

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ YAŞLI HASTALARDA
GERİATRİK DEĞERLENDİRME

Uzmanlık Tezi

Dr. Vefa SEFEROVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha NALÇACI

İSTANBUL

2017

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ YAŞLI HASTALARDA
GERİATRİK DEĞERLENDİRME

Uzmanlık Tezi

Dr. Vefa SEFEROVA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Meliha NALÇACI

Bu tez İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından
(Dosya No: 2016/1127) onaylanmıştır.

İSTANBUL

2017

TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm kıymetli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında ilgi ve şefkatle bana yol gösteren, çok büyük destek ve emek veren çok değerli hocam Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya,

Tezimin planlanması ve yürütülmesi aşamasında desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Gülistan Bahat Öztürk'e, Uzm. Dr. Tuğba Erdoğan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli İç Hastalıkları uzmanlarına ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim sürem boyunca her türlü idari ve bilimsel desteğini eksik etmeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şükrü Palandüz'e ve

Bu günlere gelmemi sağlayan babama, anneme, kardeşlerime ve desteğini eksik etmeyen eşim Dr. Muharrem Nasifov'a,

Küçük yaşta gösterdiği büyük sabrı için biricik oğluma

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimle.....

Dr. Vefa SEFEROVA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iii
KISALTMALAR.....	iv
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 KAPSAMLI GERİATRİK DEĞERLENDİRME.....	5
2.1.1. FONKSİYONEL KAPASİTE	5
2.1.1.1. GÜNLÜK YAŞAMSAL AKTİVİTELER.....	5
2.1.1.2. ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAMSAL AKTİVİTELER.....	6
2.1.1.3. YÜRÜME HIZI ve ZAMANLI KALK ve YÜRÜ TESTİ.....	7
2.1.2. KOMORBİDİTELER.....	7
2.1.3. DÜŞME	9
2.1.4. KOGNİTİF FONKSİYON	9
2.1.4.1. DEMANS	10
2.1.4.2. DELİRYUM	12
2.1.5. DEPRESYON.....	13
2.1.6. KIRILGANLIK	14
2.1.7. OSTEOPOROZ	15
2.1.8. ÜRİNER İNKONTİNANS	16
2.1.9. MALNÜTRİSYON	17
2.2. YAŞLILARDA HEMATOLOJİK MALİGNİTELER.....	18
2.2.1. MULTİPL MİYELOM.....	18
2.2.2. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ.....	20
2.2.3. MİYELODİPLASTİK SENDROM.....	23
2.2.4. DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA	24
2.2.5. HODGKİN LENFOMA	25
2.2.6. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)	25
2.2.7. KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ	27
3. MATERYAL VE METOD	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. KAYNAKLAR.....	47

TABLolar

Tablo 1. Günlük Yaşamsal Aktiviteler.....	6
Tablo 2. Enstrümantal Günlük Yaşamsal Aktiviteler.....	6
Tablo 3. Charlson Komorbidite İndeksi.....	8
Tablo 4. Standardize Mini Mental Test.....	11
Tablo 5. Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM).....	12
Tablo 6. Yesavage Geriatrik Depresyon leği - Kısa Form.....	14
Tablo 7. FRAİL Kırılganlık Anketi.....	15
Tablo 8. Dünya Sağlık rgtne göre Osteopeni/Osteoporoz Tanımı.....	16
Tablo 9. Osteoporoz tanı kriterleri	16
Tablo 10. Mini Nütrisyonel Değerlendirme(MNA- SF).....	17
Tablo 11. Genel Dağılım	32
Tablo 12. Geriatrik Sendromlar.....	33
Tablo 13. Hastaların Klinik ve Laboratuar Bulguları.....	34
Tablo 14. Muayene Bulguları Dağılımı.....	35
Tablo 15. Komorbiditelerin Dağılımı.....	36
Tablo 16. Bulguların Mortalite ile İlişkisi.....	38

KISALTMALAR

KGD	: Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
SİOG	: Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği
GYA	: Günlük Yaşamsal Akiviteler
EGYA	: Enstrümantal Günlük Yaşamsal Akiviteler
TUG	: Zamanlı Kalk ve Yürü Testi
AGS	: Amerikan Geriatri Derneği
MNA-SF	: Mini Nütrisyonel Değerlendirme - Kısa Form
MMSE	: Standardize Mini Mental Test
MoCA	: Montreal Kognitif Değerlendirme
CDT	: Saat Çizme Testi
CAM	: Konfüzyon Değerlendirme Metodu
GDS	: Geriatrik Depresyon lçeği
ACE-27	: Adult Comorbidity Evaluation-27
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AKHN	: Allogeneik Kök Hücre Nakli
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitör
TR1	: Birinci tam remisyon
HiperCVAD:	Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon.
VAD	: Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
OS	: Genel Sağkalım
DFS	: Hastalıklıksız Sağkalım
MM	: Multipl Miyelom
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli

HDT	: Yüksek Doz Tedavi
MP	: Melfalan, Prednizolon
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
EFS	: Olaysız Sağkalım
MPT	: Melfalan, Prednizon, Talidomid
MPR	: Lenalidomid, Melfalan, Prednizon
MPR-R	: MPR + idame Lenalidomid
VMP	: Bortezomib Melfalan Prednizon
VTP	: Bortezomid, Talidomid, Prednizon
CR	: Tam Cevap
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
DBBHL	: Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma
HL	: Hodgkin Lenfoma
NCİC	: National Cancer Institute of Canada
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
KLL	: Kronik Lenfositik Lösemi
THD	: Türk Hematoloji Derneği
FCR	: Fludarabin, Siklofosfamid, Rituksimab
CİRS -G	: Cumulative İllness Rating Scale for Geriatrics
DM	: Diabetes Mellitus

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada ≥ 65 yaş, yeni tanı almış ve klinik değerlendirmeye göre kemoterapi kararı verilmiş hematolojik maligniteli hastalarda tedavi öncesi yapılan Kapsamlı Geriatrik Değerlendirmenin (KGD) sonuçlarını ve mortalite üzerine etkisini göstermek amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD: Çalışmamızda Nisan 2015–Şubat 2017 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalında hematolojik malignite tanısı alan, klinisyen tarafından küratif kemoterapi kararı verilen ≥ 65 yaş 25 hasta değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi yapılan KGD ile geriatrik sendromların, komorbiditelerin olup-olmamasına, Günlük Yaşamsal Aktivitelerde (GYA) bağımlılık ve yaşa göre hastalar 3 grupta sınıflandırılmıştır: zinde, orta dereceli zinde ve kırılğan hastalar.

BULGULAR: Çalışmamızda klinik karar ile küratif kemoterapi planlanan hastaların KGD ile %80'i kırılğan hasta grubunda bulunmuştur. FRAİL kırılğanlık anketine göre ise 11 hasta (%44) kırılğan hastadır. Yapılan analizlerde GYA skoru ($p=0.037$), FRAİL kırılğanlık anketine göre elde edilen kırılğanlık puanı ($p=0.029$), FRAİL kırılğanlık anketine göre hastaların kırılğan olması ($p=0.049$) mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

SONUÇ: Hastalarımız içinde kırılğan hasta grubunda olan ve kemoterapi uygulanan hastaların %44'ü takip sürecinde kaybedilmiştir. Zinde ve orta derecede zinde olup kemoterapi alan hastalar içinde kaybedilen hasta olmamıştır. Bu durum altta yatan hastalık, komorbiditeler ve uygulanan kemoterapinin etkisine bağlanmıştır. Tedavi öncesi hematolojik maligniteli yaşlı hastalara uygulanan KGD mortalite için prediktif değeri olan geriatrik sendromların saptanmasına yardımcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematolojik maligniteler, Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme, Kırılğanlık, Mortalite

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, we aimed to evaluate the results of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) performed before treatment in elderly (≥ 65 years) patients with newly diagnosed hematological malignancies, who were given the decision of curative chemotherapy by the clinical judgement and to show the effects of CGA on mortality.

MATERIAL AND METHODS: In our study, between April 2015- February 2017, in the Hematology Department of İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, a total of 25 elderly (≥ 65 years) patients with newly diagnosed hematological malignancies were evaluated. Chemotherapy was planned by the clinical judgement. Patients were divided into three groups according to the age and the severity of dependence on the Activities of Daily Living (ADL), whether or not geriatric syndromes, comorbidities: fit, intermediate-fit, frail.

RESULTS: In our study, 80% of the patients who were scheduled for curative chemotherapy by the clinical judgment were in the frail group. According to FRAIL questionnaire, 11 patients (44%) were frail. The ADL score ($p = 0.037$), FRAIL score ($p = 0.029$), and frailty of the patients according to FRAIL questionnaire ($p = 0.049$) were associated with mortality.

CONCLUSION: In our study, 44% of the patients in the frail group who were given chemotherapy died during the follow-up. There was not death in patients who were fit and intermediate-fit group and given chemotherapy. This may be due to the underlying disease, comorbidities and the effect of chemotherapy. CGA is helpful to detect geriatric syndromes, which is predictive for mortality in patients with hematological malignancies prior to treatment.

Key words: Hematological malignancies, Comprehensive Geriatric Assessment, Frailty, Mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maligniteler bütün yaşlarda oluşabilir, ancak kanser oluşma sıklığı yaşla beraber artmakta olup yaşlı hastalarda karşımıza daha sık çıkmaktadır. Kanser 60-79 yaş erkek ve kadınlar arasında başlıca ölüm nedenidir(1). Yeni tanı kanserlerin %60'ı 65 yaş ve üzeri hastalarda görülmektedir, kanserden ölümlerin %70'i de bu yaş grubunda oluşmaktadır(2). Demografik değişikliklerden dolayı (populasyonda yaşlanmanın ve yaşam beklentisinin artmasından dolayı) gelecek dekatlarda yaşlı kanserli hastaların daha da artması beklenmektedir. 2030 yılında bütün kanserlerin %70'ini 65 yaş ve üstü hastaların oluşturacağı tahmin edilmektedir(3).

Neoplazilerin biyolojisi ve tedaviye cevabı yaşla beraber değişir. Yaşlı hastalar gençlerle kıyaslamada standart kemoterapileri daha az tolere edebilir. Bunun nedeni toksisite riskinin artması, eşlik eden morbidite ve mortalite oranının fazla olması, yaşlanmaya bağlı organ–spesifik, fizyolojik değişiklikler olabilir. Yaşlı hastalarda kanser tedavisi için hastaların kemoterapiyi tolere etmesi farklıdır, kronolojik yaş hastanın kemoterapiyi tolere edip etmeyeceğini öngörmeye çok az bilgi verebilir. İleri yaş tek başına hayat kalitesini yükseltecek ve sağkalımı uzatacak kanser tedavileri verilmesine engel olmamalıdır. Yaşlı hastalarda hayat kalitesini azaltacak tedavilerden kaçınılması da önemlidir. Mevcut veriler iyi performans durumu olan yaşlı hastaların yeterli destekleyici bakım sağlandığında genç hastalardaki gibi, sık kullanılan kemoterapileri tolere edebildiğini göstermiştir(4,5).

Yaşlı kanserli hastaları kanser tedavisi öncesi değerlendirmek gerekir. Bunun için farklı geriatrik değerlendirme ölçekleri mevcuttur. Bu ölçekler hastaları tedavi öncesi özellikle intensif tedavi yapılması planlanıyorsa zinde ve kırılğan olarak ayırmaya yardımcı olur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG) 65 yaş ve üstü yaşlı kanserli hastalarda Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (KGD) yapılmasını önermektedir(6,7).

KGD yaşlı hastaların kemoterapiyi tolere edip edemeyeceğini değerlendirmede kullanımı basit bir metottur, ancak mortalite ve morbiditeyi değerlendirmede vereceği bilgiler önemlidir. Birçok çalışma kanserli yaşlı hastalarda KGD'nin tedavi yan etki ve komplikasyonlarını

öngördüğünü, sürviyi tahmin etmeye yardımcı olduğunu, kanser tedavi kararını belirlediğini, daha iyi ağrı kontrolü sağlamaya yardımcı olduğunu göstermiştir(8-15).

Hematolojik maligniteler en fazla tedavi edilebilir malignitelerdendir. Yeni tanı hematolojik maligniteli hastaların %30'u 75 yaş üzerindedir. Bu hastaların komorbidite, fiziksel rezerv ve geriatric sendromlar açısından farklılığı daha optimal tedavi hedeflerinin belirlenmesini gerektirmektedir. Hematolojik malignite tanılı hastalarda yapılan KGD'nin hastalık seyrinin belirlenmesi, kemoterapinin seçimi ve hastanın hayat kalitesinin korunması üzerine olumlu etkileri olduğuna dair veriler mevcuttur. KGD kırılma ile zinde yaşlıyı belirlemeye yardımcı olur. KGD sayesinde ayırt edilen kırılma yaşlıda tedavi ve takipte fonksiyonelliği korumak için gerekli modifikasyonlar yapılabilir. Kırılma yaşlıda amaç küratif tedavi değil hastanın fonksiyonelliğini korumak, palyatif tedavi yapmak ve potansiyel ilaç toksisitelerinden korunmaktır. Yine KGD sayesinde sadece yaş nedeniyle küratif tedavi vermekten kaçınılacak zinde yaşlının da tolere edebileceği küratif tedaviden mahrum kalmaması amaçlanmaktadır. Bu çalışmayı yapmamızın amacı 65 yaş üstü yeni hematolojik malignite tanısı konmuş hastalarda yapılacak tedavilerden önce geriatric değerlendirmenin yapılması, elde edilecek sonuçlara göre hastaların zinde, kırılma ve orta dereceli zinde hasta olarak sınıflandırılmasının yapılması, elde ettiğimiz sonuçların mortalite üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KAPSAMLI GERİATRİK DEĞERLENDİRME

KGD yaşlı hastalarda tıbbi, psikososyal ve fonksiyonel kısıtlamaları belirleyen multidisipliner tanısal metottur. KGD kırılğan yaşlı hastaların sağlık uzmanları tarafından değerlendirilmesi sonucunda tedavi edilebilir sorunların belirlenmesine, daha iyi sağlık hizmeti verilmesine neden olur. KGD- fonksiyonel durum, kanser tedavisi ile etkileşecek komorbiditeler, nütrisyon durumu, düşme, kognitif fonksiyon, psikolojik durum, polifarmasi, sosyoekonomik sorunlar ve geriatrik sendromlara dayanarak yaşlı kanserli hastaların fonksiyonel yaşını tahmin eden değerlendirme araçlarını içerir.

Demans, deliriyum, depresyon, malnutrisyon, düşme, inkontinans, kırılğanlık, osteoporoz gibi geriatrik sendromlar yaşlı hastalarda sıklıkla görülen ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen sağlık sorunlarıdır.

2.1.1. FONKSİYONEL KAPASİTE

Fonksiyonel kapasite günlük hayatta önemli aktiviteleri yapma kapasitesini ifade eden bir terimdir. Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi tedaviye yanıtın izlenmesinde değerlidir. Fonksiyonel kapasitede değişiklik olması daha ileri tanısal değerlendirmeler gerektirebilir. Fonksiyonel durum, Günlük Yaşam Aktiviteleri (GYA) ve Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) ölçekleri ile değerlendirilir. Yaşlı hastaların fonksiyonel durumu, yürüme hızı ve Zamanlı Kalk ve Yürü testi (TUG) gibi fiziksel performansa dayalı ölçümlerle değerlendirilebilir.

2.1.1.1. GÜNLÜK YAŞAMSAL AKTİVİTELER

Evde bağımsız yaşamı sürdürmek için gerekli kişisel bakımın değerlendirilmesidir. GYA'da test edilen başlıklar aşağıda listelenmiştir(16)

Tablo 1. Günlük Yaşamsal Aktiviteler

GYA	YAPAMIYOR	YARDIMLA	YARDIMSIZ
Banyo yapma	1	2	3
Giyinme	1	2	3
Tuvalet temizliği	1	2	3
Transfer(yataktan)	1	2	3
Kontinans(üriner/fekal)	1	2	3
Yemek yeme	1	2	3
	0-6 bağımlı	7-12 yarı bağımlı	13-18 bağımsız

2.1.1.2. ENSTRÜMENTAL GÜNLÜK YAŞAMSAL AKTİVİTELER

Toplulukta bağımsız yaşamı sağlamak için gerekli olan kompleks becerileri değerlendirir. EGYA'da yardım ihtiyacı yaşlı kanserli hastalarda azalmış tedavi toleransı ve daha kötü sağkallımla ilişkili bulunmuştur(8,17). EGYA'da test edilen başlıklar aşağıda listelenmiştir.

Tablo 2. Enstrümental Günlük Yaşamsal Aktiviteler

EGYA	Yapamıyor	Yardımla	Yardımsız
Telefon kullanma	1	2	3
Alışveriş yapma	1	2	3
Yemek hazırlama	1	2	3
Ev işleri	1	2	3
Çamaşır işleri	1	2	3
Seyahat etme	1	2	3
İlaçlarını alma	1	2	3
Parasal işleri idare	1	2	3
	0-8 bağımlı	9-16 yarı bağımlı	17-24 bağımsız

2.1.1.3. YÜRÜME HIZI ve ZAMANLI KALK ve YÜRÜ TESTİ

GYA ölçümlerine ek olarak yürüyüş hızı yaşlı hastalarda fonksiyonel düşmeleri ve erken mortaliteyi öngörür(18). Yürüme hızının değerlendirilmesi yüksek düşme riski olan hastalar gibi daha ileri değerlendirilme gereken hastaları da belirler. Studenski ve ark. yürüme hızının yaşlı hastalarda sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir(18). White ve ark.yürüme hızında azalmanın yaşlı hastalarda mortaliteyi öngördüğünü göstermiştir(19). Yaşlı kanserli hastalarda da yürüme hızının prediktif değeri gösterilmiştir(20). TUG testinde hastaya ellerini kullanmadan sandalyeden kalkması, 10 adım her zamanki hızında yürümesi, geriye dönerek sandalyeye oturması söylenir, geçen zaman saniyelerle kaydedilir. TUG test skorunun yaşlı hastalarda düşme riskini öngördüğü, anlamlı sensitivite ve spesifitesi olduğu gösterilmiştir(21,22).

2.1.2. KOMORBİDİTELER

Komorbiditeler kanser prognozunu ve tedavi toleransını önemli ölçüde etkiler, yaşla beraber komorbiditelerin artmasından dolayı yaşlı kanserli hastalarda komorbidite prevalansı yüksektir(23). Yaşlı kanserli hastalarda sıklıkla görülen komorbiditeler diyabet, demans, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliğidir. Komorbiditeler kanser seyrini etkileyebildiği gibi, kanser tedavisi de komorbiditelerin seyrini kötüleştirir. Komorbiditeler beklenen yaşam süresinin kısalmasına neden olur. Komorbiditeler yaşam süresi üzerine bu etkisi dışında hastanın kanser tedavisini tolere edebilme kapasitesini de etkiler. Örneğin, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan ≥ 70 yaşındaki hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada(24), komorbidite skorunun ≥ 2 olması, komorbidite skoru < 2 olan hastalarla kıyaslamada kemoterapiye daha erken son verilmesi ile ilişkili olmuştur (uygun olarak %82 ve %30). Tedavi öncesi hastaların komorbid durumları ve bu komorbiditelerin beklenen yaşam süresine etkisi değerlendirilmelidir.

Komorbiditelerin sayısı ve ağırlığı, komorbiditelere bağlı mortalite riski ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation-27), CCÍ (Charlson Comorbidity Index), CÍRS (Cumulative Illness Rating Scale) gibi indekslerle değerlendirilebilir.

Tablo 3. Charlson Komorbidite İndeksi(25)

KOMORBİDİTE	PUAN
Kalp krizi	1
Kalp yetmezliği	1
Periferik vasküler hastalık	1
Serebrovasküler hastalık	1
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı	1
Bağ dokusu hastalığı	1
Ülser hastalığı	1
Hafif karaciğer hastalığı	1
Diyabet	1
Hemipleji	2
Orta veya ağır böbrek hastalığı	2
Diyabet hedef organ hasarı ile	2
Kanser	2
Lenfoma	2
Lösemi	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AİDS	6
Ağırlıklı komorbidite sınıfları	
Düşük	0
Orta	1-2
Yüksek	3-4
Çok yüksek	≥5

2.1.3. DÜŞME

Her yıl 65 yaş üstü hastaların yaklaşık 1/3'ü, 80 yaş üstü hastaların yarısı düşmektedir. Geçmişte bir düşme öyküsü olan yaşlı hastaların yaklaşık %60'ında düşme tekrarlamaktadır(26). Düşme yaşlı bireylerin bağımsızlığını tehdit eden başlıca faktörlerdendir ve en sık rastalanan geriatrik sendromlardandır. Birçok geriatrik sendromda olduğu gibi düşmeler, genellikle birden fazla bozukluk sonucu ortaya çıkar. Düşme riskini artıran fiziksel koşullar ve çevresel durumlar değiştirilebilir risk faktörleridir. Yaşlı hastaların düşmeye yol açan değiştirilebilir risk faktörlerini azaltmak için değerlendirilmesi önemlidir. Düşme ile ilişkili risk faktörlerine yönelik topluluk temelli prospektif kohort çalışmalar yayınlanmıştır(27-31). Çalışmaların en az ikisinde bulunan risk faktörleri şunları içermektedir: düşme öyküsü, alt ekstremitte güçsüzlüğü, yaş, kadın cinsiyet, bilişsel bozukluk, denge problemleri, psikotrop ilaç kullanımı, artrit, inme öyküsü, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, anemi. Kanseri tanısı (özellikle tanıdan sonraki ilk 6 ayda) ve kemoterapi yüksek düşme riski ile ilişkilidir(32,33). Başka bir çalışmada düşme riskinin kemoterapinin her kürüyle beraber arttığı, taksan bazlı kemoterapi alanlarda platin bazlı kemoterapi alanlara kıyasla düşme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(34).

AGS/ British kılavuzu (AGS/British Geriatrics Society Clinical Practise Guideline for Prevention of Falls in Older Persons) son 12 ayda 2 ve daha fazla düşme öyküsü, yürüme güçlüğü, denge bozukluğu olan ≥ 75 yaş hastalarda aşağıdaki önerileri yapmaktadır: ilaçların sayısının azaltılması; psikotrop ilaçların kesilmesi; kas gücü artırılması için egzersiz programı; görme problemlerinin tedavi edilmesi; postural hipotansiyon, ritm problemlerinin tedavisi; vit D replasmanı; ev ortamı değişikliği(35).

2.1.4. KOGNİTİF FONKSİYON

Demans insidansı, özellikle 85 yaş üstü hastalar arasında yaşla birlikte artmaktadır, ancak kognitif bozukluğu olan bir çok hasta teşhis edilmemektedir. Erken teşhis koyma tedavi edilebilir durumların erken belirlenmesi olasılığını artırır. Kognitif fonksiyon bozukluğu olan yaşlı kanserli hastalarda fonksiyonel bağımlılık ve ölüm riski, depresyon insidansı yüksektir. Kılavuzlar hastanın karar verme kapasitesini etkileyecek kognitif fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülüyorsa kognitif fonksiyonları değerlendirmede deneyimli klinisyenlerle konsültasyon (geriatri, nörolog, geriatrik psikiatri, nöropsikiyatri) veya uygun tanıyı (hafif kognitif bozulma, demans, deliryum) belirlemek için ileri değerlendirmeler yapılmasını önermektedir(36). NCCN kılavuzları kognitif bozukluğu olmayan hastalar da dahil olmak üzere bütün hastalarda

periyodik olarak bu değerlendirmenin yapılmasını veya tedavi planında değişiklik düşünüldüğünde kognitif fonksiyon değerlendirilmesini tavsiye etmektedir. Demans ve deliryum kognitif bozukluğun en sık iki nedenidir(37). Demans düşünülen hastalarda nöropsikolojik test, beyin görüntülemesi gibi daha ileri değerlendirilmeler yapılabilir, kognitif bozukluklara katkıda bulunabilecek tıbbi durumlar (B12 vitamin eksikliği, tiroid disfonksiyonu) araştırılmalıdır.

2.1.4.1. DEMANS

Demans, günlük işlevleri bağımsız olarak yerine getirebilme kabiliyetini etkileyen, hafıza ve en az bir diğer kognitif fonksiyon bozulması (afazi, apraksi, agnozi veya yürütücü işlev gibi) ile karakterize ilerleyici durumdur. Hafif kognitif bozulma normal kognisyon ve demans arasında bir durumdur, hafıza bozulması, korunmuş genel kognitif fonksiyon ve korunmuş günlük işlevleri yerine getirme becerisi ile karakterizedir(38). BOMC (Blessed Orientation Memory Concentration test), MMSE (Mini Mental State Exam) ve MoCA (Montreal Cognitive Assessment) yaşlı hastalarda kognitif bozulma değerlendirilmesi için kullanılan tarama testleridir.

MMSE: Demans için en yaygın kullanılan, kognitif bozulma ağırlığını kantitatif olarak gösteren 11 maddelik testtir(39,40). Maksimum puan 30'dur, 24 altı değerler demans için anlamlıdır (Bkz.Tablo 4)

Montreal Kognitif Değerlendirilme (MoCA): Yaşlı erişkinlerde kognitif bozukluğu saptamak için tasarlanmış kısa bir tarama testidir, internet üzerinden ve www.mocatest.org adresinden birden fazla dilde erişilebilir. Yaklaşık 10 dakika süren, 30 puanlık bir testtir. MoCA değişik bilişsel işlevleri değerlendirmektedir. Bunlar; dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelimdir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir. MoCA MMSE'de normal aralıkta olan hastalarda hafif kognitif bozukluğun saptanması için daha sensitif ve spesifik kısa tarama testidir(41). MoCA testinin beyin metastazlı hastalarda kognitif fonksiyonları değerlendirilmede MMSE'den daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada beyin metastazlı hastalarda MoCA ile %80 hastada, MMSE ile %30 hastada kognitif bozulma saptanmıştır(42).

MINI-COG: Mini-Cog testi, saat çizme ve 3 kelime tekrarıyla oluşan testtir. Mini-Cog avantajları: demans durumunu tahmin etmede yüksek sensitivitesi olması, MMSE'ye göre test süresinin daha kısa olması, idare kolaylığı, eğitim veya dil sınırlaması olmamasıdır(43).

TABLO 4. Standardize Mini Mental Test (40)

ORYANTASYON (Toplam puan 10, her doğru cevap 1 puan)		
A) ZAMAN	B) MEKAN	
Hangi yıldayız?	Hangi ülkede yaşıyoruz?	
Hangi mevsimdeyiz?	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	
Hangi aydayız?	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	
Bugün ayın kaçı?	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	
Hangi gündeyiz?		
KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)		
Hastaya 3 kelime söylenir ve bitirdikten hemen sonra tekrarlanması istenir, birazdan tekrar sorulacağı bildirilir- Mavi, Şahin, Lale. 20 san süre tanınır. Her doğru isim 1 puan olarak değerlendirilir.		
DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)		
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gitmesi ve dur deyinceye kadar devam etmesi istenir. Her doğru işlem 1 puan olarak değerlendirilir. (100, 93, 86, 79, 72, 65).		
HATIRLAMA (Toplam puan 3)		
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Mavi, Şahin, Lale). Her doğru cevap 1 puan olarak değerlendirilir.		
DİL (Toplam puan 9)		
A) ADLANDIRMA	B) TEKRARLAMA	C) ANLAMA
Saat, kalem gösterilerek "BU GÖRDÜĞÜNÜZ NESNELERİN İSİMLERİ NEDİR?" sorulur. Her doğru -2 puan	Cümle tekrarlanması istenir "O GELMİŞ OLSAYDI BEN DE GİDERDİM" (1 puan)	"MASADA DURAN KAĞIDI SAĞ/SOL ELİNİZLE ALIN, İKİ ELİNİZLE İKİYE KATLAYIN VE YERE BIRAKIN". Toplam puan-3, her bir doğru işlem 1 puandır.
D) YAZI	E) OKUMA	F) KOPYA
Hastadan kağıda aklına gelen anlamlı bir cümleyi yazması istenir (1 puan).	Yazıyı okuyup isteneni yapması söylenir: "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (1 puan)	Hastadan bir şekili kopyalaması istenir(örneğin keşişen beşgen). 10 açının tümünün mevcut olması ve iki tanesinin keşişmesi gerekir (1 puan).

2.1.4.2. DELİRYUM

Deliryum dikkat ve kognisyonun kısa bir zaman zarfında (saatler, günler içinde) akut bir şekilde gerilemesidir, dikkat odaklanması, sürdürülmesi yeteneğinin azalması ile karakterize bilinç bozulmasıdır. Yaşlı hastalarda az tanınan problemidir, kanserli yaşlı hastalarda daha kötü klinik sonuçlara, fonksiyonel düşmeye, hasta ve doktor arasında iletişim bozukluğuna neden olabilir(44). Demans deliryum oluşması için en önemli faktördür ve deliryumun yaklaşık 2/3'ü demansı olan yaşlı hastalarda oluşur(45).

Confusion Assessment Method (CAM) deliryumun 4 önemli bulgusuna dayanarak yapılan tanısal ve tarama testidir. Genellikle bir aile üyesinden veya bir hemşireden elde edilir ve Tablo 5'de gösterilen sorularla değerlendirilir. Deliryum tanısı koyabilmek için 1. ve 2. kriterler mutlaka olmalı, bunlara ek olarak ise 3. veya 4. kriterlerden en az biri olmalıdır.

Tablo 5. Confusion Assessment Method (CAM)(46)

1.Akut başlangıçlı, gün içinde dalgalanmalar gösteren seyir	"Hastanın bazal mental durumunda akut bir değişiklik var mı?"; "Anormal davranış gün içinde dalgalanma gösteriyor mu, yani bilinçte gelip gitmeler, şiddetinde artma azalma oluyor mu?"
2. Dikkatsizlik	Aşağıdakilere olumlu cevap ile gösterilir: "Hasta dikkatini odaklamada güçlük çekiyor mu, örneğin dikkati kolay dağılabiliyor veya söylenenleri takip etmede güçlük çekiyor mu?"
3.Organize düşünme yetisinde azalma	Aşağıdakilere olumlu cevap ile gösterilir: "Hastanın düşüncesi/fikirleri dezorganize mi? Örneğin bağlantısız ve konu dışı diyaloglar, mantıksız fikir akışı, beklenmeyen konudan konuya değişim var mı? "
4. Bilinç değişikliği	"Alert " cevabı dışındakiler pozitif sayılır. "Hastanın bilinç düzeyini nasıl yorumlarsınız? " Normal= Alert Tetikte= Hiperalert Uykulu, kolayca uyandırılan= Letarjik Uyuşukluk, uyandırmak zor= Stupor Uyandırılmaz= Koma

2.1.5. DEPRESYON

Klinik olarak anlamlı depresyon prevalansının yaşlı kanserli popülasyonda % 3 ila %25 olduğu tahmin edilmektedir(47). Yaşlı nüfustaki depresif hastalık işlevsel durumun bozulmasına, mortalitenin artmasına ve sağlık bakım kaynaklarının aşırı kullanılmasına neden olan ciddi bir sağlık sorunudur. Yaşlı hastalarda depresyon atipik tabloda ortaya çıkabilir, kognitif bozukluğu olan hastalarda maskelenebilir. Kolayca uygulanan iki sorulu bir tarayıcı ile risk altındaki hastalar belirlenebilir. Sorular şu şekildedir:

1. "Geçtiğimiz ay içinde sık sık moraliniz bozuk, karamsar ve ümitsiz hissettiniz mi?"
2. "Geçtiğimiz ay içinde sık sık yaptığımız şeylere karşı ilginizde veya keyfinizde azalma oldu mu?"

2 sorulu tarama sensitiftir, ancak spesifitesi düşüktür. Tarama pozitif ise (iki sorudan birine EVET yanıtı verildiyse) ileri değerlendirilme yapılır. Yaşlı hastalarda Geriyatrik Depresyon Ölçeği (GDS) kullanılır. GDS- 30, 15 ve 5 maddeli versiyonları mevcuttur ve Evet/Hayır cevap vermeye değerlendirilir. GDS aslında Yesavage ve arkadaşları tarafından 30 maddeli ölçek şeklinde düzenlenmiştir. Yakın zamanda daha kısa formlarının yaşlı hastalarda depresyonu taramada daha az zaman aldığı, aynı sonuçları verdiği, 15 maddelik versiyonun (sensitivite -% 81, spesifite -% 78), 30 maddelik ölçeğe göre daha iyi performans sergilediği gösterildi(48, 49). Kansere bağlı yorgunluk ve depresyon genellikle birlikte görülür, yorgunluk şikayeti olan kanserli hastaların depresyon açısından değerlendirilmesi gerekir(50, 51).

Tablo 6. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği-Kısa Form

Geçen hafta hissettiklerinizi belirtiniz. Evet/hayır			
1	Yaşamınızdan temelde memnun musunuz?	Hayır	1
2	Günlük uğraşı, ilgilerinizin büyük bölümünü terk ettiniz mi?	Evet	1
3	Yaşamınızın boş olduğunu hissediyor musunuz?	Evet	1
4	Sık sık canınız sıkılır mı?	Evet	1
5	Genellikle keyfiniz yerinde mi?	Hayır	1
6	Başınıza kötü bir şey geleceğinden korkuyor musunuz?	Evet	1
7	Çoğunlukla kendinizi mutlu hissediyor musunuz?	Hayır	1
8	Sık sık kendinizi çaresiz hissediyor musunuz?	Evet	1
9	Dışarı çıkmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	Evet	1
10	Hafızanızın çoğu kişiden zayıf olduğunu hissediyor musunuz?	Evet	1
11	Sizce şu anda yaşıyor olmak güzel bir şey mi?	Hayır	1
12	Kendinizi şu anki halinizle değersiz hissediyor musunuz?	Evet	1
13	Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?	Hayır	1
14	Durumunuzun çözümsüz olduğunu düşünüyor musunuz?	Evet	1
15	Çoğu kişi sizden daha iyi durumda mı ?	Evet	1
0-4 normal		5-8 hafif	9-11 orta
			12-15 ağır

2.1.6. KIRILGANLIK

Kırılğanlık sıklıkla hayatın geç dönemlerinde karşımıza çıkan, insan vücudundaki sistemlerin bir çoğunda rezervlerin tükenmesi, stres faktörlerine karşı direncin azalması sonucunda olumsuz sonuçlara hassasiyet ile karakterize biyolojik sendromdur(52). Kırılğan yaşlı hastalar akut hastalık veya travma gibi stres faktörlerine daha az uyum sağlar. Düşme, hastanede yatma ve ölüm riski kırılğan hastalarda daha yüksektir. Amerikan Geriatri Derneği/Ulusal Yaşlanma Enstitüsü'nün 2004 yılı yaşlılarda kırılğanlık konusundaki konferansı kırılğanlığı "Nöromusküler, metabolik ve immün sistemlerde yaşa bağlı fizyolojik rezervlerin azalması nedeniyle stres etkenlerine karşı artan bir hassasiyet hali" olarak nitelendirmiştir(53).

Fried Kırılğanlık Kriteri ve Balducci Kırılğanlık Kriteri kırılğan yaşlı hastaları belirlemede en sık kullanılan ölçümlerdir(54,55). Bu kriterler kırılğanlık değerlendirilmesinde en çok

kullanılan kriterler olmasına rağmen, klinisyenler ve hastalar daha hızlı bir kırılabilirlik tarama yöntemi kullanımından fayda görebilir. Gerçekleştirmek için daha kısa süre gereken FRAİL ölçeği aşağıdaki soruları içerir:

Tablo 7. FRAİL Kırılabilirlik Anketi (56)

FRAİL		
Fatigue	Son 4 haftanın ne kadarlık kısmında yorgun hissettiniz?	Hepsinde veya çoğu zaman -1
Resistance	10 basamak merdiveni dinlenmeden, tek başınıza ve yardımsız yürümekte herhangi bir zorluk çekiyor musunuz?	Evet-1 Hayır-0
Ambulation	200 m.yi tek başınıza, yardımsız ve güçlük çekmeden yürümekte bir zorluk çekiyor musunuz?	Evet-1 Hayır-0
İllness (>5)	11 hastalığın 5'inden fazlasının birlikte bulunması: Hipertansiyon, Diyabet, KOAH, Mİ, Konjestif Kalp Yetmezliği, Angina, Astım, Artrit, İnme, Böbrek Hastalığı, Kanser(küçük deri kanserleri dışında)	Evet-1 Hayır-0
Loss of weight	Son 1 yıl içinde vücut ağırlığınızın %5'ini kaybettiniz mi?	Evet-1 Hayır-0
0- Normal	1-2 prefrail	3-5 frail

2.1.7. OSTEOPOROZ

Osteoporoz tanısı için kırık riski değerlendirmesi ile birlikte kemik mineral yoğunluğu ölçümü kullanılır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma ölçüm için kullanılan teknikten bağımsız olarak artmış kırık riski ile ilişkilidir. Ölçüm yöntemi olarak DXA tercih edilmeli, özellikle vertebra ve kalçadan ölçüm yapılmalıdır. DXA sadece tanıda değil kırık riskini belirlemede, farmakolojik tedavi başlama kararında, tedavi monitorizasyonunda da faydalıdır. ≥ 65 yaş bütün kadınlarda ve ≥ 70 yaş bütün erkeklerde DXA ile KMY bakılması öneriliyor. DXA ile femur, önkol veya vertebradan yapılan ölçümlerin T skoru sonuçlarına göre kemik yoğunluğu aşağıdaki gibi sınıflanmıştır(57,58).

Tablo8.Dünya Sağlık Örgütüne göre Osteopeni/Osteoporoz tanımı

SINIFLAMA	T – skoru
Normal	-1 ve üstü
Osteopeni (düşük kemik kütlesi)	-1 ve -2.5 arasında
Osteoporoz	-2.5 ve altı
Ciddi osteoporoz	-2.5 ve altı + fragilite kırığı varlığı

Tablo 9. Osteoporoz Tanı Kriterleri

Postmenopozal kadın ve >50 yaş erkek.	
1.	Lomber vertebra, femur boynu ve total kalçada T skoru \leq -2.5
2.	Düşük travma ile vertebra veya kalça kırığı olması (KMY'den bağımsız)
3.	Osteopeni (T skoru -1 ile-2.5 arasında) ile proksimal humerus, pelvis veya distal ön kolda fragilite kırığı olması
4.	Osteopeni ve FRAX kırık olasılığının ülkeye özgü eşik değerlere göre yüksek olması

2.1.8. ÜRİNER İNKONTİNANS

Üriner inkontinansın yaşlanmayla prevalansı artmaktadır, fakat yaşlanmanın doğal bir sonucu değildir. Ürinerin inkontinans - son 12 ay içinde herhangi bir zamanda istemsiz idrar kaçırmasıdır. Uluslararası inkontinans derneği üriner inkontinansı sosyal, hijyenik veya sağlık problemi oluşturacak ciddiyette istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlamıştır. Üriner inkontinansın yaşlı erkeklerin %11- %34'ünü ve yaşlı kadınların %17-%55'ini etkilediği tahmin edilmektedir(61). Diyabet, kadınlarda şiddetli idrar kaçırma riskini yaklaşık iki katına çıkarır .

Anamnez ve fizik muayene üriner inkontinans nedenini belirlemeye ve uygun müdahalelerin yapılmasına yardımcı olur. Üriner inkontinansın ne kadar süredir olduğu (akut, kronik), geçici faktörlerin olup olmadığı, inkontinansın tipi (sıkışma, stres, taşma, mikst, fonksiyonel), presipitan faktörler (ilaçlar, öksürük gibi) sorgulanmalıdır. En sık görülen geçici üriner inkontinans nedenleri deliryum, infeksiyonlar (özellikle üriner sistem infeksiyonları), atrofik vajinit, ilaçlar, idrar çıkışında artış, mobilitede kısıtlılık ve fekal impakttır(62,63).

2.1.9. MALNÜTRİSYON

Beslenme yetersizliği veya malnutrisyon yaşlı hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan ve önemli problemlerden biridir, tüm geriatrik hastalarda önemli bir prognostik faktördür. Kanserli hastalar arasında, 12 ECOG kemoterapi protokolüne kayıtlı 3047 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kilo kaybının sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada kilo kaybının sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve daha düşük bir performans durumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(59). Kilo kaybı meme kanserli kadınlarda kemoterapi yanıt oranlarında azalma ile ilişkili saptanmış, ancak bu korelasyon diğer tümör tiplerinde mevcut bulunmamıştır. MNA (Mini Nutritional Assessment) yaşlı hastalarda nütrisyonel durumu değerlendirmek için düzenlenmiş basit bir değerlendirme metodudur. MNA kilo ve albümin düzeyinde değişiklikler olmadan önce malnutrisyon riski olan hastaları saptamak için kullanılan kısa sorulardan oluşmuş bir ölçektir.

Tablo 10. Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA- SF) (60)

1.Son 3 ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çığneme ya da yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma oldu mu?	2.Son 3 ayda psikolojik stres ya da akut hastalıktan şikayetçi oldunuz mu ?
0=ciddi iştah kaybı 1=orta düzeyde iştah kaybı 2=iştah kaybı yok	0=evet 2=hayır
3.Son 3 ay içindeki kilo kaybı durumu	4.Nöro-psikolojik problemler
0=3kg.'dan fazla kilo kaybı 1=bilinmiyor 2=1 ve 3kg arası kilo kaybı 3=kilo kaybı yok	0=ciddi bunama ve depresyon 1=hafif düzeyde bunama ve depresyon 2=hiçbir psikolojik problem yok
5. Mobilite	6.Beden Kitle İndeksi (BKİ)
0=yatak ya da sandalye bağımlı 1=yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama dışarıya çıkamıyor 2=dışarı çıkabiliyor	0= <19 1= ≥19 -<21 kg/mg ² 2= ≥21 - <23 3= ≥23
0-7 malnütrisyon	8-11 malnütrisyon riski
	>11 normal

2.2. YAŞLILARDA HEMATOLOJİK MALİGNİTELER

2.2.1. MULTİPL MİYELOM

Multipl Miyelom (MM) tedavisi başlangıç indüksiyon rejimi, bunu takiben konsolidasyon ve / veya idame tedavisi, sonrasında progresyonda nükseden hastalığın yönetiminden oluşmaktadır. Yeni tanı MM hastasının tedavi aşamasında hastanın otolog kök hücre nakli (OKHN) adayı olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Genç hastalarda, yüksek doz kemoterapi ve OKHN standart tedavi olarak uygulanmaktadır. OKHN tam remisyon oranlarını artırmakta, progresyonsuz ve genel sağkalımı uzatmaktadır(64). Performans durumu uygun ve organ fonksiyonları yeterli olan 65 yaşın üstündeki hastalara da otolog nakil yapılabilir. En son çalışmalar iyi performansı olan ve ağır komorbiditeleri olmayan yaşlı hastalarda OKHN yararlı olabileceğini göstermiştir(65,66).

Daha önce indüksiyon tedavisinde en sık kullanılan tedavi vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (VAD) idi. Uluslararası miyelom merkezlerinde bortezomib içeren üçlü bir kombinasyon indüksiyon tedavisi olarak kullanılmaktadır. Bortezomib içeren ve içermeyen indüksiyon tedavilerini karşılaştıran faz III çalışmalarının meta-analizi, bortezomib içeren tedavilerin tam yanıt oranını, progresyonsuz sağkalımı ve 3 yıl sonraki sağkalım oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermektedir(67).

HDT/OKHN uygun olmayan yeni tanı yaşlı MM hastalarında deksametazon bazlı rejimlerin kullanımı MP (melfalan ve prednizon) rejimi ile kıyaslamada artmış mortalite ve ağır hematolojik toksisitelerle ilişkili bulunmuştur (68,69).

İmmünomodulatör bazlı kombinasyon tedavisi: Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda indüksiyon tedavisine bortezomib ve deksametazonun yanında bir immünomodulatör ilaç (lenalidomid) da eklenmesi iyi bir tedavi seçeneğidir(70). Çalışmalar yeni ajanların MP ile kombinasyonunun üstün yanıt ve sağkalımla sonuçlandığını göstermiştir. Randomize çalışmalarda yeni tanı yaşlı MM hastalarında MP tedavisine talidomid eklenmesinin anlamlı derecede iyi yanıt oranı, PFS ve EFS oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(71-73). İFM 01/01 çalışmasında ≥ 75 yaş hastalarda MPT rejiminin MP rejimiyle kıyaslamada daha iyi OS neden olduğu gösterilmiştir(71). 65 yaş ve üstü transplantasyon için uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında melfalan, prednizon ve lenalidomid ile indüksiyon tedavisi sonrasında lenalidomidle idame tedavisi (MPR-R) anlamlı olarak uzun PFS ile ilişkili bulunmuştur(74). MPR-R aynı zamanda MPR veya MR ile kıyaslamada daha yüksek cevap

hızı elde edilmesiyle ilişkilidir. Bu analizin sonuçları MPR-R'in yaştan bağımsız olarak progresyon hızında %66 azalmayı sağladığını da göstermiştir.

Bortezomib bazlı kombinasyon tedavisi: Bortezomib bazlı kombinasyonlar tedavi edilmemiş MM hastalarında başlangıç ve idame tedavisi olarak kullanılmıştır. Ortalama yaşı 71 olan ve HDT/OKHN uygun olmayan yeni tanı MM hastalarında bortezomib melfalan prednizon (VMP) ile indüksiyon tedavisinin MP tedavisinden daha üstün olduğu ve bütün yaş gruplarında daha iyi sağkalım hızına neden olduğu gösterilmiştir (75).

İspanya'da yapılan randomize bir çalışmada indüksiyon fazında VMP veya VTP (bortezomid, talidomid, prednizon), idame tedavisinde bortezomib+talidomid veya bortezomib+prednizon verilen 260 yaşlı hasta değerlendirilmiştir. İndüksiyon fazında VTP ve VMP verilmesi aynı cevap hızı ve OS ile sonuçlanmış, idame tedavide VT verilen grupta VP verilen grupla kıyaslamada CR hızı daha yüksek olmuştur(76). Başka bir faz 3 çalışmada VMPT ile indüksiyon tedavisi sonrası VT ile idame tedavisinin tek başına VMP kullanımından daha yüksek cevap hızı ve PFS ile ilişkili olduğu ancak OS iyileşmesine neden olmadığı gösterilmiştir (77).

Yeni tanı MM'da talidomid (200 mg/gün) ile deksametazon kombine edildiğinde, hastalarının 2/3'de olumlu yanıtlar elde edilmiştir. İmmünomodülatör lenalidomid ile (4 haftada bir 25 mg /gün, 1-21. gün) bir proteazom inhibitörü bortezomib (3 haftada bir 1,3 mg/m², 1. 4. 8. ve 11. günlerde) yeni tanı MM'li hastalarda deksametazon (haftada bir kez 40 mg) ile kombine edilmiş ve yüksek yanıt oranları (>%80) elde edilmiştir. Lenalidomid, bortezomib ve deksametazon kombinasyonu %100 yanıt oranına ve %30 tam yanıt oranına neden olur, bu nedenle transplant uygun hastalarda tercih edilen indüksiyon rejimlerinden biridir. Diğer benzer üçlü kombinasyonlar (bortezomib, talidomid ve deksametazon veya bortezomib, siklofosfamid ve deksametazon) ile de >%90 yanıt oranı elde edilir. Fizyolojik yaşı 70 üzerinde olan, önemli kardiyopulmoner problemler veya diğer komorbid hastalıklar nedeniyle nakil adayı olmayan hastalarda iki veya üç ilaç kombinasyonu şeklinde standart indüksiyon tedavileri verilebilir(78).

Yeni ajanların MP ile kombinasyonları ile de yüksek tam yanıt oranları (MPT ~%15, MP + bortezomib ~%30, MP + lenalidomid ~% 20 ve MP % 2-4) elde edilmektedir. Bu hastalarda MP'nin yeni ajanlarla kombinasyonu alternatif bir seçenek olsa da, çoğu çalışma daha uzun süreli güvenlik profili ve etkinliği nedeniyle MP içermeyen rejimlerle (örn. lenalidomid + deksametazon) sürekli tedavi tercih etmektedir(78).

OKHN sonrası ek bir tedavi uygulanmazsa, hastaların çoğu nüks ettiğinden, bazı uluslararası MM merkezlerinde OKHN'den 2 ay kadar sonra başlayarak konsolidasyon ve idame tedavisi verilmektedir. Konsolidasyon tedavisi için 2 kür VTD veya VRD uygulanması ile moleküler veya akım sitometrik tam yanıt oranları artabilir. Sitogenetik açıdan yüksek risk grubuna giren hastalarda uzun süreli tedavi büyük önem taşır(70,79). Eğer hastanın t(4;14) translokasyonu varsa transplantasyondan sonra da bir süre bortezomib tedavisine devam etmek, bu translokasyonun neden olduğu yüksek riski önemli ölçüde azaltır.

Uygun hastalarda yan etkileri göz önünde bulundurulmak şartıyla lenalidomid veya bortezomib ile idame tedavisi, progresyonsuz sağkalımı anlamlı şekilde uzatır(80,81). Lenalidomid idame tedavisinin özellikle daha önce alkilleyici maruziyeti olan hastalarda ikinci maligniteleri anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır(82).

2.2.2. AKUT MİYELOİD LÖSEMİ

Akut miyeloid lösemi (AML) erişkin yaş grubunda en sık rastlanan lösemi tipidir. Hastanın yaşı, performansı yanında lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleri prognozu belirleyen en önemli parametrelerdir(83). İleri yaş, FLT3 İTD, olumsuz sitogenetik, lökosit sayısı yüksekliği, kötü performans durumu, sekonder AML mevcudiyeti bu grup hastalarda kötü prognoz göstergeleridir(84). Sağlıklı, orta riskli, daha az eşlik eden komorbiditesi olan, ECOG performans statüsü ≤ 2 olan yaşlı (< 70 yaş) AML tanılı hastalarda diğer kemoterapi rejimleri veya tek başına destekleyici tedaviden ziyade antrasiklin ve sitarabin kombinasyonu ile remisyon indüksiyon tedavisi önerilmektedir. 60 yaş üstü hastalarda antrasiklin içerikli indüksiyon kemoterapisi %39-%63 arası tam remisyon elde edilmesi ile sonuçlanmış, ancak ortalama genel sağkalım (OS) ve hastalıklıksız sağkalım (DFS) hızında iyileşme olamadığı gözlenmiştir(85). Bu kötü sonuçlara rağmen standart intensif tedavinin 75, 80 yaşına kadar AML tanılı hastalarda erken ölüm hızını ve uzun süreli sağkalımı palyatif tedavi ile kıyaslamada iyileştirdiği gösterilmiştir(86,87). Tedavi edilmemiş ≥ 55 yaş AML tanılı hastalarda indüksiyon tedavisi için mitoksantron ve etopozid (ME) içerikli rejimi daunorubisin ve sitarabin (AD) ile kıyaslayan faz 3 çalışmada etopozidin antrasiklinle kullanımının kötü sağkalım hızı ile ilişkili olduğunu, ancak 2 rejim arasında komplet remisyon hızı bakımından anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir (88). Bu sonuçlar indüksiyon kemoterapisi verilmesi gereken hastalarda sitarabin ve antrasiklin kombinasyonunun kullanılması gerektiğini göstermiştir.

7 günlük sürekli sitarabin infüzyonu (100 veya 200 mg/m²/gün ara-C) + 3 gün süreyle daunorubisin (60-90 mg/m²/gün) infüzyonundan oluşan standart rejimler uygun yaşlı hastalarda daha çok tercih edilmektedir. Antrasiklin olarak daunorubisin yerine idarubisin veya mitoksantron da kullanılabilir. Randomize çalışmalarda yaşlı AML tanılı hastalarda sitarabin ve antrasiklinin farklı kombinasyonları ile yapılan tedavilerin değerlendirilmesinde genel olarak antrasiklin seçiminin (örneğin daunorubisin, mitoksantron veya idarubisin) genel sonucu etkilemediği gösterilmiştir. Daha önce tedaviedilmemiş 55 yaş üstü 362 AML tanılı hastadan oluşan (hastaların 139'u 70 yaş üstü) bir çalışmada standart doz sitarabin ile daunorubisin, idarubisin veya mitoksantronun kombine edildiği indüksiyon tedavisinde komplet remisyon oranı (CR), genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) için 3 rejim arasında etkililik açısından fark saptanmamıştır(89). Acute Leukemia French Assosiation (ALFA) idarubisin ve sitarabin ile kombinasyon tedavisinin daunorubisin ile kıyaslamada daha yüksek komplet remisyon hızı ile ilişkili olduğunu, ancak genel sağkalımda fayda sağlamadığını göstermiştir(90,91). Başka bir çalışmada 50 yaş ve üstü hastalarda idarubisin ile indüksiyon tedavisinin daunorubisinden daha yüksek tedavi cevabı ilişkili olduğu gösterilmiştir(92). Yüksek dozlarda antrasiklinlerin toksisitede belirgin bir artış olmaksızın daha yüksek komplet remisyon (CR) elde edilmesine yol açabileceği düşünülmektedir. Ancak çalışmalarda yaşlı hastalarda yoğunlaştırılmış antrasiklin dozları ve sitarabin ile yapılan indüksiyon tedavisi daha iyi sonuçlar vermemiştir(93,94).

Randomize bir çalışmada 56 yaş üstü 1314 hastaya uygulanan DAT (daunorubisin, sitarabin, tioguanin), ADE (sitarabin, daunorubisin, etopozid) ve MAC (mitoksantron, sitarabin) gibi 3 farklı indüksiyon rejimi kıyaslanmıştır. Remisyon oranı DAT rejiminde daha yüksek olmuş, ancak 5 yıllık genel sağkalıma etkisi açısından 3 rejim arasında farklılık saptanmamış, G-CSF eklenmesi ile remisyon veya sağkalım hızında daha iyi sonuçlar elde edilememiştir (95).

Kötü risk faktörleri olan ve antrasiklin bazlı indüksiyon tedavileri için uygun olmayan AML tanılı hastalarda ikinci nesil pürin nükleozid analogu klofarabinin etkili olabildiği gösterilmiştir(96). Yeni tanı sekonder AML ve yüksek riskli MDS tanılı 406 hastanın değerlendirildiği bir faz 3 çalışmada düşük doz sitarabin ile karşılaştırıldığında klofarabin daha yüksek remisyon oranı (%22 vs %12) ve genel cevap oranı (%38 vs % 19) ile ilişkili olmuş, ancak iki yılda sağkalım oranlarında iyileşme olmamıştır(97).

Ciddi komorbidite veya riskli hastalığı olan AML tanılı daha yaşlı hastalar için konvansiyonel remisyon indüksiyon kemoterapisinden ziyade tek başına destekleyici bakım

veya daha az intensif kemoterapi önerilmektedir. Destekleyici bakım kırmızı kan hücresi ve trombosit transfüzyonu ve hidrokşiüre gibi ajanlarla lökositöz kontrolünü içerebilir. Az yoğun tedavi olarak azasitidin, desitabin veya düşük doz sitarabin kullanılabilir. Klinik araştırmalar, tek ajan olarak kullanılan azasitidin ve desitabin'in, yeni tanı AML veya ileri MDS'li yaşlı hastaların bir bölümünde remisyon indüksiyonu sağladığını ve potansiyel olarak sağkalımı uzatma kabiliyetini göstermiştir(83).

Yüksek doz sitarabin (HiDAC) AML'li genç yetişkinler için standart konsolidasyon kemoterapisi olup, yaşlı erişkinlerde kabul edilemez derecede ciddi toksisite ve erken ölümlle ilişkilidir. Bunun yerine, yaşlı erişkinlerde iki kür daunorubisin (30-45 mg/m² 2 gün) ve sitarabin (ara-C, 5 gün 100-200 mg/m²/gün) ile konsolidasyon tedavisi tercih edilir. Diğer bir alternatif ise sitarabin orta dozunun kullanılmasıdır (örneğin, 5 gün 1 g/m²/gün)(98). Yüksek doz sitarabin ve AKHN bu hasta popülasyonunda kabul edilemez toksisiteye neden olabilir. Alternatif olarak ilk remisyonda yaşlı hastalar ve özellikle de risk faktörlerinin var olduğu AML'si olanlar, klinik bir araştırma bağlamında azaltılmış yoğunluklu program kullanarak non-miyeloablative AKHN için düşünölmelidir(99).

THD önerileri: ≥60 yaş AML'li hastalar için tedavi seçiminde sadece kronolojik yaşın kullanılmaması, hastanın performans durumu, klinik özellikleri, sitogenetik risk grubu ve birlikte olan diğer hastalıkların dikkate alınması gereklidir. Ciddi komorbidite durumunda sadece destek tedavisi, diğer olgular için aşağıdakiler önerilir(83):

60-75 yaş arası hastalar:

1. Standart doz (100-200 mg/m²/gün) sitarabin (7 gün) sürekli infüzyon + idarubisin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya daunorubisin 45-60 mg/m²/gün 3 gün (60-65 yaş grubunda daunorubisin 90 mg/m²/gün dozu tercih edilebilir) veya
2. Düşük yoğunluklu tedavi; s.c sitarabin, 5-azasitidin, desitabin veya
3. Orta yoğunluklu tedavi; klofarabin veya
4. Kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalar, varsa çalışma protokollerine alınır ya da destek tedavisi verilir.

75 yaş üstü hastalar:

1. Düşük yoğunluklu tedavi (s.c. sitarabin, 5-azasitidin, desitabin) veya
2. Destek tedavisi (Hidroksiüre ve transfüzyon desteği) veya
3. Standart tedavi "3+7" (Ciddi komorbiditesi olmayan olgularda uygulanabilir).

60 yaş üstü hastalarda remisyon sonrası tedavi:

1. Standard doz sitarabin 5-7 gün ± antrasiklin (idarubisin veya daunorubisin) 1-2 kür veya
2. İyi risk grubu hastalar: sitarabin 1-1,5gr/m²/gün 4-6 doz 1-2 kür veya
3. Azaltılmış dozda hazırlama rejimi ile AKHN veya
4. Düşük yoğunluklu tedavilere (4-6 haftada bir) devam edilir .

2.2.3. MİYELODİSPLASTİK SENDROM

MDS- inefektif hematopoez ile karakterize klonal hematolojik hastalıklardan biridir. İnefektif hematopoez sitopenilere ve potansiyel AML transformasyonuna neden olabilir. Destekleyici tedavi MDS'li tüm hastaların tedavisinde önemlidir ve daha düşük riskli MDS'li hastaların bir grubu için tek tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Çok düşük (≤ 1.5 puan) veya düşük ($> 1.5-3$ puan) IPSS-R skoru olan hastalar öncelikle destekleyici tedavi veya azasitidin, desitabin, immünosupressif gibi düşük yoğunluklu tedaviler ile tedavi edilebilir(100).

İyi bir performans statüsü olan yüksek ($> 4,5-6$ puan) veya çok yüksek (> 6 puan) IPSS-R skoru olan hastalar, öncelikle kombine kemoterapi veya allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) ile tedavi edilmekte ve hastalık seyri değiştirilmeye çalışılmaktadır. AHKN için uygun bir vericiye sahip olan yüksek veya çok yüksek IPSS-R risk skorlu hastalar için, yüksek yoğunluklu kemoterapi, ardından AHKN önerilmektedir(101). Eğer uygun verici yoksa, bu hastalar AML tedavisinde kullanıldığı gibi tek başına yoğun indüksiyon tedavisi ile veya AML dönüşümü sırasında azasitidin veya desitabin ile yoğun indüksiyon tedavisi ile tedavi edilebilir. Randomize faz 3 çalışmalarda yüksek riskli MDS hastalarında azasitidin ve desitabin gibi DNA metiltransferaz inhibitörlerinin, konvansiyonel rejimlerle veya en iyi destekleyici bakım ile kıyaslamada AML transformasyon riskini ve transfüzyon bağımlılığını azaltarak hayat kalitesini yükselttiği gösterilmiştir(102, 103, 104). AZA-001 çalışması subgroup analizi 75 yaş üstü yüksek ve orta riskli hastalarda azasitidin konvansiyonel bakımla kıyaslamada toksisite riskini artırmadan anlamlı OS iyileşmesine neden olduğunu göstermiştir(105). Yüksek riskli MDS hastalarında azasitidin 7 gün üst üste verilmelidir, ancak ulaşım problemleri nedeniyle yaşlı hastalarda bu rejimde değişiklikler yapılabilir. Faz 2 çalışmada 5+2+2 (5gün sonrası 2 gün ara verilip 2 gün devam edilmesi) programının 65 yaş üstü hastalarda cevap hızını veya cevap süresini olumsuz etkilemediği gösterilmiştir(106). Azasitidin düşük riskli 70 yaş ve üstü MDS hastalarında efektif ve uygulanabilir tedavi olduğu da gösterilmiştir(107). Orta düzeyde IPSS-R skoru(> 3 ila 4,5 puan) hastalarda bu yaklaşımlardan her biri mantıklıdır.

Ağırlıklı olarak düşük ve yüksek riskli MDS tanılı yaşlı hastalarla yapılan çalışmalarda desitabin kullanımının uzun süreli cevap, hematolojik iyileşme, AML tranformasyonu ve ölüm olasılığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(108).

Lenalidomidin transfüzyon bağımlı, düşük riskli ve 5q delesyonu olan MDS hastalarında kullanımının transfüzyon ihtiyacında azalmaya, sitolojik , sitogenetik anomalilerin geri dönüşüne neden olduğunu, aynı zamanda düşük riskli 5q delesyonu olmayan hastalarda da transfüzyon bağımsızlığında iyileşmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(109, 110).

2.2.4.DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) non-Hodgkin lenfomanın (NHL) en sık görülen histolojik alt türüdür ve NHL'li hastaların yaklaşık %30'unu oluşturur(111). DBBHL tanılı yaşlı erişkinlerin çoğunun gençlerle aynı doz ve programla tedavi edilmesi, yani düşük doz tedaviden ziyade tam doz tedavi alması önerilmektedir (112,113). Bunun nedeni DBBHL başlangıç tedavisinde uygulanan kemoterapi dozunun genel sağ kalımı etkilemesidir. Bununla birlikte antrasiklinlerin uygulanmasını sınırlayan komorbiditelerin varlığı yeterli dozda tedavi verilmesini engelleyebilir, sağkalımı bağımsız olarak olumsuz yönde etkileyebilir. DBBHL gibi potansiyel olarak tedavi edilebilir bir hastalıkta, tüm hastalara, hatta yaşlılara agresif tedavi verilmesi özellikle önemlidir. Yaşlılar ilaç farmakokinetiğinde cinsiyete göre de farklılık gösterebilir. Yaşlı erkekler ve her iki cinsten olan daha genç bireylerle karşılaştırıldığında, yaşlı kadınlarda rituksimab klirensi düşüktür, bu da rituksimab serum seviyelerinin yükselmesine ve maruz kalma süresinin uzamasına neden olur. Rituximab'ın ileriye dönük klinik çalışmasına katılan hastaların post-hoc analizi, ileri yaş kadınlarda rituksimab eklenmesinin sağladığı fayda oranının en yüksek olduğu bildirilmiştir(114). Tedavi secimi hastanın yaşına, yaşa uyarlanmış IPI'ye (International Prognostic Index) dayanarak yapılmalıdır.

THD önerileri: Yüksek tümör yükü olan olgularda ve özellikle performansı kötü ileri yaş hastalarda metilprednizolon ve vinkristin ile ön faz tedavisi yapılarak performans durumu tekrar değerlendirilmeli ve tümör lizis sendromundan kaçınmak için gerekli önlemler alınmalıdır(115). 70 yaş altı performansı iyi olan hastalarda tam doz tedavi önerilmektedir. Yetmiş yaş üstü ve/veya performansı kötü olan olgularda rituksimab-siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon (R-CHOP) doz modifikasyon şeması (Rituksimab dışında

%70 doz) (116), 80 yaş ve üstü olup tedavi alacak hastalarda R-mini CHOP önerilir(117). Kırılgan hastalara CEOP (siklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizon) metronomik tedavi, destek tedavisi verilebilir.

2.2.5. HODGKİN LENFOMA

Hodgkin Lenfoma (HL), genç yetişkinlerde bir pik yapma, yaşlı erişkinlerde (yaklaşık 65 yaş) diğer bir pik yapma eğilimi olan bimodal yaş dağılımına sahip hastalıktır. Yaşlı yetişkinlerin, tedavi seçeneklerini sınırlayabilen ve toksisite riskini artırabilecek komorbiditelere sahip olma olasılığı daha yüksektir, ancak mümkün olduğunca genç yetişkinler için kullanıldığı şekilde küratif tedavi önerilmelidir. Doksorubisin, bleomisin, vinblastin ve dakarbazin (ABVD) yaşlı HL'lı hastalara en sık kullanılan rejim olmasına rağmen, yaşlı hastaların özellikle ağır olabilecek bleomisinin toksisitesine karşı savunmasız oldukları yönünde veriler artmaktadır.

Evreleme ile birlikte yaş, sedimentasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (bulky) hastalık, tutulu alan sayısı gibi değişkenlere göre hastalar 3 risk grubuna ayrılır. NCIC göre 40 yaş üzeri, EORTC göre 50 yaş üzeri olmak olumsuzluk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Erken evre iyi risk grubu hastalarda 2 kür ABVD sonrası 20 GY ile tutulu alan RT uygulanması önerilmektedir(118). Erken evre kötü risk grubu hastalarda standart tedavi 4 kür ABVD ve 30 GY RT'dir(119). 60 yaş altı hastalarda 2 kür BEACOPP +2 kür ABVD takiben 30 Gy RT alternatif bir tedavidir(120).

İleri evre hastalarda standart tedavi kombinasyon kemoterapileridir. Yüksek doz BEACOPP (bleomisin, etoposid, adriamisin, siklofosamid,onkovin, prokarbazin, prednizon) ABVD kemoterapisine göre daha iyi yanıt oranları sunarken 60 yaş üstü hastalarda toksisite nedeniyle önerilmemektedir(121-123,140). Bu yüzden kombinasyon kemoterapisi alabilecek yaşlı hastalarda ABVD tercih edilen tedavi protokolüdür(124).

2.2.6. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ (ALL)

Yaş ALL hastalarında prognozu belirleyen en önemli bağımsız faktörlerden biridir. Hastalısız sağkalım ve kür oranları artan yaş ile birlikte azalmaktadır. Çocuk ALL hastalarında

günümüzde %80 düzeylerini aşan kür şansına karşın, erişkin olgularda uzun süreli sağkalım %30–40 arasında değişmektedir(83). İlerleyen yaş ile birlikte hastalığın biyolojisinin değiştiği, kötü sitogenetik özelliklerin (Ph+; t(4;11)/ALL1-AF4; t(1;19)/E2A-PBX ve 11q23+) sıklığı artarken, iyi prognoz ile ilişkili genetik değişikliklerin (TEL-AML1, hiperdiploidi) sıklığının azaldığı dikkati çekmektedir(83).

Yaşlılarda ALL T-hücreli ALL'ye daha az rastlanması, olumsuz kromozomal anomalilerin sık eşlik etmesi ile karakterizedir. Bu iki durum da kötü prognostik faktörlerdir(125,126). Yaşlı hastalarda yoğun çok ajanlı kemoterapi rejimleri indüksiyon tedavisine olumlu cevap oluşmasına rağmen kötü genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. 60 yaş ve üzeri 268 yeni tanı ALL'den oluşan çalışmada vinkristin, doksorubisin ve deksametazon ile (VAD) indüksiyon tedavisi alan hastaların %65'inde tam cevap elde edilmiş, genel 3 yıllık sağkalım oranı %10 altında izlenmiştir(127). İleri yaş ve kötü prognostik özellikler arasında anlamlı ilişki olduğu, çok değişkenli analizlerde ileri yaşın kemoterapiye cevap için bağımsız bir kötü prognostik kriter olduğu gösterilmiştir. Tüm yaşlı hastalarda VAD rejimi ile belirgin tam cevap oranı vardır ve tam cevap olan hastalarda kalıcı remisyon elde edilebilir.

O'Brien ve ark. hiperCVAD rejimi ile doz-intensiv indüksiyon kemoterapisinin 60 yaş ve üstü hastalarda daha iyi 5 yıllık sağkalım oranı olduğunu (diğer rejimlerde %9 iken hyperCVAD ile %20), azalmış hastalık direnci insidansı ile tam cevap oranının %84 olduğunu göstermiştir. Ancak bu tedavi protokolü yaşlı hastalarda indüksiyon sırasında daha yüksek tedavi ilişkili mortalite ve miyelosupresyona bağlı enfeksiyon sonucunda daha yüksek ölüm insidansı ile ilişkili olmuştur(128).

Yaş ile birlikte en kötü prognostik özelliklerden biri olan Ph kromozomu sıklığı artmaktadır. Çocuk ALL grubunda % 3, erişkin ALL grubunda ise %25 olguda Ph kromozomu pozitif saptanmaktadır(83). Philadelphia-kromozom(Ph) ALL'li yaşlı hastalarda en sık rastlanan sitogenetik anomalidir. İndüksiyon tedavisinde kemoterapi ile birlikte imatinib verilen ve sonrasında AKHN uygulanan Ph+ ALL olgularda sağkalım tarihsel kontrol grubuna göre daha uzundur. İmatinib AKHN uygulanmayan olgularda da genel sağkalımı arttırmaktadır. AKHN uygulanmayan hastalar değerlendirildiğinde kemoterapiye imatinib eklenmesinin sağkalım oranını arttırdığı, ancak TR1'da AKHN uygulanan olgularda kemoterapiye imatinib eklenmesinin sağkalım üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır. Son zamanlarda elde edilen veriler eşliğinde Ph+ ALL olgularında indüksiyon tedavisine tirozin-kinaz inhibitörleri

(TKİ) eklenmesi ve TR1'da AKHN uygulanması standard bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir(83).

BCR-ABL TKİ (İmatinib ve Dasatinib) ve steroid ile kombinasyon tedavisinin Ph+ ALL'li yaşlı hastalarda indüksiyon tedavisi olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur(129,130). 60 yaş üstü 30 hastadan oluşan 1. faz 2 çalışmada imatinib ve steroidle indüksiyon tedavisi yapılmış, tam remisyon ve uzamış sağkalım elde edilmiştir. Toplam 55 hastadan(12'i 60 yaş üstü hastalar) oluşan 2. faz 2 çalışmada dasatinib ve steroid ile indüksiyon tedavisi ve intratekal kemoterapi yapılan bütün hastalarda tam remisyon elde edilmiştir. Özellikle yaşlı olgularda dasatinib ile edilen sonuçlar ileri için ümit vericidir(83). İndüksiyon kemoterapi sonrası imatinib ve steroid ile konsolidasyon tedavisinin Ph+ yaşlı ALL hastalarında olumlu sonuçları olmuştur(131). Ph+ ALL sıklığı ileri yaş grubunda artmasına karşın yaşlı hastalar eşlik eden hastalıklar ve düşük performans nedeniyle kemoterapiyi tolere etmekte zorlanmaktadır. İtalyan GIMEMA grubu Ph+ yaşlı ALL olgularında 800 mg/gün imatinib ve prednizondan oluşan indüksiyon sonrası imatinib idamesi ile %100 tam yanıt ve 20 ay medyan sağkalım sağlamıştır(129). Alman GMALL grubu tek başına 600 mg/gün uygulanan imatinib tedavisi ile imatinibe kemoterapi ve konsolidasyonun eklendiği tedavinin değerlendirildiği çalışmalarında gruplar arasında 2 yıllık sağkalım oranının(%42) farksız olduğunu saptamıştır(132). Bu veriler yaşlı olgularda yan etki profili düşük ve kolay tolere edilen TKİ steroid kombinasyonu uygulamasının akılcı olabileceğini düşündürmektedir(83).

Ph-negatif, CD20 pozitif öncü B-ALL ve olgun B-ALL olgularında kemoterapiye rituksimab eklenmesi yararlı olabilir. CD20+ ve Ph negatif hastalarda hiperCVAD rejimine rituksimab ilave edilmesi genç hastalarda daha iyi sonuçlara neden olmuştur. CD20+ 60 yaş üzeri hastalarda rituksimab bazlı kemoimmünoterapiden komplet remisyonda (CR) ölümlerin fazla olmasına bağlı olarak fayda sağlanmamıştır(83,133).

2.3.7. KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ

Çalışmalarda KLL tanılı asemptomatik ve erken evre hastalarda yapılan tedavilerin faydası gösterilememiştir(134). Hastaların genellikle ileri yaşta olması ve KLL'nin yavaş seyirli bir hastalık olması nedeniyle asemptomatik erken evre hastaların tedavi edilmesi önerilmemektedir. Rai evrelemesine göre orta risk (Evre I ve II) ve yüksek risk (Evre III ve IV) veya Binet evrelemesine göre B veya C evresinde olanlar genelde tedaviden fayda

görmelerine karşın çoğunlukla bazı hastalar uluslararası KLL çalışma grubu kılavuzunda söz edildiği şekilde progresif veya semptomatik olana kadar tedavi edilmeden izlenebilir. Tedavi seçimi hastanın yaşı, performans durumu, komorbidite ve FISH analiz verilerine göre yapılmalıdır.

THD Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu önerileri:

1. Yetmiş yaş altı del (17p) mutasyonu bulunmayan hastalar: Kreatinin klirensi normal, performansı iyi olan ve del (17p) mutasyonu olmayan hastalar fludarabin, siklofosfamid, rituksimab (FCR) kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Genç hasta grubunda FCR, R-bendamustine göre daha iyi yanıt oranları ile sonuçlanmaktadır, ancak 65 yaş üstü hasta grubunda yüksek toksisite nedeniyle R-bendamustin tercih edilebilir(135). Diğer tedavi seçenekleri arasında fludarabin ve rituksimab(FR), pentostatin, siklofosfamid ve rituksimab (PCR) bulunmaktadır.

2. Yetmiş yaş üstü del (17p) mutasyonu bulunmayan hastalar: 70 yaş üstü ek hastalığı bulunan ve del (17p) mutasyonu saptanmayan hastalara obinutuzumab + klorambusil, ofatumumab + klorambusil, rituksimab + klorambusil veya klorambusil monoterapisi önerilmektedir(136).

3. Del (17p)/p53 mutasyonu bulunan hastalar: 17p mutasyonu saptanan hastalarda ibrutinib tedavisi önerilmektedir(137). Bu hasta grubunda alternatif tedavi seçeneklerinden biri de yüksek doz metil-prednizolon ve rituksimabdır(138). Bu hastalar arasında genç ve ek hastalığı olmayanlar ilk basamak veya nükste allojenik kemik iliği nakline aday olabilirler(139). Del (17p)/p53 mutasyonu olanlarda alemtuzumabın etkili bir ajan olduğu bilinmesine rağmen yüksek yan etki profili, ulaşılmasındaki güçlükler ve yeni alternatif ajanların varlığı nedeniyle daha az kullanılmaktadır(118).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma grubunu Nisan 2015 – Şubat 2017 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Hematoloji Bilim Dalı'nda hematolojik malignite tanısı alan ve kemoterapi alması planlanan 65 yaş ve üstü toplam 25 hasta oluşturmuştur (11 hasta Lenfoma, 5 hasta Miyelodisplastik sendrom, 4 hasta Multipl Miyelom, 2 hasta Akut Miyeloid Lösemi, 1 hasta Akut Lenfoblastik Lösemi, 1 hasta Tüylü Hücreli Lösemi, 1 hasta Castelman hastalığı).

Olguların yaşı, cinsiyeti, laboratuvar değerleri (Hgb, albümin, kreatinin, kreatinin klirensi (CKD-EPI), AST, ALT, ALP, GGT, Total ve Direkt Bilirubin, LDL, HDL, Trigliserid, T. kolesterol), dahili fizik muayene bulguları (hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, ödem, solukluk, sistolik ve diyastolik tansiyon), kemoterapi öncesi yapılmış olan Ekokardiyografi sonuçlarından Ejeksiyon Fraksiyonu, planlanan kemoterapi (küratif, palyasyon) kaydedildi.

Hastaların performans durumu ECOG performans skoru ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalara tedavi öncesi geriatrik sendromlar, yaş, CCI ve GYA içeren Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme yapıldı. Geriatrik sendromlara demans, deliryum, depresyon, malnütrisyon, kırılgnlık, düşme dahil edildi. Katz ve Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri anketi, Mini Nütrisyonel Değerlendirme-Kısa formu (MNA-SF), FRAİL Kırılgnlık anketi, Geriatrik Depresyon Ölçeği-Kısa Formu (GDS-SF) uygulandı. Deliryum Konfüzyon Değerlendirme Metodu (CAM) ile değerlendirildi. Üriner inkontinans, son 1 yılda düşme öyküsü sorgulandı. DEXA sonuçlarına ulaşılan hastaların osteoporozu olup olmadığı kaydedildi, 5 hastanın DEXA sonuçlarına ulaşamadı.

MMSE <24 puan demans şüphesi, MNA-SF ≤ 7 puan malnütrisyon, GDS-SF ≥ 9 puan depresyon, FRAİL kırılgnlık anketi ile 3-5 puan kırılgnlık olarak değerlendirildi. GYA puanı ≥ 13 olması bağımsızlık, EGYA puanı ≥ 17 olması enstrümantal bağımsızlık olarak değerlendirildi. Komorbiditeler Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) ile değerlendirildi. Hastaların birincil tanısı, yani hematolojik maligniteler CCI hesaplanırken dikkate alınmadı.

Hastalar KGD sonuçlarına göre “zinde”, “orta dereceli zinde” ve “kırılgn” olarak sınıflandırıldı.

1.Zinde hasta: <85 yaş, GYA normal (bağımsız), CCI'ye göre komorbiditesi olmayan (CCI=0), geriatrik sendromu olmayan hasta

2.Orta dereceli zinde: <85 yaş, GYA normal (bağımsız), CCI = 1 olan, geriatik sendromu olmayan hasta

3.Kırılgan: Bu kriterlerden her hangi birinin varlığı: >85 yaş, GYA kısmen veya tamamen bağımlı, CCI ≥ 2 , geriatik sendromu olan hasta.

İstatiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences version 22. (SPSS-22, for Windows Vista) paket programi ile %95 güven aralığında yapıldı. Analizlerde Chi-Square, Independent Samples, Mann Whitney U istatiksel analizi kullanıldı. P<0.05 değeri istatiksel anlamlı kabul edil



4. BULGULAR

Hastaların 8'i(%38) kadın, 17'si(%62) erkek olup, ortalama yaş 72 (65-86) bulunmuştur.

Hastalar tanılarına göre gruplandırıldığında 11'i(%44) Lenfoma, 5'i (%20) MDS, 4'ü (%16) MM, 2'i (%8) AML, 1'i (%4) ALL, 1'i (%4) Tüylü Hücreli Lösemi, 1'i (%4) Castelman tanılı olmuştur. 18 hastanın (%72) lenfoproliferatif, 7 hastanın (%28) miyeloproliferatif hastalıklar grubuna dahil olduğu görülmüştür.

Hastalar ECOG performans skoruna göre 0-1 ve ≥ 2 olarak gruplandırıldığında 12 hastanın (%48) ECOG performans skoru 0-1, 13 hastanın (%52) ECOG performans skoru ≥ 2 olmuştur.

GYA skorlamasına göre gruplandırıldığında hastaların 18'i (%72) tam bağımsız, 7'si (%28) bağımlı veya yarı bağımlı olmuştur. Enstrümantal bağımlılık açısından değerlendirilen hastaların 15'i (%60) tam bağımsız, 10'u (%40) bağımlı/yarı bağımlı olmuştur. Ortalama GYA puanı 15,2 (6-18), EGYA puanı 17,52 (8-24) olarak tespit edildi.

16 hastada (%64) geriatrik sendrom mevcut iken, 9 hastada (%36) geriatrik sendrom saptanmamıştır. Geriatrik sendromların dağılımı değerlendirildiğinde hastaların 3'ünde (%12) depresyon, 5'inde (%20) demans şüphesi, 6'sında (%24) son 1 yıl içerisinde düşme öyküsü, 10'unda (%40) malnütrisyon, 11'inde (%44) FRAİL kırılmalık anketine göre kırılmalık saptanmıştır. Dört hastada (%16) üriner inkontinans mevcuttu, hiçbir hastada deliryum izlenmedi. 11 hastada (%44) osteoporoz mevcuttu, 5 hastada (%20) osteoporoz olup olmadığı bilinmiyordu (Bkz.Tablo 12). Ortalama MMSE puanı 25,68 (15-30), MNA-SF puanı 8.92 (3-14), FRAİL kırılmalık puanı 2.28 (0-4) olarak bulunmuştur.

Hastalar albümin değişkenine göre 3.5 g/dl'den büyük ve küçük olarak gruplandırıldı. 11 hastanın (%44) albümin değeri <3.5 g/dl, 14 hastanın (%56) albümin değeri ≥ 3.5 g/dl olarak dağılmaktadır.

Çalışmada değerlendirilen parametrelerin genel dağılımı Tablo 11 ve Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Genel Dağılım

		N	%
Cinsiyet	Kadın	8	32,0
	Erkek	17	68,0
	Toplam	25	100,0
Yaş	65-74	19	76,0
	75-84	5	20,0
	≥85	1	4,0
	Total	25	100,0
Tanı	AML	2	8,0
	ALL	1	4,0
	MDS	5	20,0
	MM	4	16,0
	Lenfoma	11	44,0
	Tüylü hücreli lösemi	1	4,0
	Castelman	1	4,0
	Toplam	25	100,0
ECOG	≥2	13	52,0
	0-1	12	48,0
	Total	25	100,0
EF	<50	2	8,0
	≥50	23	92,0
	Total	25	100,0
Geriatrik sendrom	Yok	9	36,0
	Var	16	64,0
	Total	25	100,0
GYA	Tam bağımsız	18	72,0
	Bağımlı/Yarı bağımlı	7	28,0
	Total	25	100,0
EGYA	Tam bağımsız	15	60,0
	Bağımlı /Yarı bağımlı	10	40,0
	Total	25	100,0
CCİ	≥2	9	36,0
	<2	16	64,0
	Total	25	100,0
KGD sonucu	Kırılgan	20	80,0
	Orta dereceli zinde	1	4,0
	Zinde	4	16,0
	Total	25	100,0
İzleme sonucu	Ex	10	40,0
	Hayatta	15	60,0
	Total	25	100,0
Albümin g/dl	< 3.5	11	44,0
	≥3.5	14	56,0
	Total	25	100,0

Tablo 12. Geriatrik Sendromlar

		N	%
Depresyon	Yok	22	88,0
	Var	3	12,0
	Toplam	25	100,0
Kırılganlık (FRAİL)	Yok	14	56,0
	Var	11	44,0
	Total	25	100,0
Demans	Normal	20	80,0
	Demans şüphesi	5	20,0
	Total	25	100,0
Düşme	Yok	19	76,0
	Var	6	24,0
	Total	25	100,0
Malnütrisyon	Yok	15	60,0
	Var	10	40,0
	Total	25	100,0
Deliryum	Yok	25	100,0
	Var	0	0
	Total	25	100
Osteoporoz	Yok	11	44,0
	Var	9	36,0
	Bilinmiyor	5	20,0
	Total	25	100,0
İnkontinans	Yok	21	84,0
	Var	4	16,0
	Total	25	100,0

Laboratuvar bulguları da değerlendirilen hastaların ortalama Hgb değeri 10.1g/dl (6,1-14,2), albumin 3,5g/dl (1,64-4,65), kreatinin 0,8mg/dl (0,3-1,5), ALT 16,7U/L (4-43), AST 21,8U/L (10-62), ALP 99U/L (46-235), GGT 60U/L (10-488), LDL 102mg/dl (24-189), Trigliserid 143,7mg/dl (48-350), HDL 33,5mg/dl (3-66), Total kolesterol 166mg/dl (37-261) bulunmuştur. Çalışmada değerlendirilen parametrelerin ortalamaları, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Bulguları

	N	Min.	Max.	Ort.	Ss
Yaş	25	65	86	72,36	5,219
ECOG	25	0	4	1,88	1,166
EF	25	36	75	59,72	8,653
GYA	25	6	18	15,24	4,255
EGYA	25	8	24	17,52	6,430
MMSE	25	15	30	25,68	3,660
FRAİL	25	0	4	2,28	1,339
MNA- SF	25	3	14	8,92	3,730
CCİ	25	0	3	1,12	1,130
İzleme süresi (gün)	25	4	727	204,12	171,208
Hgb(g/dl)	25	6,1	14,2	10,164	2,1620
Albumin(g/dl)	25	1,64	4,65	3,5000	,74531
Kreatinin(mg/dl)	25	,30	1,50	,8804	,31468
GFR(ml/min/1.73m ³)	25	32,30	112,00	80,2848	21,28438
AST(U/L)	25	10,0	62,0	21,800	12,1140
ALT(U/L)	25	4,0	43,0	16,772	10,6041
ALP(U/L)	25	46,0	235,0	99,960	46,2876
GGT(U/L)	25	10,0	488,0	60,360	100,1752
T.bilirubin(mg/dl)	25	,2	2,4	,572	,4336
D.bilirubin(mg/dl)	25	,1	1,0	,275	,2098
LDL(mg/dl)	25	24,0	189,0	102,520	45,1619
T.kolestr(mg/dl)	25	37,0	261,0	166,200	53,4166
TG(mg/dl)	25	48,0	350,0	143,720	81,4946
HDL(mg/dl)	25	3,0	66,0	33,520	15,1771
TA.sistolik(mmHg)	25	90	160	121,00	18,484
TA.diyastolik(mmHg)	25	50	100	69,00	11,365

Muayene bulgularına göre gruplandırıldığında 4 hastada (%16) lenfadenopati, 5 hastada (%20) hepatomegali, 5 hastada (%20) splenomegali, 4 hastada (%16) pretibial ödem, 11 hastada (%44) solukluk izlendi. (Bkz. Tablo 14)

Tablo 14. Muayene Bulguları Dağılımı

		N	%
Lenfadenopati	Yok	21	84,0
	Var	4	16,0
	Total	25	100,0
Hepatomegali	Yok	20	80,0
	Var	5	20,0
	Total	25	100,0
Splenomegali	Yok	20	80,0
	Var	5	20,0
	Total	25	100,0
Ödem	Yok	21	84,0
	Var	4	16,0
	Total	25	100,0
Solukluk	Yok	14	56,0
	Var	11	44,0
	Total	25	100,0

Hastalar CCI göre CCI 0-1 ve $CCI \geq 2$ olarak gruplandırıldı, 16 hastanın (%64) CCI 0-1, 9 hastanın (%36) $CCI \geq 2$ olarak tespit edildi. CCI ortalama değeri 1.12 (0-3) olmuştur. 15 hastada (%60) komorbidite mevcut iken, 10 hastada (%40) komorbidite yoktu. Komorbiditelerin dağılımı değerlendirildiğinde 2 hastada (%8) Mİ öyküsü, 1 hastada (%4) Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, 1 hastada (%4) bağ dokusu hastalığı (Behçet hastalığı), 3 hastada (%12) kronik akciğer hastalığı, 3 hastada (%12) peptik ülser hastalığı, 6 hastada (%24) organ hasarı olmadan DM, 2 hastada (%8) orta-ağır karaciğer hastalığı, 1 hastada (%4) metastatik olmayan kanser öyküsü (Mesane CA) mevcuttu. Hiçbir hastada organ hasarı ile birlikte olan DM, orta- ağır böbrek yetmezliği, hafif karaciğer hastalığı, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, AIDS, hemipleji, metastatik solid tümör yoktu (Bkz. Tablo 15).

Tablo 15. Komorbiditelerin Dağılımı

		N	%
Komorbidite	Yok	10	40,0
	Var	15	60,0
	Total	25	100,0
Mİ	Yok	23	92,0
	Var	2	8,0
	Total	25	100,0
Kalp yetmezliği	Yok	24	96,0
	Var	1	4,0
	Total	25	100,0
Bağ doku hastalığı	Yok	24	96,0
	Var	1	4,0
	Total	25	100,0
Kronik akciğer hastalığı	Yok	22	88,0
	Var	3	12,0
	Total	25	100,0
Ülser hastalığı	Yok	22	88,0
	Var	3	12,0
	Total	25	100,0
DM	Yok	19	76,0
	Var	6	24,0
	Total	25	100,0
DM organ hasarı ile Orta ağır böbrek hastalığı Metastatik solid kanser Hafif karaciğer hastalığı	Yok	25	100,0
	Var	0	0
	Total	25	100,0
Metastaz olmadan kanser	Yok	24	96,0
	Var	1	4,0
	Total	25	100,0
Orta-ağır karaciğer hastalığı	Yok	23	92,0
	Var	2	8,0
	Total	25	100,0
Periferik vasküler hastalık Serebro vasküler hastalık AİDS Hemipleji	Yok	25	100,0
	Var	0	0
	Total	25	100,0

Yaş, CCI, GYA ve geriatrik sendromu içeren KGD sonuçlarına göre hastalar 3 grupta sınıflandırıldığında 20 hasta (%80) kırılğan, 1 hasta (%4) orta dereceli zinde, 4 hasta (%16) zinde olarak değerlendirildi. Bu sonuçlara göre klinik karar ile küratif kemoterapi planlanan hastaların KGD ile %80'i kırılğan olmuştur. FRAİL kırılğanlık anketine göre ise 11 hasta (%44) kırılğan, 14 hasta (%56) normal veya pre- frail olmuştur.

Hastaların ortalama izlem süresi 204 gün olmuştur. Bütün hastalara kemoterapi planlanmış olup 2 hastaya kemoterapi verilmedi. Kemoterapi verilemeyen 2 hasta da kadın hastalar olup, AML tanısı alan 1.hastanın akciğer aktif fungal enfeksiyonu nedeniyle kemoterapisi ertelenmiş, kemoterapi kararından 4 gün sonra hasta kaybedilmiştir. Lenfoma tanısı alan 2. hasta kemoterapi kararından 5 gün sonra solunum yetmezliği nedeniyle takip edildiği yoğun bakım ünitesinde kaybedilmiştir.

Yapılan tekdeğişkenli analizlerde (Chi-squared test, İndependent t-test, Mann Whitney U testi) GYA skoru (p=0.037), FRAİL kırılğanlık anketine göre kırılğanlık puanı (p=0.029), FRAİL kırılğanlık anketine göre hastaların kırılğan olması (p= 0.049) mortalite ile ilişkili bulundu. Tanı; cinsiyet; yaş; GYA bağımlı/yarı bağımlı, bağımsız olmak; EGYA bağımlı/yarı bağımlı, bağımsız olmak; Geriatrik sendromlar; bizim çalışmada dahil ettiğimiz kırılğanlık kriterleri; GYA, EGYA, MNA-SF, MMSE puanı, ECOG, EF, CCI, albümin düşüklüğü mortalite ilişkili bulunmadı.(Bkz. Tablo 16)

Tablo 16. Bulguların Mortalite ile İlişkisi

	Ex	Hayatta	P
YAŞ			0.333
Cinsiyet			0.667
Kadın	4	4	
Erkek	6	11	
Kırılgnlık- FRAİL			0.049
Yok	3	11	
Var	7	4	
EGYA			0.122
Bağımsız	4	11	
Bağımlı/yarı bağımlı	6	4	
GYA			0.075
Bağımsız	5	13	
Bağımlı/yarı bağımlı	5	2	
DEMANS			0.358
Yok	7	13	
Var	3	2	
DEPRESYON			0.543
Yok	8	14	
Var	2	1	
DÜŞME			0.653
Yok	7	12	
Var	3	3	
Malnütrisyon			0.442
Yok	5	10	
Var	5	5	
Geriatrik sendrom			0.691
Yok	3	6	
Var	7	9	
KGD			0.125
Zinde	0	4	
Orta dereceli zinde	0	1	
Kırılgn	10	10	

	Ex	Hayatta	P
ECOG			0.226
≥2	7	6	
0-1	3	9	
GYA skoru			0.037
EGYA skoru			0.217
Diastolik Tansiyon			0.073
Sistolik Tansiyon			0.561
MMSE puanı			0.305
ALBÜMİN			0.473
Kırılgnlık (FRAİL) puanı			0.029
MNA-SF			0.590
CCİ			1,000

Sınıflandırdığımız kriterlere göre kırılgn olan hastaların %50'si (20 hastadan 10'u) kaybedilmiştir. Genel olarak kaybedilen hastaların hepsi (10 hasta - bütün hastaların %40'ı) kırılgn gruba dahil olan hastalardı, zinde veya orta dereceli zinde olan hastalardan kaybedilen olmamıştır. FRAİL kırılgnlık anketine göre kırılgn olan hastaların %64'ü (11 hastadan 7'si) kaybedilmiştir. Kırılgn gruba dahil olan ve kemoterapi öncesi kaybedilen 2 hasta dışında toplamda 18 kırılgn hastaya ve 5 zinde, orta dereceli zinde olan hastaya kemoterapi verilmiş olup kemoterapi verilen kırılgn hastaların %44'ü (18 hastanın 8'i) kaybedilmiştir. Zinde, orta dereceli zinde olup kemoterapi verilen hastaların hepsi hayattadır (5 hasta).

5. TARTIŞMA

Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) onkolojik hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır, yeni tanı kanserlerin yaklaşık yarısı bu yaş grubundaki hastalardır(141). Populasyonda yaşlanmanın ve yaşam beklentisinin artmasından dolayı gelecek dekatlarda yaşlı kanserli hastaların daha da artması beklenmektedir. Yaşlı hastalar genellikle kanser tedavisi planlanırken dikkate alınması gereken farklı özelliklere sahiptirler (142). Gençlerle karşılaştırıldığında yaşlı hastalar daha fazla komorbiditelere, daha düşük fizyolojik rezervlere sahiptirler. İleri yaşta olmak tedavi toksisiteleri ile daha fazla ilişkilidir. Kemoterapi kararının kronolojik yaşa dayanarak verilmesi doğru bir yaklaşım değildir. Bazı ileri yaş hastalar genç hastalar gibi küratif tedaviden fayda görebilir, daha etkili tedaviden fayda görebilecek bu hastaların belirlenmesi önemlidir. KGD maligniteli yaşlı hastalarda gözden kaçabilecek ve mortaliteyi, sağkalım süresini, tedavi ilişkili toksisiteleri, hastanın kemoterapiyi tolere edip edemeyeceğini etkileyen sağlık sorunlarını belirlemeye yardımcı olur. Onkolojik hastalarda geriatric değerlendirilme için farklı değerlendirilme araçları geliştirilmiştir.

Hematolojik maligniteler en fazla tedavi edilebilir malignitelerdendir. Yeni tanı hematolojik maligniteli hastaların %30'u 75 yaş üzerindedir. Bu hastaların komorbidite, fiziksel rezerv ve geriatric sendromlar açısından farklılığı daha optimal tedavi hedeflerinin belirlenmesini gerektirmektedir. Hematolojik maligniteli yaşlı hastalarda geriatric değerlendirilme için kısa değerlendirilme ölçeklerine ihtiyaç vardır. Hematolojik malignite tanılı hastalarda yapılan KGD hastalık seyrinin belirlenmesi, kemoterapinin seçimi ve hastanın hayat kalitesinin korunması üzerine olumlu etkileri olduğuna dair veriler mevcuttur. KGD kırılğan ile zinde yaşlıyı belirlemeye yardımcı olur. KGD sayesinde ayırt edilen kırılğan yaşlıda tedavi ve takipte fonksiyonelliği korumak için gerekli modifikasyonlar yapılabilir. Kırılğan yaşlıda amaç küratif tedavi değil hastanın fonksiyonelliğini korumak, palyatif tedavi yapmak ve potansiyel ilaç toksisitelerinden korunmaktır. Yine KGD sayesinde sadece yaşı nedeniyle küratif tedavi vermekten kaçınılacak zinde yaşlının da tolere edebileceği küratif tedaviden mahrum kalmaması amaçlanmaktadır .

Hamaker ve ark.(7) sistematik bir analizde geriatric değerlendirilmenin iyi performans durumu olan hematolojik maligniteli hastalarda da sağlık sorunlarını saptadığını göstermiştir.

Tanya M. Wildes ve ark.(143) ≥ 65 yaş kolorektal, akciğer, meme kanseri ve lenfoma tanılı hastalardan oluşan bir çalışmada kemoterapi öncesi yapılan KGD sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada akciğer CA, düşme öyküsü, yaş, tedavinin tipi (küratif, palyatif) mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma geriatrik parametrelerde (özellikle düşme öyküsü) sorunlar olmasının artmış kemoterapi toksisitesi, planlanan tedavinin tamamlanmaması ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da KGD parametrelerinde (GYA, kırılgnlık-FRAİL) saptanan sorunların mortalite ile ilişkili olduğu gösterildi. Geriatrik parametrelerden kırılgnlık mortalite ilişkili bulundu, düşme mortalite ilişkili bulunmadı.

S.Bonanad ve ark. 363 yeni tanı hematolojik maligniteli , tedavi naiv, ≥ 65 yaş hastalardan oluşan çalışmada 8 ölçütü kapsayan, 30 maddeli GAH (Geriatric Assesment in Hematology) ölçeği oluşturmuştur(144). Çalışmada GAH ölçeğinin yaşlı ve farklı hematolojik maligniteli hastalarda sağlık durumunu değerlendirmek için psikometrik geçerli, güvenilir ve tutarlı araç olduğu gösterilmiştir. GAH ölçeğini oluşturan 8 ölçüt: polifarmasi; yürüme hızı; GYA; duygudurum (depresyon); subjektif sağlık durumu; nütrisyon; mental durum; komorbiditeler olmuştur. Çalışmanın sınırlaması seçilmiş hematolojik maligniteli hastalardan oluşması (MDS, AML, MM, KLL), lenfoma gibi maligniteleri içermemiş olmasıydı. Bizim çalışmada değerlendirilme ölçeğine geriatrik sendromlardan yürüme hızı, polifarmasi dahil değildi, ancak demans, kırılgnlık, depresyon, nütrisyon durumuna ek olarak deliryum ve düşmeyi de değerlendirdik. Bizim çalışmamızda kırılgnlık FRAİL kırılgnlık anketi ile, komorbidite değerlendirilmesi Yaşlı Erişkinlerde 4 Yıllık Mortalite Prognostik İndeksi yerine CCI ile değerlendirildi. Ayrıca çalışmamıza lenfoma tanılı hastalar da dahil edildi.

Deschler ve ark. AML/MDS tanılı ≥ 60 yaş (60-87) 195 hastayı kapsayan bir çalışmada 8 maddeden oluşan (GYA, depresyon, mental fonksiyon, mobilite, komorbidite, Karnofsky Index(Kİ) ve hayat kalitesi) geriatrik/hayat kalitesi değerlendirilmesinin prognostik anlamını değerlendirmiştir(145). GYA bağımlılık ve hayat kalitesi /yorgunluk bütün hasta gruplarında hastalık ilişkili risk faktörleri (sitogenetik, blast $\geq \%20$) ötesinde genel sağkalım için çok yüksek prediktif olmuştur. ≥ 60 yaş yeni tanı MDS/AML hastalarında GYA'da anormallik, Kİ < 80 olması, hayat kalitesi/yorgunluk ≥ 50 olmasının kötü sonuçlar için prediktif olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmada da GYA skorunun mortalite ile ilişkili olduğu gösterildi.

Francesco Marchesi ve ark. (146) ≥ 75 yaşlı yeni tanı B hücreli Non Hodgkin lenfomalı (B-NHL) klinik karara göre konservatif veya küratif tedavi planlanan 73 hastadan oluşan çalışmada tedaviden önce bütün hastaları 4 parametreden oluşan KGD ile değerlendirmişler

(Yaş; GYA; CİRS-G komorbidite skoru; Geriatrik sendromların olup-olmaması) ve hastaları 3 gruba bölmüşlerdir: “fit”, “intermediate”, “frail”. “Fit” ve “intermediate” olup küratif tedavi alan hastaların genel sağkalımı “fit” ve “intermediate” olup klinik karara göre konservatif tedavi alan hastalardan anlamlı olarak daha iyi olmuştur. Ancak “frail” olup küratif veya konservatif tedavi alan hastalarda 2 yıllık genel sağkalım hızı farklı bulunmamıştır. Tek değişkenli analizlerde “frail” olmanın (diğerleri- konservatif tedavi, yaş, yüksek Ann-Arbor evresi, yüksek İPİ skor, düşük performans skoru, düşük albümin değeri) genel sağkalımı negatif olarak etkilediği gösterilmiştir. Çalışmanın sonuçları B-NHL tanılı yaşlı hastalarda da antrasiklin bazlı küratif tedavi ile tedavinin konservatif yaklaşımlardan daha efektif olduğunu, tedavi kararının sübjektif parametreler ile değil objektif parametrelere göre verilmesi gerektiğini, KGD'nin sağkalımı öngören ve tedavi yoğunluğu seçimine rehberlik edebilen bir ölçek olduğunu gösterdi. Bizim çalışmada da KGD 4 parametresi bu çalışmada kullanılan parametrelerden oluşmaktaydı, ancak komorbiditeler CİRS-G ile değil CCİ ile değerlendirilmiştir.

M Yoshida ve ark. (147) yaptıkları ≥ 60 yaş, 135 DBBHL tanılı hastadan oluşan retrospektif çalışmada tıbbi kayıtlara dayanarak hastalara yaş, GYA, geriatrik sendromlar ve CİRS-G içeren KGD yapılmıştır. Hastalar “fit” hasta 82 hasta (%61) ve “unfit” olarak iki gruba bölünmüş olup, 115 hastaya (%85) küratif tedavi verilmiştir. Tekdeğişkenli analizde yaş, kötü PS, düşük albümin, GYA anormalliği, KGD'ye göre “unfit” olmak, palyasyon ve RTX kullanılmaması, çok değişkenli analizde “unfit” olma, serum albümin düzeyi ve palyatif tedavi seçimi OS ve PFS'yi negatif etkileyen parametreler olmuştur. Çalışmada KGD'nin DBBHL tanılı yaşlı hastalarda sonuçları öngörmek için önemli bir ölçek olduğu, KGD değerlendirme sonuçlarından bağımsız olarak küratif tedavi alan hastaların genel sağkalımının palyatif tedavi alanlardan daha iyi olduğu ve diğer çalışmalardan farklı olarak “fit olmayan” hastalara da küratif tedavi verilebileceğini gösterdi. Bizim çalışmamızda da KGD skoru ile hastaların % 80'i kırılğan bulunmuş ve bu gruptaki hastaların % 50'si kaybedilmiştir.

Winkelmann N. ve ark. (148) ortalama yaşı 63(18-88) olan 143 yeni tanı lenfomalı hastadan oluşan çalışmada kemoterapi öncesi GYA, EGYA içeren KGD ve komorbiditeleri değerlendirmiştir. Hastaların özellikleri ve KGD sonuçları ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. EGYA bağımlılık daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. KGD sonuçlarının - özellikle EGYA bağımlılığın, komorbiditelerin lenfoma tanılı hastalarda sağkalım için prognostik değişkenler olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda EGYA

hastaları 3 gruba bölerken değerlendirme kriterlerine dahil edilmedi, ancak EGYA da bakıldı. EGYA bağımlılık mortalite ile ilişkili bulunmadı.

Tucci ve ark.nın (149) ≥ 65 yaş, 84 DBBH tanılı hastadan oluşan çalışmasında tedavi öncesi hastalara KGD yapılmış ve hastalar 2 gruba bölünmüştür (“Fit”: <80 yaş, GYA skoru 6 üzeri, <3 evre 3 CİRS-G komorbidite var, evre 4 komorbidite yok; diğerleri “unfit”). KGD sonuçları tedavi planlayan doktordan saklanmış, tedaviyi planlayan doktor tedavi kararını klinik olarak vermiştir. KGD ile “fit” olan 42 hasta (%50) klinik karara göre küratif tedavi almış, 42 “unfit” hastanın 20’si küratif, 22’si palyatif tedavi almıştır. KGD göre “unfit” olup küratif ve palyatif tedavi alan hastalarda uygulanan tedavi şekline bakılmaksızın sonuçlar benzer olmuştur (medyan sağkalım, 8 vs 7 ay; $p =$ anlamlı değil). Bu çalışma KGD’nin tam doz kemoterapi ile tedavi edilebilecek ve genç DBBHL tanılı hastalarla aynı sonuçların alınabileceği yaşlı hastaları belirlemede klinik kararlara kıyasla daha objektif ve efektif araç olduğunu göstermiştir.

Dubruille S ve ark. (150) G8’in tarama aracı olarak güvenilirliğini ve KGD öğelerinin 1 yıllık genel sağkalım açısından prediktif değerini belirlemek için ortalama yaşı 74 (65-89) olan ve kendi doktorları tarafından “fit” olarak kabul edilen (geriatrik sendromu ve/veya günlük fonksiyonlarda kısıtlamaya neden olan geri dönüşümsüz komorbiditeleri olmayan, kemoterapi alabilecek hastalar) 90 hematolojik maligniteli hastaya G8 ve KGD uygulamışlardır. Klinik “fit” olan hastaların içinden “vulnerable” olanlar belirlenmiştir. G8 ile %72 hasta (≥ 14.5 puan), KGD ile %80 hasta (≥ 2 bozulma) ‘vulnerable’ bulunmuştur. Ne G8 ne de KGD total skoru 1 yıllık genel sağkalımı öngörmemiştir. Ancak yaş (≥ 75), tanı, kognitif fonksiyon genel sağkalımı öngörmüştür. Çalışmada kullanılan KGD 8 madde içermiştir- GYA, EGYA; düşme riski(TUG testi ve geçen 1 yılda düşme öyküsü); yorgunluk durumu (Mob-t); nütirsyon durumu (MNA); kognitif durum (MMSE ve MoCA); emosyonel durum (HADS ve GDS-4); polifarmasi; CCI (cutt-of değeri ≥ 2 olmuştur). KGD uzun zaman harcanması gereken bir değerlendirmedir. Souberyan ve ark. G8 tarama testini KGD den fayda görebilecek “vulnerable” hastaları belirlemek için geliştirmiştir. Bu çalışma tam KGD yapılması için hastaların seçilmesi amacıyla G8 tarama aracı kullanmanın yardımcı olmadığını gösterdi.

Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (İMWG) tarafından 3 prospektif uluslararası çalışmadan 869 bireysel olarak yeni tanı konmuş yaşlı hasta verileri toplanarak yapılan analizde yaş, komorbiditeler, kognitif ve fiziksel durum değerlendirilerek skora sistemi oluşturulmuştur(151). Skora sistemine göre hastalar 3 gruba bölünmüş: “fit” (skor=0; 39%); “intermediate-fit” (skor=1; 31%) ve “frail” (skor ≥ 2 ; 30%). Komorbiditeleri, bilişsel ve fiziksel

durumu değerlendirmek için geriatrik bir değerlendirme yapılmış, 3 yıllık genel sağkalım fit hastalarda %84, intermediate-fit hastalarda %76 , frail hastalarda %57 olmuştur. Oluşturulan kırılabilirlik skorunun yaşlı miyelomlu hastalarda mortaliteyi ve toksisite riskini öngörmede önemli bir araç olduğu gösterilmiştir. Kırılabilirlik (İSS evresi kromozom anormallikleri ve tedavi tipine bakılmaksızın) ölüm riski, non-hematolojik olumsuz olaylar ve tedavinin tamamlanmadan kesilmesi riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.

Soubeyran P. ve ark.(152) ≥ 70 yaş hematolojik maligniteleri de içeren farklı maligniteli daha önce tedavi almamış 348 hastadan oluşan çalışmada kemoterapi sonrası erken ölümü (<6 ay) öngörecektir ve klinisyenin kararına yardımcı olacak faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastalara MMSE, TUG testi, GYA, EGYA, MNA, GDS15, CİRS-G içeren KGD uygulanmıştır. İleri evre hastalık, düşük MNA, erkek cinsiyet, uzamış TUG testi daha yüksek erken ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmada düşük MNA mortalite ile ilişkili olmamıştır.

ME Hamaker ve ark. nın(153) yaptığı sistematik bir incelemede (review) hematolojik maligniteli yaşlı hastalarda geriatrik değerlendirmenin rolünü belirlemek için yapılan 15 araştırmadan çıkarılan 18 yayın değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 73 (56-86 arasında) bulunmuş, iyi performans durumuna rağmen geriatrik sendromların prevalansı yüksek saptanmış, geriatrik sendromlar daha kısa genel sağkalımla ilişkili olmuştur. Komorbiditeler, fiziksel kapasite, nütrisyon durumu çokdeğişkenli analizlerde de anlamlılığını korumuşken performans durumu birçok çalışmada prediktif değerini kaybetmiştir. Bu inceleme geriatrik değerlendirmenin iyi performans durumu olan hastalarda dahil birçok sağlık sorununu saptayabileceğini göstermiştir. Geriatrik sorunların mortalite için prediktif değeri olduğu, toksisite ile de ilişkili olduğu, onun için de bireyselleştirilmiş tedavi algoritmaları ile bütünleşmesi gerektiği belirlenmiştir. 13 çalışma geriatrik durumların prevalansını, 10 çalışma geriatrik durumlar ile sağkalım arasındaki ilişkiyi göstermiştir. 2 çalışma geriatrik durumların toksisiteye ve tedavi cevabına etkisini, 1 çalışma geriatrik ölçütlerle planlanan kemoterapi kürünün tamamlanması arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. 2 çalışmada ise kemoterapi etkisi ile olan değişiklikleri göstermek için geriatrik değerlendirme kemoterapi sonrası tekrarlanmıştır. 11 çalışma sadece hematolojik maligniteli hastaları değerlendirmiştir. Geriatrik durumların prevalansı ile ilgili 13 çalışmada kötü performans durumu olan hastalar ($PS \geq 2$) %1 ile %56 arasında değişmiştir (ortalama %26). Bizim çalışmamızda ECOG $PS \geq 2$ olan hastalar %52 olmuştur. Çalışmalarda normal olamayan GYA ortalama %26, normal olamayan EGYA ortalama %44, kognisyon bozukluğu ortalama %19, depresyon ortalama %32 , fiziksel

kapasitede bozulma ortalama %39 hastada gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da uygun sonuçlar elde edilmiştir. GYA skorlamasına göre gruplandırıldığında hastaların 7'si (%28) bağımlı veya yarı bağımlı, EGYA skorlamasına göre hastaların 10'u (%40) bağımlı/yarı bağımlı olmuştur. Bu incelemede hastaların yarısında nütrisyon durumu muayenesi malnütrisyon riskini göstermiştir. Bizim çalışmamızda 8 hastada (%32) malnütrisyon riski, 10 hastada malnütrisyon (%40) saptanmıştır, ancak malnütrisyon riski geriatrik sendromlara dahil edilmemiştir. İncelemeye alınan sadece 3 çalışma performans skoru 0 veya 1 olan hastalarda geriatrik sendrom olduğunu göstermiş, bu 3 çalışmadan birinde PS=0 olan hastaların %28'inde EGYA anormal, %15'i kırılğan olmuştur. Bizim çalışmamızda ECOG 0-1 olan 12 hastanın 5'inde (%42) geriatrik sendromlardan herhangi biri (FRAİL kırılğanlık anketine göre 2 kırılğan hasta (%17), 2 demans şüphesi (%17), 2 düşme öyküsü (%17), 1 depresyonu (%8) olan hasta) vardı. GYA veya EGYA, ECOG 0-1 olan hastalarda normal, yani bağımsız idi. Hastalarımızın 13'ünde (%52) ECOG 2 ve üstü bulunmuştur, bu grup hastaların da %54'ü kaybedilmiştir. ECOG \geq 2 olan ve kemoterpi uygulanan hastalarımızın %38'i kaybedilmiştir.

10 çalışmada geriatrik değerlendirmenin mortalite için prediktif değeri gösterilmiştir. Daha önce de mortalite ile ilişkili bulunmuş olan faktörler olan yaş, komorbidite, performans durumu yeni çalışmaların çoğunda da mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Geriatrik parametreler değerlendirildiğinde objektif fiziksel kapasite, nütrisyon durumu tek ve çok değişkenli analizde mortalite ile en sık ilişkili olan parametreler olmuştur. Kognisyon, GYA, EGYA tekdeğişkenli analizlerde sağkalımla uygun olarak %83, %55, %50 ilişkili bulunmuş ancak çok değişkenli analizde bu ilişki kaybolmuştur.

Sonuç olarak KGD yapılması hematolojik maligniteli hastalarda da önemlidir. İyi performans durumu olan hastalarda da gözden kaçabilecek tedavi toksisitesi ile ilişkili geriatrik sendromları saptamamıza ve mortaliteyi azaltmamıza yardımcı olabilir. Rutin hematoloji pratiğinde yaşlı hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesine KGD dahil edilmesi bazı sonuçları öngörmemize neden olacaktır. Çalışmalarda komorbidite, yaş, geriatrik sendromları içeren değerlendirilme ölçekleri geliştirilmiştir. Bizim çalışmamızda oluşturduğumuz ölçekle hastaları zinde, orta dereceli zinde, kırılğan olarak değerlendirdiğimizde kırılğanlığın mortalite ile ilişkili olduğunu saptamadık, ancak KGD ölçütlerinden olan GYA skoru, FRAİL kırılğanlık anketine göre kırılğanlık puanı ve hastaların kırılğan olması mortalite ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda KGD sonucuna göre hastaların % 80 i kırılğan olup, bu grup hastalarda mortalite oranı % 50 olarak bulunmuştur. FRAİL kırılğanlık anketine göre değerlendirmede kırılğan bulunan hastaların ise %64'ü (11 hastadan 7'si) kaybedilmiştir. Hasta grubumuzda mortalitenin

kırılganlık, GYA skoru ve kırılganlık puanı ile anlamlı ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Hematolojik malignite tanılı 65 yaş ve üstü hastaların kemoterapisini planlarken geriatrik değerlendirilmenin yapılması gerekmektedir. Geriatrik muayenenin zaman alıcı bir değerlendirme olması, primer hematolojik hastalık nedeniyle halsizliği olan yaşlı hastaların hastanede bu muayene için uzun süre geçirmek istememelerine rağmen her hastanın mutlaka değerlendirilmesi için uğraşılması önemlidir. Çalışmamız 25 hastadan oluşmasına rağmen değerlendirme sonucunda hastaların önemli bir kısmında geriatrik sendromların olduğunu, bu grup hastaların içinde performans durumu iyi olanların dahi olabileceğini gözlemledik. Sadece performans değerlendirmesi yeterli değildir. Çalışmamız kemoterapi kararının klinik karara göre değil objektif değerlendirilmelere dayanarak verilmesinin önemli olduğunu göstermiştir. Bu sayede kemoterapi alacak hastalara bu tedavi şansını sunmak, kemoterapiyi kaldıramayacak hastaların ise yaşam kalitesini bozmayacak tedavi seçimleri ile tedavisini yapmak ve destekleyici tedavileri eklemek olasılığı olacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A . CA Cancer J Clin. 2013 Jan;63(1):11-30. Cancer statistics, 2013
2. Ries EM, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER. Cancer Statistics Review: 1975-2000. National Cancer Institute, Bethesda, MD
3. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. J Clin Oncol. 2009 Jun 10;27(17):2758-65
4. Chen H, Cantor A, Meyer J, Beth Corcoran M et al. Can older cancer patients tolerate chemotherapy?. A prospective pilot study. Cancer. 2003 Feb 15;97(4):1107-14
5. Christman K, Muss HB, Case LD, Stanley V. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience. JAMA. 1992 Jul 1;268(1):57-62
6. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Crit Rev Oncol Hematol 2005; 55:241
7. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. Ann Oncol 2015; 26:288
8. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. Ann Oncol 2005; 16:1795
9. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High- Age Patients (CRASH) score. Cancer 2012; 118:3377
10. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457
11. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, et al. MAX2--a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. Eur J Cancer 2004; 40:1193.

12. Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, et al. Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol* 2013; 4:271.
13. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R et al. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy-a systematic review. *Leuk Res* 2014; 38:275.
14. Corre R, Greillier L, Caer HL et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2016 May 1;34(13):1476-83
15. Rao AV, Hsieh F, Feussner JR, Cohen HJ. Geriatric evaluation and management units in the care of the frail elderly cancer patient. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:798.
16. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963 Sep 21;185:914-9
17. Maione P, Perrone F, Gallo C et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6865-72
18. Studenski S, Perera S, Patel K et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA*. 2011;305(1):50
19. White DK, Neogi T, Nevitt MC, Peloquin CE et al. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Apr;68(4):456-64
20. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Newman AB et al. Physical performance and subsequent disability and survival in older adults with malignancy: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Jan;58(1):76-82
21. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M . Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther*. 2000 Sep;80(9):896-903
22. Overcash JA, Rivera HR Jr. Physical performance evaluation of older cancer patients: a preliminary study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Dec;68(3):233-41

23. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control*. 2007 Jan;14(1):13-22
24. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2529
25. 2017 UpToDate. Adapted from: Charlson ME, Pompei P, Ales K Let al. *J Chron Dis* 1987; 40:373. Graphic 72047 Version 3.0
26. Nevitt MC, Cummings SR, Hudes ES .Risk factors for injurious falls: a prospective study. *J Gerontol*. 1991;46(5):M164
27. Tinetti ME, Williams CS . The effect of falls and fall injuries on functioning in community-dwelling older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53(2):M112.
28. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF .Risk factors for falls among elderly persons living in the community *N Engl J Med*. 1988;319(26):1701
29. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM et al. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol*. 1996;143(11):1129.
30. Campbell AJ, Borrie MJ, Spears GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 1989; 44:M112.
31. Nevitt MC, Cummings SR, Kidd S, Black D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. *JAMA* 1989; 261:2663.
32. Puts MT, Monette J, Girre V et al. The fall rate of older community-dwelling cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Mar;21(3):775-83.
33. Stone CA, Lawlor PG, Savva G Met al .Prospective study of falls and risk factors for falls in adults with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2128-33
34. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2012 Mar;20(3):583-9.
35. Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Jan;59(1):148-57
36. Cordell CB, Borson S, Boustani M et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimers Dement*. 2013 Mar;9(2):141-50

37. Naeim A, Reuben D. Geriatric syndromes and assessment in older cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. 2001 Dec;15(12):1567-77, 1580; discussion 1581, 1586, 1591
38. Petersen RC, Smith GE et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
39. Tombaugh TN, McIntyre NJ et al. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Sep;40(9):922-35
40. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189
41. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:695
42. Olson RA, Chhanabhai T, McKenzie M. Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases. *Support Care Cancer*. 2008 Nov;16(11):1273-8
43. Borson S, Scanlan J, Brush M, et al. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:1021
44. Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *Oncologist*. 2009 Oct;14(10):1039-49
45. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1157-65.
46. Diagnosis of delirium and confusional states. 2017 UpToDate. Graphic 69489 Version 1.0
47. Kua J. The prevalence of psychological and psychiatric sequelae of cancer in the elderly - how much do we know? *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34:250.
48. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care: a meta-analysis of GDS30 and GDS15. *J Affect Disord*. 2010;125(1-3):10.
49. D'Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C et al. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract*. 1994.11:260-266
50. Jacobsen PB. Assessment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):93-7
51. Jacobsen PB, Donovan KA, Weitzner MA. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003 Oct;8(4):229-40

52. Hamerman D .Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 1999 Jun 1;130(11):945-50
53. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:991.
54. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56
55. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5(3):224-37
56. Morley JE, Malmstrom TK et al. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging.* 2012 Jul;16(7):601-8.
57. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2010
58. TEMD. Metabolik kemik hastalıkları. Osteoporoz 2013. 68-69
59. Dewys WD, Begg C, Lavin PT et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69:491
60. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002 Nov;18(4):737-57
61. Thom D. Variation in estimates of urinary incontinence prevalence in the community: effects of differences in definition, population characteristics, and study type. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:473
62. Resnick NM. Geriatric incontinence. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 55-74
63. Halil M. Geriatrik Sendromlara Yaklaşım: Üriner İnkontinans, Düşmeler, Bası yaraları. ichastaliklaridergisi.org. 2007.
64. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood.* 2015 May 14;125(20):3076-84.
65. Bashir Q, Shah N, Parmar S et al. Feasibility of autologous hematopoietic stem cell transplant in patients aged ≥ 70 years with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2012 Jan;53(1):118-22
66. El Cheikh J, Kfoury E, Calmels B et al. Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2011;4(1):30-6

67. Sonneveld P, Goldschmidt H et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3279-87
68. Facon T, Mary JY, Pégourie B et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood.* 2006 Feb 15;107(4):1292-8
69. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):29-37
70. Lonial S, Boise LH, Kaufman J. How I treat high-risk myeloma. *Blood.* 2015 Sep 24;126(13):1536-43
71. Hulin C, Facon T, Rodon P et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 1;27(22):3664-70
72. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(19):3160-6.
73. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet.* 2006 Mar 11;367(9513):825-31
74. Palumbo A, Hajek R, Delforge M et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1759-69
75. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva N et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008 Aug 28;359(9):906-17
76. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):934-41.
77. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010 Dec 1;28(34):5101-9
78. Nikhil C. Munshi; Dan L. Longo; Kenneth C. Anderson. Plasma Cell Disorders. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19th Edition Textbook 2015.* 716-717

79. Nooka AK, Kaufman JL et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients. *Leukemia*. 2014 Mar;28(3):690-3.
80. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55
81. Attal M, Lauwers-Cances V, IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012 May 10;366(19):1782-91
82. Palumbo A, Bringhen S et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):333-42
83. Türk Hematoloji Derneği .Akut Lösemiler Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2011.
84. Wheatley K, Brookes CL et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(5):598-605
85. Hiddemann W, Kern W et al. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol*. 1999 Nov;17(11):3569-76
86. Juliusson G, Antunovic P et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179-87.
87. Juliusson G. Older patients with acute myeloid leukemia benefit from intensive chemotherapy: an update from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011 Jun;11 Suppl 1:S54-9
88. Anderson JE, Kopecky KJ et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 2002 Dec 1;100(12):3869-76.
89. Anderson JE, Kopecky KJ et al. Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 2002 Dec 1;100(12):3869-76
90. Gardin C, Turlure P et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5129-35
91. Pautas C, Merabe. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):808-14

92. Gardin C, Chevret S. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol.* 2013 Jan 20;31(3):321-7
93. Löwenberg B, Ossenkoppele G et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1235-48
94. Burnett AK, Milligan Det al; United Kingdom National Cancer Research Institute Haematological Oncology Study Group. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. *Br J Haematol.* 2009 May;145(3):318-32
95. Goldstone AH, Burnett AK. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood.* 2001 Sep 1;98(5):1302-11
96. Burnett AK, Russell NH, Kell J, et al. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:2389.
97. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. *Blood* 2013; 122:1384.
98. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ et al. Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON), German AML Study Group (AMLSG), Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Collaborative Group. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361(13):1235
99. Gyurkocza B, Storb R et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2859
100. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Older Adult Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2015.
101. Stanley L Schrier, Elihu H Estey et al. Overview of the treatment of myelodysplastic syndromes. Uptodate Jul 23, 2015
102. Silverman LR, Demakos EP, Peterson B et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol.* 2002 May 15;20(10):2429-40
103. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E et al ; International Vidaza High-Risk MDS Survival Study Group .Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 Mar;10(3):223-32
104. Lübbert M, Suci S, Baila Let al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European

Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):1987-96

105. Seymour JF, Fenau Pet al. Effects of azacitidine compared with conventional care regimens in elderly (≥ 75 years) patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Dec;76(3):218-27
106. Breccia M, Loglisci Get al. 5-azacitidine efficacy and safety in patients aged >65 years with myelodysplastic syndromes outside clinical trials. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug;53(8):1558-60
107. Musto P, Maurillo L et al. Ad Hoc Italian Cooperative Study Group on Azacitidine in Myelodysplastic Syndromes Acute Leukemias . Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes : a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1485-94
108. Steensma DP, Baer MR et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3842-8.
109. List A, Dewald Get al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1456-65
110. Raza A, Reeves JA et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):86-93
111. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008
112. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:1916.
113. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients $> \text{ or } = 70$ years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:27.
114. Pfreundschuh M, Müller C, Zeynalova S, et al. Suboptimal dosing of rituximab in male and female patients with DLBCL. *Blood* 2014; 123:640.
115. Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2010;116:5103-5110
116. Meguro A, Ozaki K et al. Rituximab plus 70% cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone for Japanese patients with diffuse large B-cell lymphoma aged 70 years and older. *Leuk Lymphoma* 2012;53:43-49

117. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:460.
118. Pettitt AR, Jackson R et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:1647-1655
119. Ferme C, Eghbali H et al. EORTC-GELA H8 Trial. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-1927
120. Von Tresckow B, Plutschow A et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:907-913
121. Federico M, Luminari S eHD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:805-811
122. Viviani S, Zinzani PL et al. Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-212
123. Engert A, Diehl V et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27:4548-4554
124. Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016. Hodgkin Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu
125. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009 Dec 10; 114(25): 5136–5145
126. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3189-97.
127. O'Brien S, Smith T, Estey EH et al. Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol*. 1994 Sep;88(1):94-100
128. O'Brien S, Thomas DA et al. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2097-101.

129. Vignetti M, Fazi P, Cimino G et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007 May 1;109(9):3676-8
130. Foà R, Vitale A et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011 Dec 15;118(25):6521-8.
131. Delannoy A, Delabesse E et al. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006 Sep;20(9):1526-32
132. Ottmann OG, Wassmann B et al. GMALL Study Group. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007 May 15;109(10):2068-76
133. Thomas DA, O'Brien S et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3880-9
134. Shustik C, Mick R et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. *Hematol Oncol* 1988;6:7-12
135. Eichhorst B, Fink AM et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood* 2014;124:19
136. Goede V, Fischer K et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110
137. Farooqui MZ, Valdez J et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-176
138. Castro JE, James DF et al. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009;23:1779-1789
139. Dreger P, Schtelig J et al. European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014;124:3841-3849

140. Engert A, Plutschow A et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363:640-652
141. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
142. Blank TO, Bellizzi KM. A gerontologic perspective on cancer and aging. *Cancer* 2008;112 11 suppl:2569-2576
143. Wildes TM, Ruwe AP et al. Geriatric assessment is associated with completion of chemotherapy, toxicity, and survival in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013 Jul;4(3):227-34
144. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015 Sep;6(5):353-61
145. Barbara Deschler, Gabriele Ihorst et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. *Haematologica* 2013;98(2):208-16.
146. Francesco Marchesi, Natalia Cenfra et al. A retrospective study on 73 elderly patients (≥ 75 years) with aggressive B-cell non Hodgkin lymphoma: Clinical significance of treatment intensity and comprehensive geriatric assessment. *Journal of Geriatric Oncology*. Volume 4, Issue 3, July 2013, Pages 242–248
147. M Yoshida et al. Analysis of Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Aggressive Therapy Is a Reasonable Approach for 'Unfit' Patients Classified by Comprehensive Geriatric Assessment. *Eur J Haematol* 96 (4), 409-416. 2015 Jul 06
148. Winkelmann N, Petersen I et al. Results of comprehensive geriatric assessment effect survival in patients with malignant lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Apr;137(4):733-8.
149. Tucci A , Ferrari S et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4547-53.
150. Dubruille S, Libert Y et al. Identification of clinical parameters predictive of one-year survival using two geriatric tools in clinically fit older patients with hematological malignancies: Major impact of cognition. *J Geriatr Oncol*. 2015 Sep;6(5):362-9.
151. Antonio Palumbo, Sara Brinchen et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;blood-2014-12-615187;
152. Soubeyran P, Fonck M et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1829-34.

153. ME Hamaker et al. The Relevance of a Geriatric Assessment for Elderly Patients With a Haematological Malignancy--A Systematic Review. *Leuk Res* 38 (3), 275-283. 2013 Dec 30



7. ÖZGEÇMİŞ

AD: Vefa

Soyad: SEFEROVA

Doğum yeri/ tarihi : Azerbaycan / 01.01.1987

2004-2010: Azerbaycan Tıp Üniversitesi

2012-2017: İstanbul Üniversitesi- İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
ABD

Telefon: 0553 2903600

e-mail: vefa_363@live.com