più efficaci.

E' questa necessaria integrazione che meglio rappresenta il ponte che unisce una medicina basata sulle evidenze (relativamente scarsa in proposito), cui naturalmente tutti

tendiamo, ed una medicina che ha ancora nella buona pratica clinica, nell'esperienza e nel buon senso decisionale radici per fortuna inestirpabili.

3. PAZIENTI E METODI:

Criteri di eleggibilità:

Tra l'Ottobre del 2004 e Dicembre del 2010, sono stati arruolati 111 pazienti consecutivi, (Aviano Napoli, Udine) affetti da carcinoma del colon-retto metastatico (mCRC), confermato istologicamente, con adeguata funzionalità d'organo. Le lesioni metastatiche misurabili, (valutate con TAC/RMN), WHO performance status (PS) ≤ 2 , con un'aspettativa di vita ≥ 3 mesi. L'età mediana è di 75 anni (range 71 – 85 anni). Sono stati esclusi i pazienti trattati con chemioterapia preventiva per malattia metastatica. E' stata consentita la chemioterapia adiuvante o neoadiuvante, completata almeno 6 mesi prima del inizio del trattamento. I criteri di esclusione includono: chemioterapia pregressa con capecitabina e oxaliplatino, anamnesi di altre neoplasie maligne nei ultimi 5 anni, malattia cardiaca clinicamente significativa, metastasi CNS. Questo setting di pazienti sono stati considerati eleggibili per lo studio.

La malattia metastatica era localizzata nelle seguenti sedi: fegato (44,1%), polmone (13,5%), fegato + polmone (12,6%), ed altro (29,7%).

Schema chemioterapico:

Il trattamento chemioterapico utilizzato è stato il XELOX, che consiste nella somministrazione di: Oxaliplatino 130 mg/m², (diluito in soluzione glucosata al 5%) in 2-hr di infusione al 1° giorno, Capecitabina 1000 mg/m² due volte al giorno per via orale, dalla sera del 1° giorno al mattino del 15° giorno, seguito da un intervallo libero di 7 giorni, in un ciclo di tre settimane. La Capecitabina è stato ridotto al 75% della dose standart prevista in caso di insufficienza renale moderata (≤ 30 mL/min o creatinina clereanze < 50 mL/min). La dose della Capecitabina è stata aggiustata nei casi di eventi avversi di grado ≥ 2 , tossicità ematologica di grado ≥ 3 così come riportato nella letteratura.

La dose di Oxaliplatino è stata ridotta nei casi di vomito grado 3, trombocitopenia grado 3-4, neutropenia grado 4, neuropatia

periferica (parestesie) con compromissione funzionale associato a dolore. Questo sottogruppo di pazienti poteva continuare il trattamento con Capecitabina in monochemioterapia dopo l'interruzione dell'Oxaliplatino, indipendentemente dal numero dei cicli già ricevuti.

Valutazione basale e durante il trattamento:

Prima di ogni ciclo di chemioterapia, i pazienti venivano valutati con esame clinico, ematochimico [emocromo, funzionalità epatica, renale e markers tumorali (CEA and Ca19.9)] e VGM. Gli esami radiologici (Tac o Rmn) parametro di malattia sono stati ripetuti ogni 6 cicli di chemioterapia o prima se clinicamente indicato.

La valutazione della risposta al trattamento chemioterapico è stata eseguita dopo il 3° ciclo, mentre il grado di tossicità ematologica e non-ematologica, correlato al trattamento chemioterapico è stato valutato ogni 3 settimane in accordo con i criteri standard del WHO.

Solo pazienti con lesioni metastatiche bidimensionali, misurabili con TAC/RMN erano considerati valutabili per la risposta antitumorale. Le risposte al trattamento antitumorale sono state suddivise in: remissione completa (RC), remissione parziale (RP), stabilità di malattia (SD), progressione di malattia (PD) e non valutabile. PFS è stato definito come intervallo tra la prima dose di trattamento e il primo riscontro di progressione di malattia o morte per qualsiasi causa. OS era definito il periodo che intercorre dalla data del primo ciclo di trattamento fino alla morte o perdita durante il follow-up.

Il tempo alla progressione è stato calcolato dalla data dell'arruolamento al trattamento chemioterapico alla prima evidenza di progressione di malattia. Similmente, la sopravvivenza è stata calcolata dal momento al tempo dell'arruolamento fino alla morte del paziente o all'ultimo contatto avvenuto.

La normalizzazione o la riduzione dei livelli di CEA $> 50\%$ sono stati considerati un effetto biologico.

Metodo statistico utilizzato:

L'analisi della sopravvivenza è stata calcolata secondo il metodo di Kaplan and Meier e le differenze tra i sottogruppi è stata documentata con il metodo del long-rank test.

Il tempo alla progressione è stato calcolato dall'inizio del 1° trattamento chemioterapico fino alla morte del paziente. In tutti i casi, le significatività statistiche erano accettate per $p \leq 0.05$ (two sides). L'intervallo di confidenza 95% (CI) per il tasso di risposte è stato calcolato usando la formula descritta da Newcombe e Altman.

4. RISULTATI:

Dall'Ottobre del 2004 e Dicembre del 2010, 111 pazienti consecutivi sono stati inseriti nello studio (M/F - 63/48). L'età mediana era di 75 anni (range 71 – 85 anni), performance status (PS) ≤ 2 , con un'aspettativa di vita ≥ 3 mesi.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1.

Il sessantacinque per cento dei pazienti presentavano uno o più malattie croniche concomitanti, principalmente l'ipertensione arteriosa (20%) con stabilità di malattia dal trattamento anti ipertensivo in atto (15%), diabete mellito (12%), malattia polmonare cronica (7%)

Il tempo medio di follow-up era di 14,5 mesi (range 1-41). La mediana di PFS ottenuta era di 7,5 mesi (95% C.I.; 1-20 mesi). La mediana dell'OS era di 16 mesi (95% C.I.; 1-41 mesi)

Complicanze e tossicità:

Complessivamente sono stati somministrati 584 cicli di chemioterapia antitumorale, con una mediana per paziente di 6 cicli (range 2-10).

Cinquanta tre pazienti (47,7%) e cinque pazienti (4,4%) hanno ricevuto rispettivamente 75% e il 50% della dose programmata a causa di tossicità ematologica e non ematologica.

La tossicità ematologica:

- la neutropenia di grado 1-2 è stata osservata in 24 pazienti (21,6%) e di grado 3-4 associato a febbre è stato osservato in 14 pazienti (12,6%) nei quali sono stati impiegati i fattori di crescita ematopoietici (G-CSF);
- la piastrinopenia di grado 1-2 è stato osservato in 13 pazienti (11,7%) e di grado 3-4 è stato osservato in 4 pazienti (3,6%).

La tossicità non ematologica:

- la neuropatia periferica di grado 1-2,(in accordo con la classificazione di Levi) si è manifestata in 16 pazienti (14,4%) e di grado 3-4 in 5 pazienti (4,4%);

- nausea/vomito di grado 1-2 è stato osservato in 18 pazienti (16,2%), e di grado 3-4 osservato in 1 paziente (0,9%)
- diarrea di grado 1-2 è stato osservato in 18 pazienti (16,2%) e di grado 3-4 osservato in 3 pazienti (2,7%).

Le complicanze sono state riportate in tabella 2.

Risposta anti-tumorale:

Tutti i 111 pazienti arruolati nello studio sono stati valutati per la risposta. Risposta completa (RC) è stato osservato in 3 pazienti (2,7%), invece delle risposte parziali sono state osservate in 41 pazienti (36,9%), per un totale RR di 39,6%.

Le risposte ottenute sono state confermate de TAC dopo sei cicli.

Ventinove pazienti (26,1%) hanno ottenuto una stabilità di malattia (SD), invece in trenta sei pazienti (32,4%) è stato osservato una progressione di malattia (PD).

Sopravvivenza:

Dal Dicembre del 2010, dopo un follow-up mediano di 14 mesi (range: 1-41),

La mediana di PFS ottenuta era di 7,5 mesi (95%. C.I.; 1-20mesi). La mediana dell'OS osservata è di 16 mesi (95%. C.I. 1-41 mesi). Un totale di 73 pazienti (65,7%) hanno ricevuto almeno una seconda linea di chemioterapia.

Su tre pazienti, dopo aver ottenuto una buona risposta di malattia, è stata eseguita la resezione chirurgica delle metastasi epatiche e sono ancora vivi.

Fattori prognostici:

All'analisi dei fattori prognostici, sono stato studiati i seguenti variabili: ***sesso*** (maschio vs femmina), ***iniziale ECOG PS*** (0-1 vs 1-2), ***sottotipo istologico*** (mucinoso vs non-mucinoso), ***numero delle sedi di metastasi*** (1 vs > 2 polmone, fegato, altro), ***valore iniziale della CEA*** (normale vs 2/3 volte superiore alla norma), ***dosaggi di chemioterapia*** (dose piena vs dose ridotta).

Dallo studio eseguito non è stato trovato nessun fattore predittivo della risposta. Le stesse variabili sono state analizzate per PFS e OS includendo le risposte al trattamento (CR e RP vs SD e PD). È stato evidenziato che i pazienti che alla diagnosi avevano: più di una metastasi, elevati valori di CEA, trattati con dosaggi ridotti (per tossicità) hanno avuto una prognosi peggiore verso coloro che avevano una sola sede di metastasi, valori normali della CEA ed avevano proseguito con il trattamento a dose piena.

5. DISCUSSIONE:

Lo scopo di questo studio è quello di analizzare la fattibilità dello schema chemioterapico XELOX nei pazienti anziani con mCRC. Lo XELOX è una combinazione di Capecitabina e l'oxaliplatino. Il razionale di questo schema è basato su studi preclinici e clinici che hanno dimostrato un interessante sinergismo tra questi due farmaci.

Trattamenti chemioterapici basati su alte dosi di 5-FU e oxaliplatino sono stati messi a punto da De Gramont e colleghi e questi studi erano caratterizzati da un interessante tasso di risposte con accettabile tossicità.

Il confronto tra questi schemi ha dimostrato che l'impiego dell'oxaliplatino al dosaggio di 130 mg/m² (XELOX), da il più alto tasso di risposte e sopravvivenza mediana a dispetto di un più alto tasso di tossicità in termini di neutropenia e neurotossicità. E' interessante notare che, l'età mediana dei pazienti in tutti i loro studi era di 62 anni e quindi, non ci sono dati sufficienti riguardanti la fattibilità e l'efficacia di questo trattamento in pazienti veramente anziani.

Nel nostro studio, la tossicità non era significativamente differente nei due gruppi. La mucosite e la tossicità ematologica erano moderate mentre l'alopecia e la hand-foot sindrome non si è mai presentata.

Come spesso riportato, l'oxaliplatino induce una neuropatia sensitiva, che include parestesie, laringo-faringo disestesia e disfonia. In particolare, le parestesie, spesso scatenate dal freddo e sempre reversibili, erano l'unica tossicità limitante la dose. In accordo con la letteratura, la disestesia non compare mai prima dei primi tre cicli di somministrazione di oxaliplatino.

Inoltre per nessun paziente è stato necessario il ricovero ospedaliero per tossicità e quindi possiamo affermare che il profilo tossicologico in questo particolare setting è sovrapponibile a quanto riportato in letteratura.

Per quanto riguarda l'efficacia, non è stata trovata alcuna differenza nel: tasso di risposte (nei pazienti non e pre-trattati), time to progression, e sopravvivenza globale rispetto a quanto riportato in letteratura.

L'analisi di questi dati conferma in parte quelli della letteratura che suggerisce fortemente l'utilizzo di un trattamento chemioterapico adeguato nei pazienti anziani e in buone condizioni cliniche. Infatti sebbene non vi sia una chiara controindicazione all'impiego di trattamenti chemioterapici, nei pazienti anziani, a dosaggi pieni, essi sono empiricamente sotto-trattati e spesso poco valutati all'interno di trias clinici sul cancro coloretale.

Sebbene, Cascinu e colleghi hanno già dimostrato che pazienti anziani con cancro avanzato, nei sei organi maggiori, incluso il cancro coloretale, e non sofferenti per complicanze mediche dovrebbero essere considerati per trattamenti chemioterapici a dosaggi adeguati purché attenzionando le tossicità più severe.

In tre studi retrospettivi, è stato dimostrato che la chemioterapia nei pazienti anziani affetti da cancro coloretale, trattati con differenti schemi, tutti a base di oxaliplatino e 5-FU erano ben tollerati ed avevano un simile "palliative benefits" in termini di tasso di risposte e "progression free survival", come nei pazienti giovani.

Schrag e colleghi hanno anche riportato un più basso utilizzo di chemioterapia adiuvante nei pazienti anziani rispetto a quelli giovani con carcinoma del colon in stadio III sebbene il tasso di complicanze relative al trattamento chemioterapico adiuvante ha rivelato solo un modesto incremento della tossicità correlata con l'età avanzata. Inoltre, Sargent e colleghi hanno dimostrato che non c'è nessuna correlazione statisticamente significativa tra l'età e la tossicità correlata al trattamento adiuvante in pazienti con cancro del colon retto.

Al contrario, Stein e colleghi hanno analizzato i dati relativi al trattamento chemioterapico in 331 pazienti, trovando nell'età sopra i 70 un indipendente fattore di rischio per sviluppare tossicità severe correlate a trattamenti a base di 5-FU. Gli autori suggeriscono che la predisposizione alla tossicità da chemioterapia nei pazienti anziani potrebbe essere correlata ad un impari meccanismo di compensazione fisiologica.

I dati sulla qualità di vita, sui pazienti anziani affetti da cancro coloretale che ricevono un trattamento chemioterapico, sono

pochi, ma suggestivi per una discreta tolleranza da parte di questo particolare setting di pazienti.

In conclusione, noi abbiamo dimostrato che lo schema XELOX mantiene la sua attività, fattibilità e sicurezza anche nella popolazione anziana, in particolare quando non pretrattati, e che il tasso di risposte, la sopravvivenza e il guadagno di sopravvivenza per i pazienti responsivi conferma quanto già riportato in letteratura è sovrapponibile a quanto riportato nel setting di pazienti giovani (<65 aa).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio

Characteristics	n (%)
Sex	
Male	63 (56.8)
Female	48 (43.2)
Age (years)	
Median	75
Range	70-85
ECOG* PS	
0	78 (70.3)
1	29 (26.1)
2	4 (3.6)
Primary tumor site	
Colon	82 (74.6)
Rectum	28 (25.4)
Site of metastases	
Liver	49 (44.1)
Lung	15 (13.5)
Liver+Lung	14 (12.6)
Other	33 (29.7)
Mucinousus	
Yes	20 (18)
No	91 (82)
Prior adjuvant therapy	
Yes	25 (22.5)
No	86 (77.5)
Dose Reduction (%)	
Never	53 (47.7)
75%	53 (47.7)
50%	5 (4.4)

*Eastern Cooperative Oncology Group

Tabella 2. Hematological and non-hematological toxicity based on WHO criteria of 111 patients with mCRC

WHO grade	n(%)
Thrombocytopenia	
G1-G2	13 (11.7)
G3-G4	4 (3.6)
Neutropenia	
G1-G2	24 (21.6)
G3-G4	14 (12.6)
Nausea and vomiting	
G1-G2	18 (16.2)
G3-G4	1 (0.9)
Diarrhea	
G1-G2	18 (16.2)
G3-G4	3 (2.7)
Neurological	
G1-G2	16 (14.4)
G3-G4	5 (4.4)

Tabella 3. Tassi di risposta al trattamento chemioterapico (%)

Pazienti	111 (100)
Risposte complete	3 (2.7)
Risposte parziali	41 (36.9)
Malattia stabile	29 (26.1)
Progressione	36 (32.9)

8. BIBLIOGRAFIA:

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-92
2. American Cancer Society. *Cancer facts and figures, 2006.* American Cancer Society; Atlanta: 2006.(accessed April 26, 2011).
3. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R et al. Serviva of colorectal cancer patients in Europe during period 1978-1989: the EURO CARE Working Group: *Eur J Cancer* 1998; 34: 2176-2183.
4. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale: *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.
5. Berardi, R., Saladino, T., Mari, D., Silva, R.R., Scartozzi, M., Verdecchia, L., Onofri, A., Cascinu, S., 2005. Elderly patients with advanced colorectal cancer: tolerability and activity of chemotherapy. *Tumori* 91, 463-466.
6. 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 2691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443-51.

7. Hutchins, L.F., Unger, J.M., Crowley, J.J., Coltman, C.A.Jr., Albain, K.S., 1999. Underrepresentation of patients 65 years age or older in cancer-treatment trials. *N. Engl. J. Med.* 341, 2061-2067.
8. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE; FOCUS2 Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Cancer Clinical Studies Group. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS 2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 2011 May 21;377(9779):1749-59. Epub 2011 May 11.
9. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3112-24.

10. Chiara, S., Nobile, M.T., Vincenti, M., Lionetto, R., Gozza, A., Barzacchi, M.C., Sanguineti, O., Repetto, L., Rosso, R., Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1998; 42: 336-340.
11. Popescu, R.A., Norman, A., Ross, P.J., Parikh, B., Cunningham, D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2412-2418.
12. Feliu, J., Escudero, P., Llosa, F., Bolaños, M., Vicent, J.M., Yubero, A., Sanz-Lacalle, J.J., Lopez, R., Lopez-Gómez, L., Casado, E., Gómez-Reina, M.J., González-Baron, M. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3104-3111.
13. De Gramont, A., Figuer, M., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A., Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., De Braud, F., Wilson, C., Morvan, F., Bonetti, A., Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000 ;18, 2938-2947.

14. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-57.
15. Goldberg RM, Sargent DJ, Roscoe FM, et al. A randomised controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 23-30.
16. Berretta M, Cappellani A, Fiorica F, Nasti G, Frustaci S, Fisichella R, Bearz A, Talamini R, Lleshi A, Tambaro R, Coccio A, Ristagno M, Bolognese A, Basile F, Meneguzzo N, Berretta S, Tirelli U. FOLFOX4 in the treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients: a prospective study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011 Jan-Feb;52(1):89-93. Epub 2010 Mar 7.
17. Berretta M, Zanet E, Nasti G, Lleshi A, Frustaci S, Fiorica F, Bearz A, Talamini R, Lestuzzi C, Lazzarini R, Fisichella R, Cannizzaro R, Iaffaioli RV, Berretta S, Tirelli U. Oxaliplatin-based chemotherapy in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (CRC). *Arch Gerontol Geriatr.* 2011, Sep 19.

18. Berretta, M., Bearz, A., Frustaci, S., Talamini, R., Lombardi, D., Fratino, L., Lleshi, A., Bonanno, S., Spartà, D., Palmucci, S., Berretta, S., Tirelli, U. Folfox2 in the treatment of advanced colorectal cancer: a comparison between elderly and middle aged patients. *J. Chemother.* 2008. 20, 503-508.
19. Comella, P., Natale, D., Farris, A., Gambardella, A., Maiorino, L., Massidda, B., Casaretti, R., Tafuto, S., Lorusso, V., Leo, S., Cannone, M. 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.* 2005 104, 282-289.
20. Kim, J.H., Oh, D.Y., Kim, Y.J., Han, S.W., Choi, I.S., Kim, D.W., Im, S.A., Kim, T.Y., Lee, J.S., Heo, D.S., Bang, Y.J., Kim, N.K. Reduced dose intensity Folfox-4 as first line palliative chemotherapy in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J. Korean Med. Sci.* 2005. 20, 806-810.
21. Sastre, J., Aranda, E., Masutti, B., Tabernero J., Chaves M., Abad, A., Carrato, A., Reina JJ., Queralt B., Gomez-Esapna A., Gonzalez-Flores E., Rivera F., Losa F., Garcia T., Sanchez-Rovira P., Maestu I., Diaz-Rubio E. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without

- excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009. 70, 134-144.
22. Goldberg, R.M., Tabah-Fisch, I., Bleiberg, H., De Gramont, A., Tournigand, C., Andre, T., Rothenberg, M.L., Green, E., Sargent, D.J.,. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J. Clin. Oncol*. 2006. 24:4085-4091.
 23. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998. 34:1274-1281.
 24. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, et al: Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000. 45:291-297.
 25. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus

- leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2282-92.
26. Díaz-Rubio E, Evans TR, Tabernero J, Cassidy J, Sastre J, Eatock M, Bisset D, Regueiro P, Baselga J. Capecitabine (Xeloda) in combination with oxaliplatin: a phase I dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol*. 2002 Apr;13(4):558-65.
27. Borner MM, Dietrich D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, Herrmann R, Pestalozzi BC, Saletti P, Hanselmann S, Müller S, Brauchli P, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Roth AD. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first-and second-line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 1;20(7):1759-66.
28. Zeuli M, Nardoni C, Pino MS, Gamucci T, Gabriele A, Ferraresi V, Giannarelli D, Cognetti F. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2003 Sep;14(9):1378-82.
29. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schüll B, Schmid K, Kovats E, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line

- treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 1;21(7):1307-12.
30. Therasse, P., Arbuck, S.G., Eisenhauer, E.A., Wanders, J., Kaplan, R.S., Rubinstein, L., Verweij, J., Van Glabbeke, M., Van Oosterom, A.T., Christian, M.C., Gwyther, S.G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 92, 205-216.
 31. NCI (National Cancer Institute), 2001. SEER Cancer Statistics review, 1975-2001. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001.
 32. Kaplan, E.L., Meier, P., 1958. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 53, 457-481.
 33. Mantel, N., 1966. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.* 50, 163-170.
 34. Armitage, P., Berry, G., 1987. *Statistical Methods in Medical Research.* Blackwell Sc. Publication, London.

35. Edwards, B.K., Brown, M.L., Wingo, P.A., Howe, H.L., Ward, E., Ries, L.A., Schrag, D., Jamison, P.M., Jemal, A., Wu, X.C., Friedman, C., Harlan, L., Warren, J., Anderson, R.N., Pickle, L.W., 2005. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J. Natl. Cancer Inst.* 97, 1407-1427.
36. Vamvakas L., Athanasiadis A., Karampeazis A., Kakolyris S., Polyzos A., Kouroussis C., Ziras N., Kalbakis K., Georgoulas V., Souglakos J., 2009. Clinical outcome of elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFOXIRI versus FOLFIRI: Subgroup analysis of a randomized phase III trial from the Hellenic Oncology.
37. Yee KW, Pater JL, Pho L, et al: Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why is age a barrier? *J Clin Oncol* 21:1618-1623, 2003.
38. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al: Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 21:1383-1389, 2003.
39. Honecker F, Kohne CH, Bokemeyer C: Colorectal cancer in the elderly: Is palliative chemotherapy of value? *Drugs Aging* 20:1-11, 2003.

40. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, Debraud F, Figuer A, Grossman J, Sawada N, Schoffski P, Sobrero A, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E. XELOX (capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:2084-2091, 2004.
41. Vincent M, Jonker D, Kerr I, et al Reduced dose capecitabine monotherapy in older or less fit patients with advanced colo-rectal cancer (A CR Ca). *Proc am Soc Clin Oncol* 22: 323, 2003 (abstr 1297).
42. Macdonald JS: Vive la difference: Sex and fluorouracil toxicity. *J Clin Oncol* 20:1439-1441, 2002
43. Balducci L, Extermann M: Management of cancer in the older person: A practical approach. *Oncologist* 5:224-237, 2000.
44. Ho, C., Ng, K., O'Reilly, S., Gill, S., 2005. Outcomes in elderly patients with advanced colorectal cancer treated with capecitabine: a population-based analysis. *Clin. Colorectal Cancer* 5, 279-282.

45. Cascinu, S., Del Ferro, E., Catalano, G., 1996. Toxicity and therapeutic response to chemotherapy in patients aged 70 years or older with advanced cancer. *Am. J Clin. Oncol.* 19, 371-374.
46. Figer, A., Perez-Staub, N., Carola, E., Tournigard, C., Lledo, G., Flesh, M., Barcelo, R., Cervantes, A., André, T., Colin, P., Louvet, C., De Gramont, A., 2007. Folfox in patients aged between 75 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer* 110, 2666-2671.
47. Sastre, J., Aranda, E., Massuti, B., Tabernero, J., Chaves, M., Abad, A., Carrato, A., Reina, J.J., Queralt, B., Gomez-Espana, A., Gonzalez-Flores, E., Rivera, F., Losa, F., Garcia, T., Sanchez-Rovira, P., Maestu, I., Diaz-Rubio, E., 2009. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Crit. Rev. Oncolo. Hematol.* 70, 134-144.
48. Balducci, L., Stanta, G., 2000. Cancer in the frail patient. A coming epidemic. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 14, 235-250.

49. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT: Age and clinical decision making in oncology patients. *J Natl Cancer Inst* 86:1766-1770, 1994

50. Joanne L. Blum, Stephen E. Jones, Aman U. Buzdar, Patricia Mucci LoRusso, Irene Kuter, Charles Vogel, Bruno Osterwalder, Hans-Ulrich Burger, Cheryl Stoner Brown, and Tom Griffin. Multicenter Phase II Study of Capecitabine in Paclitaxel-Refractory Metastatic Breast Cancer *JCO* Feb 1, 1999:485-493.