

**ОБЗОР  
REVIEW**

**ПРЕГЛЕД НА СИСТЕМНИТЕ ПОДХОДИ И АДЮВАНТНАТА ТЕРАПИЯ  
ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕЗЕКТАБИЛЕН КОЛОРЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ  
ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ**

*Крум Кафеджийски*

*Факултет „Фармация“, Медицински университет – Плевен*

**REVIEW OF SYSTEMIC APPROACHES AND ADJUVANT THERAPY  
IN THE TREATMENT OF RESECTABLE COLORECTAL CANCER  
IN ADULT PATIENTS**

*Krum Kafedjijski*

*Faculty of Pharmacy, Medical University–Pleven*

**РЕЗЮМЕ**

Колоректалният карцином продължава да представлява сериозен проблем за съвременната медицина и в частност лечението при възрастни пациенти. Описани са и специфичните затруднения при лечението на тази популация. Също така в този литературен обзор е анализирана и адювантната химиотерапия при лечението на резектабилен колоректален карцином, стадии II и III. Разгледана е още и безопасността и ефикасността на адювантната химиотерапия, както и специфичните затруднения при лечението на тези пациенти. Оценена е продължителността на живота в години в зависимост от възрастта по време на поставяне на диагнозата, както и на броя на съпътстващите хронични заболявания. Обобщени са и последните данни, които препоръчват рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здрави възрастни пациенти със стадий III, както и стадий II с по-висок риск. Отчетено е, че възрастните пациенти със значими функционални нарушения не са подходящи кандидати за адювантна химиотерапия.

**Ключови думи:** колоректален карцином, обща преживяемост, флуоропиримидини, адювантна химиотерапия

**ABSTRACT**

Colorectal cancer continues to present a serious problem for the modern medicine and in particular regarding the treatment of older patients. Specific difficulties are described for the treatment of this population. The adjuvant chemotherapy for the treatment of stage II and III resectable colorectal cancer is analyzed. The safety and efficacy of the adjuvant chemotherapy as well as the specific difficulties for the treatment of these patients are also reviewed. The life expectancy in years depending on the age during diagnosis and also the number of concurrent chronic diseases are assessed. The latest data are summarized, which recommend the routine use of adjuvant chemotherapy in more fit patients with stage III and high-risk stage II cancer. It is also outlined that older patients with significant functional impairments are not suitable candidates for adjuvant chemotherapy.

**Keywords:** colorectal cancer, overall survival, fluoropyrimidines, adjuvant chemotherapy

## ВЪВЕДЕНИЕ

Колоректалният карцином (КРК) е социално-значимо злокачествено заболяване поради високата си честота на заболяемост и смъртност като се нарежда на трето място по честота сред онкологичните заболявания, както и на второ място като причинител на смърт от онкологични заболявания в глобален мащаб (1). През 2020 г. са регистрирани 1 931 590 нови случаи на КРК като от тях са починали 935 173, което представлява съответно 10,0% и 9,4% от общия брой на онкологични заболявания и смъртни случаи в глобален мащаб. Заболяемостта от КРК е с по-висока честота сред мъжете, като съотношението мъже-жени е 1,4/1. За страните от Европейския съюз смъртността, причинена от КРК, варира между 9–14/100 000 жени и 15–20/100 000 мъже, като 5-годишната преживяемост при тези пациенти е 30,9–60% при жените и 28,5–57% при мъжете. Регистрирани са 2531 нови случаи с КРК, от които 54,4% са при мъже. Фактичката заболяемост по пол е 41,2/100 000 мъже и 32,7/100 000 жени. Тенденциите в средногодишната заболяемост показват увеличение – при мъжете с 4,1%, а при жените с 3,0%. Заболяемостта от КРК се увеличава с напредване на възрастта, като достига своя пик при 75–85-годишните. През 2016 г. са диагностицирани в метастазирал стадий (IV) 22,0% от болните с КРК в България.

През последните години в терапията на КРК се въведе комбинирани терапии с таргетен агент, които са основното средство на избор на лечение на метастазирал КРК (2 3). Докато непрекъснато се развиват и въвеждат нови лекарствени комбинации, все още е трудно да се направи пробив при лечението на метастазирал КРК, като прогнозата остава лоша при средна обща преживяемост (mOS) между 25–30 месеца (4,5).

## РИСКОВИ ФАКТОРИ

### Синдром на Линч

Синдромът на Линч представлява най-честата форма на генетично детерминиран КРК, като заболяването е в резултат на наличието на герминативна мутация на гени, които са свързани с ДНК-репарацията (Mismatch Repair Genes – MMR): MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2.

### Други рискови фактори за КРК

Пациенти, които са били диагностицирани с хронични възпалителни заболявания на дебелото черво, като улцерозен колит или болест на Крон, имат завишен риск от развитието на КРК. Към дру-

гите рискови фактори спадат тютюнопушенето, употребата на алкохол, консумацията на червени меса, захарен диабет, затлъстяване и други.

### Роля на витамин D при КРК

Проучванията показват, че недостигът на витамин D може да доведе до развитие на КРК и че съвременното приемане на хранителни добавки, съдържащи витамин D, намаляват този риск. При пациентите с КРК ниските плазмени нива на витамин D най-общо са свързани и с по-лоша преживяемост.

### Екзогенни фактори

Приемът на богата на целулоза храна в дебелото черво има свойството да абсорбира и неутрализира действието на канцерогените. От своя страна, бедната на целулоза храна намалява обема на изпражненията, като също и забавя чревния пасаж, с което удължава действието на канцерогените върху лигавицата. Други съществени фактори са тютюнопушенето и злоупотребата с алкохол.

### TNM система за стадиране

Стадирането на КРК се основава на известната TNM класификация (6). Съществуват пет стадия: стадий 0 (нула) и стадии от I до IV. Стадият предоставя общ начин за описание на раковото заболяване. Според тази система буквата T плус буква или номер от 0 до 4 се използва, за да се опише до колко първичният тумор е прораснал в стената на дебелото черво. Някои стадии са съответно разделени на по-малки групи, което помага да се опише туморът с повече подробности:

#### T – Първичен тумор

**T<sub>x</sub>** – Първичният тумор не може да бъде оценен

**T<sub>0</sub>** – Няма данни за първичен тумор

**T<sub>is</sub>** – Карцином *in situ*: инвазия на lamina propria

**T<sub>1</sub>** – Тумор, инвазирал субмукозата

**T<sub>2</sub>** – Тумор, инвазирал *muscularis propria*

**T<sub>3</sub>** – Тумор, инвазирал субсерозата или неперицитизираните периколични или периректални тъкани

**T<sub>4</sub>** – Тумор, инвазирал директно други органи или структури и/или перфорирал висцерален перитонеум

**T<sub>4a</sub>** – Тумор, перфорирал висцералния перитонеум

**T<sub>4b</sub>** – Тумор, инвазирал директно други органи или структури

#### N – Регионални лимфни възли

**N<sub>x</sub>** – Регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени

**N<sub>0</sub>** – Няма метастази в регионалните лимфни възли

**N1** – Метастази в 1 до 3 регионални лимфни възли

**N2** – Метастази в 4 или повече регионални лимфни възли

**M** – Далечни метастази

**M0** – Няма далечни метастази

**M1** – Наличие на далечни метастази

### Стадии

Стадий 0	Tis	N0	M0
Стадий I	T1, T2	N0	M0
Стадий II	T3, T4	N0	M0
Стадий IIA	T3	N0	M0
Стадий IIB	T4a	N0	M0
Стадий IIC	T4b	N0	M0
Стадий III	T от всяка степен	N1, N2	M0
Стадий III A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Стадий III B	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Стадий IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	Na	M0
	T4b	N1, N2	M0
Стадий IV	T от всяка степен	N от всяка степен	M1
Стадий IVA	T от всяка степен	N от всяка степен	M1a
Стадий IVB	T от всяка степен	N от всяка степен	M1b
Стадий IV	T от всяка степен	N от всяка степен	M1c

ководствата. Анализът на данни обхваща периода 2015–2022 г.

### РЕЗУЛТАТИ

#### Преглед на стандартната адювантна химиотерапия при КРК

Ползите от адювантната химиотерапия са ясно показани при стадий III на заболяването, където има приблизително 30% намаление на риска от ре-

### ЦЕЛ

Да се направи оценка на рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здравни възрастни пациенти със стадий III, както и при стадий II КРК с по-висок риск.

### МЕТОДИ И МАТЕРИАЛИ

Проведено е литературно търсене на публикувани данни от клинични проучвания относно химиотерапията при възрастни пациенти. Анализирани са също стандартната химиотерапия при възрастни пациенти със стадий II и стадий III. Също така се взети под внимание и препоръките на ESMO ръ-

цидив и на 22 до 32% намаление на леталния изход. За разлика, ползите от адювантната химиотерапия при стадий II са много по-противоречиви. Данните от рандомизирани проучвания показват, че ако има полза от адювантно базирана химиотерапия с fluogacil (FU) при пациенти с резектабилен стадий II, то тя не превишава абсолютно подобрене от 5% по време на петгодишния период на преживяване. Поради високия риск от рецидив адювантната химиотерапия често се прилага при пациенти с по-висок риск при стадий II или пък в случаите, когато съществуват два или повече от следните рискови фактори: перфорация, обструкция, лимфоваскуларна или перинеурална инвазия, въпреки че няма данни, които да поддържат мнението, че тези фак-

Табл. 1. Модифицирана FOLFOX6 химиотерапия

Дължина на цикъла: 14 дни			
Лекарство	Доза и път на прием	Администриране	Дни на администриране
Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> IV	Разрежда се с 500 mL 5% декстроза и се администрира за 2 часа (на Ден 1 и 15, oxaliplatin и leucovorin могат да се приемат едновременно в отделни инфузионни торби като се използва Y-конектор). По-краткотрайни режими на прием изглежда са по-безопасни	Ден 1
Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup> IV	Разрежда се с 250 mL 5% декстроза и се администрира за 2 часа едновременно с Oxaliplatin	Ден 1
FU	2400 mg/m <sup>2</sup> IV	Разрежда се с 500 до 1000 mL 5% декстроза и се администрира в рамките на 46 часа (започва се веднага след FU IV bolus)	Ден 1
Fluorouracil (FU)	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus	Бавно интравенозно натискане в продължение на пет минути (прилага се незабавно след Leucovorin)	Ден 1

тори, които идентифицират тези пациенти, могат да имат сравнително по-голяма полза от адювантната химиотерапия. Всъщност някои данни от епидемиологични проучвания показват, че адювантната химиотерапия съществено не подобрява общата преживяемост при пациенти на възраст над 65 години със стадий II, със или без някои от лошите прогностични фактори (7,8). Въпреки това ръководствата за употреба на адювантна терапия при резектабилен стадий II на заболяването са подобни при по-млади и по-стари пациенти, за които се смята, че могат да я понесат. Изборът на режим се определя основно от стадия на заболяването.

При **стадий III** рандомизираните клинични проучвания установиха превъзходството на режима от oxaliplatin заедно с leucovorin и краткотрайната инфузия с fluoracil (FOLFOX режим) в сравнение с FU и leucovorin самостоятелно като адювантна терапия при пациенти с резектабилен стадий III на КРК.

Табл. 2. Краткосрочен инфузионен режим на Fluorouracil и Leucovorin (модифициран режим на de Gramont)

Дължина на цикъла: 14 дни			
Лекарство	Доза и път на прием	Администриране	Дни на администриране
Fluorouracil (FU)	400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus	Бавно интравенозно натискане в продължение на пет минути (прилага се незабавно след Leucovorin)	Ден 1
Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup> IV	Разрежда се с 250 mL 5% декстроза и се администрира за 2 часа	Ден 1
Fluorouracil (FU)	2400 mg/m <sup>2</sup> IV	Разрежда се с 500 до 1000 mL 5% декстроза и се администрира в рамките на 46 часа (започва се веднага след FU IV bolus)	Ден 1

Докато режими, съдържащи oxaliplatin като модифициран FOLFOX6 (Таблица 1), се предпочитат за повечето пациенти, но ако има контраиндикация към oxaliplatin (например съпътстваща невропатия), fluoracil заедно с leucovorin е една друга опция.

От своя страна, краткотрайни инфузионни режими на FU/ Leucovorin, като например режим на de Gramont, са свързани с много по-благоприятен токсичен профил в сравнение с месечен или седмичен режим, но те също изискват централен венозен достъп и амбулаторна инфузионна помпа (Таблица 2).

Друга алтернатива на FU/ Leucovorin е перорален capecitabine. В рандомизирани проучвания и двата флуоропиримидини са показали сравнима ефикасност както болусни режими на FU и leucovorin при адювантна терапия.

При **стадий II** оптималният режим за адювантна химиотерапия е все още доста противоречив.

Според резултатите от проучването MOSAIC, извършено при пациенти със стадий II и III, FOLFOX режимът е по-ефикасен в сравнение с краткотрайната инфузия от FU и leucovorin. Въпреки това общата преживяемост без прогресия е ограничена само до стадий III. В Европа и САЩ FOLFOX режимът е одобрен за адювантна терапия само при пациенти със стадий III.

Режим, съдържащ oxaliplatin, също се предпочита спрямо режима само от флуоропиримидини при пациенти със стадий II, които имат микросателитна нестабилност (dMMR). Тези тумори са относително рефракторни към употребата само на флуоропиримидини.

Докато все още няма данни, които да потвърждават ползите от употребата на capecitabine при пациенти със стадий II, монотерапията с capecitabine е една разумна алтернатива на FU и leucovorin при този стадий, при положение, че туморът няма микросателитна нестабилност.

Продължителността на тези режими в повечето случаи е стандартизирана. Ако се използват само флуоропиримидини, терапията е обикновено с продължителност шест месеца. Ако се използва режим, базиран само на oxaliplatin, оптималната продължи-

растни пациенти, включени в клинични изпитвания, предполагат, че те получават максимално същата полза от адювантна терапия както и по-младите пациенти. От друга страна, е много по-малко установено дали степента на токсичните ефекти е много по-голяма при по-възрастни пациенти. Докато много от наличните проучвания не индикират клинично значимо увеличение в тежките усложнения при по-възрастни в сравнение с по-млади възрастни пациенти, един системен анализ на 25 изпитвания относно адювантната терапия при по-възрастни пациенти (режими, включващи oxaliplatin и флуоропиримидини) заключи, че нежеланите събития като неутропения, инфекции, кардиоваскуларни увреждания, дехидратация, диария или умора със степен 3 или 4 са повече при по-възрастните пациенти.

### СПЕЦИФИЧНИ ЗАТРУДНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

#### *Възрастовите изменения, свързани с намаление на функциите на органите*

Има няколко важни фактори при лечението на възрастни пациенти, лекувани с адювантна химиотерапия, които са описани в Таблица 3:

Табл. 3. Възрастови органи функционални промени, които са релевантни при лечението на КРК

Орган/Система	Възрастови изменения	Потенциално значение при лечението на КРК
Черен дроб	Намален паренхимен обем	По-малка толерантност към оксалиплатинов стеатохепатит, метастасектомия
Бъбреци	Намалена гломерулна филтрация	Увеличен риск от преренална азотемия
Костен мозък	Намалена клетъчност и резерв	Повишен риск от левкопения: изисква се намаление на дозата и включването на растежен фактор
ЦНС	Намалена церебрална перфузия	Свързана с fluorouracil церебрална токсичност, оказваща голям ефект върху баланса и походката

телност все още не е ясна. В повечето случаи три до шест месеца химиотерапия се смята за разумно, въпреки че процентите на невротоксичност са значително по-големи при продължително лечение, като в крайна сметка решението трябва да се индивидуализира.

#### **Безопасност и ефикасност на адювантната химиотерапия при възрастни пациенти**

Проучванията върху индивидуалната адювантна химиотерапия предоставят малка информация относно нейната ефективност при възрастни пациенти, защото те се изключват или пък се предоставят резултати само върху по-млади пациенти. Въпреки това първоначалните анализи на данни от по-въз-

**Чернодробна/ренална функции:** Свързаните с възрастта намаления на функциите на черен дроб и бъбреци могат значително да променят лекарственния метаболизъм и елиминиране. От лекарствата, които се използват най-често при адювантна терапия за лечение на КРК, само capecitabine доминантно се екскретира от бъбреците. 25% намаление на дозата се препоръчва за пациенти, които имат индекс на гломерулна филтрация (GFR) между 30 до 50 mL/min и лекарството трябва да се избягва при GFR <30 mL/min. Също така чернодробните и бъбречните заболявания поставят такива пациенти под огромен риск от леталитет с несвързани с КРК причини.

**Сърдечносъдови функции:** Застаряването се свързва с повишен риск от коронарни заболявания. Сред пациентите, които се третират с адювантна химиотерапия за КРК, възможността за индуциран вазоспазъм от fluorouracil или capecitabine трябва да се има предвид при пациенти, които развиват болки в гърдите или друга необяснима декомпенсирана сърдечна недостатъчност на фона на лечение.

**Костномозъчни функции:** Резервът на костния мозък намалява по време на застаряване, което поставя пациентите под по-голям риск от развитие на тежки или пролонгирани хоспитализации в резултат на индуцирана от химиотерапията цитопения. Може да се наложи намаляване на дозата при химиотерапия или пък забавяне на следващия цикъл. Друга възможност е използването на хематопоеични растежни фактори по време на лечение.

**Коморбидност:** Пациентите на възраст над 75 години имат средно по пет съпътстващи състояния по време на поставяне на диагнозата за КРК (9,10). Най-често срещаните са анемия, хипертония, сърдечно-съдови заболявания или други гастроинтестинални диагнози. От всички тях чернодробните и бъбречните заболявания поставят тези пациенти под по-голям риск от летален изход, несвързан с КРК (11).

Сред пациентите, които са претърпели хирургична интервенция, тежката коморбидност допълнително усложнява менажирането на терапията, като се намалява общата преживяемост (Таблица 4).

За тежкоболните пациенти с множество коморбидности, които намаляват общата преживяемост,

рисковете от адювантна химиотерапия за лечение на КРК могат значително да превишават ползите. От друга страна, при пациенти с множество, но не животозастрашаващи заболявания, ползите от адювантна терапия са налице без допълнително увеличен риск от тежка токсичност, индуцирана от химиотерапията или пък хоспитализация, вследствие на адювантната терапия (13).

**Проблеми, свързани с качеството на живот:** Качеството на живот е важен компонент при взимане на решение, когато се третират възрастни онкоболни. Литературните данни посочват, че възрастните пациенти желаят да бъдат лекувани с химиотерапия, както е и при по-младите пациенти, но, от своя страна, имат по-малко желание да претърпяват тежки нежелани реакции, свързани с химиотерапията.

## Дискусия

При относително стабилни пациенти със стадий III, които са приемливи кандидати за oxaliplatin, и които имат очаквана продължителност на живот от поне пет години, се препоръчва химиотерапия, базирана на oxaliplatin, отколкото FU/Leucovorin, или пък монотерапия с capecitabine. Въпреки това, ако се отчете несигурността относно ползата на базирани на oxaliplatin режими при по-възрастни пациенти върху общата преживяемост, една разумна алтернатива е самостоятелното използване на флуоропиримидини. За относително стабилни пациенти със стадий II КРК, които са с дефицит в механизма за възстановяване на несъответствията на ДНК (dMMR) и са също и кандидати за oxaliplatin, имащи

Табл. 4. Оценена продължителност на живота в години след поставяне на диагноза КРК, стадий III, стратифицирана по възраст по време на диагностициране и брой на хроничните заболявания (12).

Жени			Мъже		
Възраст	Хронични болести	Преживяемост (95% CI)	Възраст	Хронични болести	Преживяемост (95% CI)
67	0	8.5 (7.6-9.5)	67	0	8.4 (7.6-9.2)
	1-2	7.9 (7.0-8.9)		1-2	6.8 (6.1-7.6)
	≥3	4.7 (3.5-6.1)		≥3	4.6 (3.3-6.0)
71	0	8.3 (7.8-8.8)	71	0	7.4 (7.0-7.9)
	1-2	6.6 (6.1-7.0)		1-2	6.1 (5.7-6.5)
	≥3	3.7 (3.1-4.3)		≥3	4.4 (3.9-5.0)
76	0	7.4 (7.0-7.9)	76	0	6.3 (5.8-6.8)
	1-2	5.8 (5.5-6.2)		1-2	5.2 (4.8-5.6)
	≥3	3.8 (3.4-4.2)		≥3	3.6 (3.2-4.0)
81	0	6.4 (5.9-6.9)	81	0	5.5 (5.0-6.1)
	1-2	4.8 (4.4-5.1)		1-2	4.9 (4.5-5.3)
	≥3	2.8 (2.5-3.2)		≥3	2.9 (2.6-3.3)

очаквана продължителност на живот от поне пет години, се препоръчват химиотерапевтични режими, базирани на oxaliplatin, отколкото на монотерапия с флуоропиримидини. Относно продължителността на терапията, ако се използват самостоятелно флуоропиримидини, шестмесечната терапия се смята за стандарт. Ако се използват режими, базирани на oxaliplatin, оптималната продължителност не е ясна. Продължителността на тази химиотерапия от 3 и 6 месеца изглежда разумна, въпреки че процентът на невротоксичност е значително по-голям при дългосрочна терапия и следователно такова решение трябва да се вземе на индивидуална база (14).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ползата от FU базирана адювантна химиотерапия при по-възрастни пациенти е сходна с тази при по-млади, въпреки че нарастващата полза от oxaliplatin може да е по-малка. Последните данни препоръчват рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здрави възрастни пациенти със стадий III, както и при стадий II КРК с по-висок риск. Възрастните пациенти със значими функционални нарушения не са подходящи кандидати за адювантна химиотерапия. Една по-изчерпателна гериатрична оценка може да е много полезна, за да се определи дали е подходяща адювантната терапия, както и да се формулира един подходящ и индивидуализиран план за лечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Weng J, Li S, Zhu Z, Liu Q, Zhang R, Yang Y, Li X. Exploring immunotherapy in colorectal cancer. *J Hematol Oncol*. 2022;15:95.
2. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer. Version 3.2021, <[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)> (2021)
3. The National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. Version 2.2021, <[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)> (2021)
4. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer, <[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)34754-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)34754-4/pdf)> (2016)
5. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, Richa H, Benetkiewicz M, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer: an updated review. *CA Cancer J Clin*. 2015;7:153–69.
6. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz A, Fey M, Pollock R, Vermorken J, Huang S. UICC Manual of Clinical Oncology, Ninth Edition, 2015, ISBN: 978-1-444-33244-5
7. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3381-88.
8. Веков Т., Лебанова Х., Григоров Е. Целеви онкологични терапии, базирани на моноклонални антитела – фармакоикономически оценки и приложението им в България. *Обща медицина*. 2015;17(3):17-26.
9. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK, Yates JW. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer*. 1998;82:2123-34.
10. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons. Magnitude of the problem--how do we apply what we know? *Cancer*. 1994;74:1995-2003.
11. Hristov E, Ognyanov S, Deliyski T, Andreevska K, Burgazliev H, Grekova D, Dimitrova Z, Yordanov E, Rashkov D. Effect of Pharmacist Involvement on Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in Bulgaria. *J Adv Res Pharm Sci Pharmacol Interv*. 2019;2(2):1-6.
12. Gross C, McAvay G, Krumholz H, Paltiel AD, Bhasin D, Tinetti ME. The Effect of Age and Chronic Illness on Life Expectancy after a Diagnosis of Colorectal Cancer: Implications for Screening. *Ann Int Med*. 2006;145:646-53.
13. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer*. 2007;109(12):2410.
14. Веков Т, Колев Ж. Модел за реимбурсиране чрез реферирание на цените на целевите онкологични терапии за лечение на метастазирал колоректален карцином, основано на оценка на здравните технологии в България, 2017 г. *Медицински мениджмънт и здравна политика*. 2017;51(3):3-16.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Доц. Крум Кафеджийски, д.ф.  
Медицински университет – Плевен  
ул. „Св. Климент Охридски“ 1  
5800 Плевен  
e-mail: [krum.kafedjijski@mu-pleven.bg](mailto:krum.kafedjijski@mu-pleven.bg)

ORCID: 0000-0002-4731-9508