

# Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano

MÓNICA GRANJA ORTEGA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos*

## RESUMEN

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. En los últimos años, se ha objetivado un incremento en la incidencia de cáncer colorrectal en población anciana dado el aumento en la esperanza de vida. La edad avanzada no debe ser el único criterio para determinar el tratamiento óptimo en este grupo. No obstante, la población anciana tiende a estar pobremente representada en los estudios clínicos e infratratada en la práctica clínica. La valoración geriátrica integral puede ser una herramienta clínica útil para determinar el tratamiento óptimo de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es resumir las distintas opciones de tratamiento quimioterápico, tanto en la enfermedad localizada como avanzada, en cáncer colorrectal en la población anciana.

**PALABRAS CLAVE:** Anciano. Cáncer colorrectal. Valoración geriátrica. Quimioterapia. Terapia dirigida.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte relacionada con cáncer en los países desarrollados. La incidencia anual del CCR en Estados Unidos se estima en 149.500 casos/años (1). Uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de este tumor es la edad con medianas en torno a los 67 años y con un 32 % de pacientes con más de 75 años (2).

### *CÁNCER COLORRECTAL Y POBLACIÓN ANCIANA*

Los principios esenciales del tratamiento del CCR en el anciano son los mismos que en los pacientes más jó-

## ABSTRACT

*Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. In recent years, the number of elderly patients with colorectal cancer is increasing due to an increase in life expectancy. Advanced age by itself should not be the only criteria to determine the effective therapy in this population. However, elderly patients tend to be under-represented in clinical trials and sometimes undertreated in clinical practice. Comprehensive geriatric assessment can provide a guide about the optimal cancer treatment in this group. The aim of this review is to summarise the chemotherapeutic strategies including in the adjuvant and metastatic setting in elderly patients.*

**KEYWORDS:** *Elderly. Colorectal cancer. Geriatric assessment. Chemotherapy. Targeted therapy.*

venes. Sin embargo, el envejecimiento se asocia a una serie de cambios a nivel fisiológico que afectan a los diferentes órganos y sistemas. Una de las características principales es la dificultad para mantener la homeostasis en las situaciones de estrés fisiológico, como puede ser el cáncer y su tratamiento. Por este motivo, en los pacientes de edad avanzada se debe prestar especial atención a los riesgos derivados del tratamiento oncológico ya que la farmacocinética y la farmacodinámica de las terapias puede variar con la edad y la toxicidad derivada de la quimioterapia puede mermar de forma importante la calidad de vida del paciente (3,4). Otro factor importante es el término *edad fisiológica* que, a diferencia de

la edad cronológica, refleja el efecto acumulado que los distintos factores estresores han ocasionado en el organismo a lo largo de los años. La valoración geriátrica integral (VGI) realiza un análisis multidimensional y multidisciplinar del paciente anciano, elaborando un plan integrado y coordinado del tratamiento y del seguimiento a largo plazo (5).

Debido al bajo reclutamiento de pacientes mayores de 75 años en los ensayos clínicos, la evidencia científica disponible sobre los datos de eficacia y seguridad en ancianos con CCR proviene de análisis de subgrupos de estudios fase II-III realizados tanto en estadios localizados como metastásicos (6,7). Recientemente, se han publicado los resultados del estudio fase III GERICO (8), en el que 142 pacientes  $\geq 70$  años, vulnerables y con CCR que precisaban tratamiento adyuvante o una primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada, fueron randomizados en una proporción 1:1, a recibir algún tipo de intervención terapéutica tras la VGI inicial o el tratamiento estándar. Las intervenciones médicas más frecuentes fueron los cambios en la medicación (62 %), el tratamiento nutricional (51 %) y el tratamiento fisioterápico (39 %). El 45 % de los pacientes del grupo experimental completaron el tratamiento previsto frente al 28 % del grupo control ( $p = 0,0366$ ). La calidad de vida de los pacientes que recibieron alguna intervención terapéutica mejoró objetivándose una disminución de la carga de morbilidad ( $p = 0,048$ ) y una mejora en la movilidad ( $p = 0,008$ ).

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL ANCIANO

En CCR estadio III la quimioterapia adyuvante basada en la combinación de fluoropirimidinas y oxaliplatino ha demostrado aproximadamente un 30 % de reducción del riesgo de recurrencia y un 22-32 % de reducción del riesgo de muerte. Este beneficio es más controvertido en pacientes con CCR estadio II donde únicamente aquellos que presenten un alto riesgo de recaída ( $\leq 12$  ganglios aislados, estadio T4 en la pieza quirúrgica, perforación, invasión linfocelular/perineural y/o histología pobremente diferenciada) parecen obtener un mayor beneficio del tratamiento con fluoropirimidinas en monoterapia, a excepción de los pacientes que presenten déficit de proteínas reparadoras y/o inestabilidad de microsatélites (MSI/dMMR) (9-12).

En un estudio retrospectivo utilizando la base de datos SEER-Medicare (13) se incluyeron 6262 pacientes  $\geq 65$  años diagnosticados de CCR III entre los años 1991 y 1996 de los cuales solo el 55 % recibió tratamiento adyuvante en los 3 primeros meses después de la cirugía. Además, existía una disminución del tratamiento a mayor edad, y lo recibió el 78 % de los pacientes entre 65-69 años, el 34 % de los pacientes de 80-84 años y el 11 % de los de 85-89 años.

El tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo y leucovorín (5-FU/LV) fue el estándar de tratamiento hasta el año 2004 (9). En un estudio de cohortes con 3357 pacientes  $\geq 67$  años no se objetivó una disminución del beneficio de este esquema a mayor edad (14). Sin embargo, según lo reportado en otro estudio retrospectivo, sí que se observó un aumento del número de hospitalizaciones secundarias a la toxicidad derivada del tratamiento (11).

Posteriormente, capecitabina demostró ser una alternativa eficaz a 5-FU/LV en bolus (régimen de la Clínica Mayo) en este escenario con una menor frecuencia de efectos secundarios (15).

En el ensayo clínico fase III, MOSAIC (10), la adición de oxaliplatino al tratamiento con 5-FU/LV aumentó la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia global (SG) de los pacientes con CCR III. Sin embargo, este beneficio parece no objetivarse en la población anciana. En el análisis de subgrupos de este mismo ensayo, en los pacientes de 70-75 años con CCR II-III no mostró un beneficio con el tratamiento de poliquimioterapia. En un análisis combinado de los estudios de adyuvancia con oxaliplatino no se observó un beneficio en SLR ni en SG comparado con 5-FU/LV en pacientes  $\geq 70$  años (16). En el análisis de subgrupos del estudio NSABP C-07, los pacientes  $\geq 70$  años con CCR II-II no se beneficiaban de la adición de oxaliplatino e incluso puede ser detrimental con una HR para SG de 1,18 (IC 95 % 0,86-1,62) (17).

A pesar de no disponer de estudios específicos, 5-FU/LV y capecitabina parecen ser buenas alternativas para los pacientes ancianos con CCR II-III con un perfil de toxicidad similar al objetivado en los pacientes más jóvenes. La adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante en la población  $\geq 70$  años debe ser individualizada, y la VGI puede jugar un papel decisivo.

#### TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

En las últimas décadas se han desarrollado varios fármacos para la enfermedad metastásica en cáncer de colon: bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, regorafenib y TAS-102. Todos ellos han demostrado un beneficio en supervivencia en CCRm en las distintas líneas de tratamiento bien en combinación con regímenes de quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) o en monoterapia en la enfermedad refractaria como es el caso de los dos últimos.

#### TERAPIA ANTI-VEGF: BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En el cáncer colorrectal

metastásico (CCRm) está aprobado en primera y en segunda línea en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (18-20). Existen dos estudios dirigidos específicamente a población anciana. En el ensayo randomizado fase III AVEX, 280 pacientes  $\geq 70$  años fueron randomizados a recibir tratamiento con capecitabina + bevacizumab vs. capecitabina en monoterapia. El estudio fue positivo para su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión (SLP), con una mediana de 9,1 meses en el grupo de la combinación frente a 5,2 meses del grupo control (HR 0,53; IC 95 % 0,41-0,69  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, la mediana de SG, aunque fue mayor en la rama experimental, no alcanzó la significación estadística: 20,7 meses vs. 16,8 meses (HR 0,79; IC 95 % 0,57-1,09  $p = 0,18$ ) respectivamente (21).

El estudio de primera línea fase II PRODIGE 20 con 102 pacientes  $\geq 75$  años, mostró un beneficio con la combinación de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI o 5-FU/LV) más bevacizumab en términos de eficacia y seguridad (co-objetivos primarios). La eficacia se definió como el control de la enfermedad 4 meses después de la randomización en ausencia de un deterioro en el índice de calidad de vida de Spitzer; y la seguridad, como la ausencia de toxicidad cardiovascular severa y hospitalizaciones. El 50 % de los pacientes que recibieron bevacizumab alcanzaron el objetivo de eficacia y el 60,9 % el de seguridad. Sin embargo, aunque existía una tendencia a un mayor control de la enfermedad en el grupo de bevacizumab, este se asociaba con un empeoramiento en la calidad de vida, una mayor tasa de hospitalización (34,8 % vs. 28,3 %) y un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares grado 3-4 (13 % vs. 8,9 %) (22). En un subanálisis del estudio australiano fase II/III AGITG MAX, que comparó capecitabina vs. capecitabina + bevacizumab vs. capecitabina + mitomicina C + bevacizumab en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, entre los 99 pacientes con  $\geq 75$  años, bevacizumab mejoró la SLP (8,8 meses vs. 5,8 meses) sin un aumento de los efectos secundarios y sin objetivarse un beneficio estadísticamente significativo en SG (23,24).

#### AFLIBERCEPT

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante formada por porciones de los lugares de unión del VEGF de los dominios extracelulares de los receptores humanos VEGFR-1 y 2, fusionados con una porción Fc de la IgG1 humana. Actúa como un receptor soluble que se une al VEGF-A así como a los ligandos PIGF y VEGF-B. Está indicado en pacientes con CCRm que han progresado a una terapia previa con oxaliplatino. En el análisis de subgrupos del estudio pivotal VELOUR, el beneficio en supervivencia fue similar en aquellos pacientes  $> 65$  años frente a la población más joven,

aunque que existen datos de toxicidad en este subgrupo (25). Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento el estudio fase II, randomizado y multicéntrico AFEMA para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con FOLFIRI-aflibercept comparado con un tratamiento inicial de FOLFIRI-aflibercept (durante 6 ciclos) seguido de 5-FU + aflibercept de mantenimiento en pacientes ancianos con CCRm después de fracaso de un régimen con oxaliplatino (NCT03279289).

#### TERAPIAS ANTI-EGFR: CETUXIMAB Y PANITUMUMAB

Cetuximab es un anticuerpo recombinante de origen murino humanizado tipo inmunoglobulina G1 que se une de forma específica al dominio extracelular del EGFR e impide de forma competitiva la unión del receptor a sus ligandos naturales. Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2 que se une de forma específica al EGFR humano impidiendo la autofosforilación del receptor. Ambos están aprobados para el tratamiento del CCRm izquierdo, RAS/BRAF *wild type* en combinación con quimioterapia en primera o segunda línea y en monoterapia tras progresión a esquemas basados en oxaliplatino e irinotecán (26-34). Existen pocos datos en ensayos clínicos randomizados y prospectivos de eficacia y seguridad de estos dos fármacos en población anciana.

En un estudio fase II español del grupo de tumores digestivos TTD, se evaluó la eficacia de la combinación de capecitabina y cetuximab en primera línea de CCRm. Se incluyeron un total de 66 pacientes  $\geq 70$  años con una SLP de 8,4 meses vs. 6 meses en la población KRAS *wild type* y mutada respectivamente. El estudio requirió una enmienda al protocolo para disminuir la dosis de capecitabina a 1000 mg/m<sup>2</sup> tras el reclutamiento de 27 pacientes por toxicidad, fundamentalmente cutánea y hematológica (35).

En un análisis combinado del estudio OPUS y CRYSTAL se obtuvo que cetuximab en combinación con quimioterapia en primera línea de CCRm mejoraba tanto la SLP como la SG en pacientes de 70 años frente a la quimioterapia, aunque los datos no lograron la significación estadística: 8,9 meses vs. 7,2 meses (HR 0,93, IC 95 % 0,56-1,53;  $p = 0,78$ ) y 23,3 meses vs. 15,1 meses para SG (HR 0,85; IC 95 % 0,58-1,23,  $p = 0,38$ ) (36).

Se realizó un análisis retrospectivo, observacional de 657 pacientes (de los cuales 305 eran  $\geq 65$  años) que habían recibido cetuximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CCRm con una eficacia y toxicidad similar en población joven y anciana, aunque parecía que la toxicidad cutánea y no cutánea era mayor y de mayor duración en el grupo de más edad (37).

En el análisis de subgrupos por edad del estudio de registro de panitumumab comparado con el mejor tratamiento de soporte (BSC), aquellos pacientes de

> 65 años presentaban una SLP similar a la de los pacientes de < 65 años (HR 0,60 y 0,51, respectivamente) (31). El estudio prospectivo, fase II, PANDA, comparó en primera línea panitumumab en combinación con un esquema ajustado de FOLFOX o con 5-FU/LV en monoterapia durante 12 ciclos seguido de panitumumab de mantenimiento en pacientes  $\geq 70$  años con CCRm RAS y BRAF *wild type*. Se randomizaron 185 pacientes a los que se realizó el cuestionario G8 previo al inicio del tratamiento y a la progresión de la enfermedad. La SLP (objetivo primario) fue similar en ambos brazos: 9,6 meses en el grupo de FOLFOX vs. 9,1 meses en el grupo de 5-FU/LV con una tasa de respuestas del 65 % vs. 57 % respectivamente. Sin embargo, se observó una menor incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 en el grupo de 5-FU/LV, incluida la neutropenia, la diarrea, la estomatitis y la neurotoxicidad (38,39).

Otro estudio prospectivo fase II con panitumumab en monoterapia en primera línea de tratamiento en pacientes frágiles con  $\geq 70$  años y un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *status* < 3 con CCRm KRAS (exón 2) *wild type* incluyó 33 pacientes a los que se realizó previo al inicio del tratamiento una valoración geriátrica que incluía los cuestionarios de Charlson, Lawton, el índice de Katz y el test mini-mental, entre otros. Con una mediana de seguimiento de 7,1 meses, la mediana de SLP (objetivo primario) fue de 4,3 meses con una tasa de control de la enfermedad del 63,6 %. El evento adverso más frecuente fue el *rash* acneiforme con un 15,2 % de eventos G3 (40).

## REGORAFENIB

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea varias proteinquinas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR-1, -2, -3, TIE-2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF, BRAF), la metástasis (VEGFR-3, PDGFR y FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R). Está aprobado para pacientes con CCRm que han progresado a las terapias estándar con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán en base a los resultados del estudio pivotal CORRECT (41).

El estudio fase II FFCO 1404 - REGOLD incluyó 43 pacientes  $\geq 70$  años que habían progresado a terapias previas con fluoropirimidinas, anti-VEGF o anti-EGFR. Los pacientes fueron sometidos a una valoración geriátrica integral previo al inicio del tratamiento. La SLP y SG fueron de 2,2 y 7,5 meses respectivamente con una tasa de control de la enfermedad a 2 meses del 31,4 % en 35 pacientes evaluados. La mediana de tiempo al deterioro de la autonomía y de la calidad de vida fue de 3,1 y 3,2 meses. Se objetivó una tendencia a un mayor beneficio en TCE en los pacientes menores de 80 años y un mayor abandono de la medicación secundario a toxicidad en aquellos con ECOG-PS > 1, > 80 años y una menor autonomía basal (42) (Tabla I).

La dosis inicial de regorafenib de 160 mg/día durante 21 días cada 28 días (3 semanas *on*, 1 semana *off*) es una de las causas principales de menor adherencia al tratamiento debido a los efectos secundarios. En el estudio fase II randomizado de optimización de dosis

TABLA I  
RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS REALIZADOS EN POBLACIÓN ANCIANA MENCIONADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Fase	Línea de tratamiento	Régimen	n	Edad	Valoración geriátrica	Resultados (objetivo primario)
AVEX (21)	III	1	Cap + Bev vs. Cap	280	$\geq 70$	No	SLP: 9,1 vs. 5,2 meses; p < 0,0001
PRODIGE 20 (22)	II	1	QT + Bev vs. QT	102	$\geq 75$	No	TCE: 78,3 % vs. 73,3 % Eficacia: 50 % vs. 57,8 % Seguridad: 60,9 % vs. 71,1 %
Sastre J, et al. (35)	II	1	Cap + Cet	66	$\geq 70$	No	TRO: 31,8 % (TCE: 84,8 %)
PANDA (38,39)	II	1	FOLFOX + Pan vs. 5-FU/LV + Pan	185	$\geq 70$	Sí (cuestionario G8)	SLP: 9,6 vs. 9,1 meses
Sastre J, et al (40)	II	1	Panitumumab	33	$\geq 70$	Sí (Charlson, Lawton, Katz y mini-mental)	SLP: 4,3 meses (mediana de seguimiento 7,1 meses)
FFCO 1404 - REGOLD (42)	II	$\geq 3$	Regorafenib	43	$\geq 70$	Sí (valoración geriátrica integral)	TCE a 2 meses: 31,4 %

Cap: capecitabina; Bev: bevacizumab; QT: quimioterapia; Cet: cetuximab; Pan: panitumumab; SLP: supervivencia libre de progresión; TCE: tasa de control de la enfermedad; TRO: tasa de respuestas objetivas.

de regorafenib, REDOS, 123 pacientes fueron aleatorizados a recibir regorafenib según la pauta estándar o una pauta con escalada de dosis comenzando a 80 mg/día y aumentando en 40 mg semanales hasta alcanzar la dosis de 160 mg/día. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo experimental de escalada de dosis pudieron recibir el tercer ciclo con la pauta completa (43 % vs. 26 %) con una menor tasa de efectos secundarios. El estudio no fue específico para población anciana pero esta estrategia puede ser útil para este grupo etario (43).

#### TRIFLURIDINA-TIPIRACILO (TAS-102)

TAS-102 es un fármaco compuesto por la trifluridina, análogo de los nucleósidos con efecto inhibidor de la timidilato sintetasa, y un inhibidor de la timidina fosforilasa, el tipiracilo. Está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes con CCRm que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con las terapias disponibles, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y anti-EGFR. En el estudio fase III RECURSE que incluyó un total de 800 pacientes, se objetivó un beneficio para su objetivo primario, la SG, de 7,1 meses vs. 5,3 meses frente al mejor tratamiento de soporte (BSC). Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron la hematológica y la gastrointestinal, pero en esta última se objetivaron sobre todo eventos grado 1-2 (44).

Recientemente, se han publicado los datos de un estudio retrospectivo en vida real de TAS-102 en población anciana que incluyó 50 pacientes mayores de 70 años con un ECOG-PS 0-1. La SG y SLP fueron de 6,7 y 2,1 meses, respectivamente con una tasa de estabilización de la enfermedad del 58 %. La calidad de vida fue medida mediante el EORTC-QOL C30 con una correlación positiva entre el control de la enfermedad y la mejoría en la calidad de vida con un valor de 0,58 (IC 95 % 0,24-0,79;  $p = 0,006$ ). La toxicidad hematológica fue la más frecuente, un 26 % de pacientes experimentaron neutropenia grado 3-4 que requirió el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) profiláctico y un 16 % desarrolló fiebre neutropénica. La toxicidad no hematológica grado 3-4 fue infrecuente, la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 (45).

A la espera de los resultados del estudio fase III SOLSTICE (NCT03869892), la combinación de TAS-102 y bevacizumab puede ser otra opción de tratamiento en primera línea para pacientes con CCRm no candidatos a un doblete de quimioterapia. En un estudio japonés multicéntrico fase II, 39 pacientes con una mediana de edad de 76 años recibieron dicha combinación y alcanzaron unas medianas de SLP y SG de 9,4 y 22,4 meses, con un perfil de efectos secundarios similares a los objetivados en estudios previos (46).

#### INHIBIDORES DEL CHECKPOINT INMUNE

El estudio fase III KEYNOTE-177, de pembrolizumab en primera línea para pacientes con CCRm y MSI/dMMR, demostró un aumento significativo de la SLP con pembrolizumab frente al tratamiento quimioterápico convencional (16,5 vs. 8,2 meses con HR 0,60 [IC 95 % 0,45-0,80;  $p = 0,0002$ ]) con un perfil de toxicidad favorable al grupo experimental (47). Anteriormente, diversos ensayos clínicos con inhibidores del *checkpoint* habían demostrado beneficio en pacientes con CCRm MSI/dMMR tras el fracaso a las terapias convencionales (48-50). No existen datos del tratamiento con inhibidores del *checkpoint* en población anciana con CCRm.

#### CONCLUSIÓN

Los datos de ensayos clínicos en población anciana con CCRm son limitados y en ocasiones deben ser interpretados con cautela, dado que la mayoría se tratan de estudios retrospectivos o subanálisis de estudios prospectivos. Estos últimos, con frecuencia, no representan la realidad de este grupo etario ya que estos pacientes suelen cumplir con los criterios de exclusión debido a la presencia de comorbilidades.

En los últimos años se han desarrollado varios estudios fase II con los distintos agentes quimioterápicos o terapia antidiaria utilizados en CCRm en población anciana, incluyendo en algunos casos, una valoración geriátrica. Dada la incidencia de CCRm en este grupo etario, es necesario el desarrollo de estudios fases III que incluyan herramientas de valoración geriátrica a fin de dilucidar qué paciente anciano se puede beneficiar de un tratamiento con poliquimioterapia estándar en ausencia de fragilidad y en qué pacientes es preciso utilizar regímenes adaptados a fin de lograr un aumento de la supervivencia global sin un detrimento en su calidad de vida.

*Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.*

#### CORRESPONDENCIA:

Mónica Granja Ortega  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Clínico San Carlos  
C/ Prof. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: monica.granja.ortega@gmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Cancer Institute (NCI): United States Cancer Statistics. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
3. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997;13:169-83.
4. Schrijvers D, Highley M, de Bruyn E, et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999;10:147-53.
5. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, et al. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(6):e305-16.
6. 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* 2003;21:1618-23.
7. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012;30:2036-8.
8. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer* 2021;124(12):1949-58.
9. 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* 2004;22:1797-806.
10. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
11. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-71.
12. Petrelli F, Ghidini M, Cabiddu M, et al. Microsatellite Instability and Survival in Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res* 2019;39(12):6431-41.
13. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, et al. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:850-7.
14. 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* 2002;20:3992-8.
15. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
16. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3353-60.
17. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768-74.
18. Kabbavar FF, Schulz 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* 2005;23(16):3697-705.
19. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
20. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.
21. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077-85.
22. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, et al. Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial-PRODIGE 20 study results. *Ann Oncol* 2018;29:133-8.
23. Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191-8.
24. Price TJ, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol* 2012;23(6):1531-6.
25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.
26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18):4035.
27. Cutsem EV, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18):4000.
28. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
29. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 15):3504.
30. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017;3(2):194-201. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797
31. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
32. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-55.
33. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS Exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240-7.
34. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):107-16.
35. Sastre J, Gravalos C, Rivera F, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist* 2012;17(3):339-45.
36. Folprecht G, Kohne CH, Bokemeyer C, et al. Cetuximab and 1st-line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (MCR): a pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies (abstract no 597P). 35<sup>th</sup> ESMO Congress; 8-12 Oct 2010; Milan.

37. Jehn CF, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:274-8.
38. Battaglin F, Schirripa M, Buggin F, et al. The PANDA study: a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2018;18(1):98.
39. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol* 2020;18(Suppl.15):4002.
40. Sastre J, Massuti B, Pulido G, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer* 2015;51:1371-80.
41. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
42. Aparicio T, Darut-Jouve A, Khemissa Akouz F, et al. Single-arm phase II trial to evaluate efficacy and tolerance of regorafenib monotherapy in patients over 70 with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma FFCD 1404 - REGOLD. *J Geriatr Oncol* 2020;11(8):1255-62.
43. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1070-82.
44. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
45. Cicero G, Addeo R, De Luca R, et al. TAS-102 in metastatic colorectal cancer (mCRC): efficacy, tolerability, and quality of life in heavily pretreated elderly patients: a real-life study. *Drugs Context* 2020;9:2020-6-3.
46. Oki E, Makiyama A, Miyamoto Y, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as a first-line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter phase II trial. *Cancer Med* 2021;10(2):454-61.
47. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18.
48. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
49. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11-9.
50. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91.