



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği

Eğitim-İdari Sorumlusu: Doç. Dr. Berna ÖKSÜZOĞLU

ALTMİŞBEŞ YAŞ VE ÜZERİ METASTATİK KOLOREKTAL
KANSERLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Dr. Havva YEŞİL ÇINKIR

TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2015



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

Ankara İli 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Onkoloji Kliniği

Eğitim-İdari Sorumlusu: Doç. Dr. Berna ÖKSÜZOĞLU

**ALTMİŞBEŞ YAŞ VE ÜZERİ METASTATİK KOLOREKTAL
KANSERLİ HASTALARIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzm. Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR

TIBBİ ONKOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Berna ÖKSÜZOĞLU

ANKARA-2015

TEŞEKKÜR

Tıbbi Onkoloji yan dal eğitimim boyunca verdikleri desteklerden dolayı, bilimsel konulara bakış açısını, titiz ve disiplinli çalışmasını her zaman örnek alacağım sayın hocalarım Doç. Dr. Berna Öksüzoğlu'na, Doç. Dr. Necati Alkış'a ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Uzm. Dr. Havva YEŞİL ÇINKİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOLOREKTAL KANSER.....	2
2.1.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi	2
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Tanı	7
2.1.4. Tarama	7
2.1.5. Evreleme.....	9
2.2. YAŞLANMA	11
2.2.1. Yaşlanmanın Tanımı	11
2.2.2. Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler:.....	12
2.2.3. Yaşlılık Değerlendirme Ölçütleri	13
2.3. YAŞLILARDA KOLOREKTAL KANSER	18
2.3.1. Yaşlılarda Kolorektal Kanser Tedavisi	19
3. MATERYAL ve METOD.....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1 HASTA VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİ.....	27
4.2. TEDAVİ DEĞERLENDİRMESİ	31
4.3. HASTALARIN SAĞKALIM ÖZELLİKLERİ	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	36
6. KAYNAKLAR	41

ÖZET

Altmışbeş Yaş ve Üzeri Metastatik Kolorektal Kanserli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Giriş: Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. İlerleyen yaş kanser gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu çalışma, 65 yaş ve üzerinde metastatik kolorektal kanser (KRK) tanısı alan hastaların genel özelliklerini, performans durumunu, uygulanan tedavileri ve sağ kalım oranlarının değerlendirilmesi amacı ile planlandı.

Materyal-Metod: Bu çalışma Ekim 2010 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği takibine girmiş veya bu klinikte tanı almış hastaların dosya arşivi taranarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan kolorektal kanserli hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyeti, başvuru anındaki şikayetleri, eşlik eden hastalıkları, performans durumu, tanı tarihi, tümörün yerleşim yeri, histolojisi, evresi, opere olmuş ise operasyon tarihi, operasyon öncesi aldığı tedaviler, adjuvan olarak aldığı tedaviler, metastaz yerleri, RAS durumu, metastezektomi yeri ve tarihi, metastatik evrede aldığı tedaviler, yan etkiler, yaşam durumu, ölüm tarihi ve son kontrol tarihi kaydedildi.

Bulgular: Hastaların metastatik evredeki ortanca yaşı 73 (minimum 65- maksimum 87) idi. Yaş aralığına göre değerlendirildiğinde hastaların 81' i (% 58,3) 65-74 yaş arasında, 53' ü (%38,1) 75-84 yaş arasında, 5' i (%3,6) 85 yaş ve üzerinde idi. Hastaların 102' si (% 73,3) tanı anında metastatikti. Primer lezyonun operasyon şekline göre 47 (%33,8) hastaya palyatif, 45 (% 32,4) hastaya küratif amaçla operasyon uygulanmıştı. Hastaların % 13,6' sına metastezektomi uygulanmıştı. Metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde en sık metastaz yeri karaciğerdi. 34 hasta herhangi bir tedavi almadı. Tüm hasta grubu için genel sağkalım süresi 18 ± 3.2 ay idi. Yandaş hastalığı olanlarda ortanca GSK süresi 13 ay, olmayanlarda ise 27 ay idi. Metastezektomi operasyonu açısından GSK süresi

değerlendirildiğinde metastezektomi yapılanlarda hesaplanamadı, yapılamayanlarda ise 12 ay idi.

Sonuç: İyileşen yaşam şartları nedeni ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de genel nüfus içindeki yaşlı insanların sayısı giderek artmaktadır. Yaş faktörü tedavi kararı verilmesinde genellikle ayırt edici bir faktördür. Çalışmamızda hastalarda yandaş hastalıkların bulunması sağkalımı kötü etkilemekteydi. Uygun hastaya metastezektomi uygulanması prognoz açısından olumlu idi.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, metastaz, sağkalım, yandaş hastalık

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Sixty five Years and Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Introduction: The number of elderly people in developed and developing countries is rapidly increasing in the general population, today. ☒ Advancing age is the most significant risk factor in the development of cancer. In this study, age 65 and older with metastatic colorectal cancer (CRC) patients diagnosed with the general features, performance status, was planned with the purpose of evaluating treatments and survival rates.

☒ **Materials and Methods:** This study was performed at Dr. A. Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital, Medical Oncology Clinic between October 2010 and October 2014, has entered the follow-up or archive files that were diagnosed in clinical scanning of patients was retrospectively. The study used data files, aged 65 and above were included in the metastatic stage colorectal cancer patients. Patients' ages, gender, initial symptoms, comorbidities, performance status, date of diagnosis, tumor site, histology, stage, and had operated the operation history, treatments received preoperative treatment that takes as adjuvant, metastases, RAS status, metastasectomy place and date of treatment received in the metastatic stage, side effects, living situation, and date of death was recorded last inspection date.

Results: The median age of patients in the metastatic stage 73 (minimum 65-maximum 87), respectively. When analyzed according to age range, 81 patients (58.3%) were between 65-74 years of age, 53 patients (38.1%) between 75-84 years old, 5 patients (3.6%) were over 85 years of age. 102 patients (73.3%) were metastatic at diagnosis. According to the shape of the primary lesion surgery, 47 (33.8%) patients had undergone palliative and 45 (32.4%) patients had undergone curative surgery. Metastasectomy was applied to 13.6 % patient. Liver was the most common metastatic site. 34 patients did not receive any treatment. Median overall survival for all patients was 18 ± 3.2 months. In patients with concomitant diseases median overall survival was 13 months, the non was 27 months. The over all

survival in patients which performed by metastesectomy operation was not be calculated; in not performed patients was 12 months.

Conclusion: Improving our country, as well as all over the world because of living conditions is increasing the number of older people in the general population. The given age is a factor in treatment decisions are often distinguished. In our study, there were adversely affect the survival of patients with co-morbid diseases. Implementation of appropriate patients metastezekto my prognosis was favorable.

Keywords: colorectal cancer, metastasis, survival, concomitant diseases

KISALTMALAR

- CRP** : C-reaktif Protein
- EBRT** : External Beam Radyoterapi
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- EGYA** : Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
- GSK** : Genel Sağlıkım
- HSK** : Hastaliksız Sağlıkım
- KGD** : Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme
- KRK** : Kolorektal Kanser
- PS** : Performans Statüsü
- RT** : Radyoterapi
- TGF** : Transforming Growth Faktör
- TGYA** : Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri
- TNM** : Tümör-Nod-Metastaz

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Kolorektal kanserin ailesel ve ailesel olmayan nedenleri.....	6
Tablo 2. Ortalama ve artmış riski olan bireylerde kolorektal kanser tarama testleri ve önerileri	8
Tablo 3. Kolorektal kanserde TNM evrelemesi.....	11
Tablo 4. ECOG Performans Durum Değerlendirilmesi.....	25
Tablo 5. Metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan hastaların klinik ve demografik özellikleri.....	28
Tablo 6. Metastatik Evrede 65 yaş ve üzerinde olan kolorektal kanserli hastaların tümör özellikleri.....	30
Tablo 7. Hastaların metastatik evredeki kemoterapi uygulamaları	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1. a.** 70 yaş ve üzeri yaş gruplarında kadınlarda en sık görülen grup içindeki yüzde dağılımları ve **b.** 70 yaş ve üzeri yaş gruplarında erkeklerde en sık görülen grup içindeki yüzde dağılımları.....18
- Şekil 2.** Yaş aralığına göre hastaların dağılımı28
- Şekil 3.** Tümör lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı.....29
- Şekil 4.** 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların genel sağkalım eğrisi32
- Şekil 5.** 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastalarda yaş aralığına göre sağkalım eğrisi33
- Şekil 6.** 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların tanı sırasındaki performans durumuna göre sağkalım süresi33
- Şekil 7.** 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların metastezektomi operasyonuna göre sağkalım eğrisi.....34
- Şekil 8.** 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların primer lezyonuna operasyon yapılmamasına göre sağkalım eğrisi35

1. GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Bunda koruyucu ve tedavi edici tıp alanındaki ilerlemeler ile beslenme ve hayat şartlarındaki iyileştirmelerin etkisi büyüktür. Buna paralel olarak ortalama yaşam beklentisinin artması ile 65 yaş üstü grubun tüm nüfusa oranı giderek artmaktadır (1).

Ülkemizde de 65 yaş üstü nüfusun, toplam nüfus içindeki oranı 1935' te % 3.9 iken bugün bu oran % 4.5 olup, 2030 yılında ise bu oranın % 6 olmasının beklendiği bildirilmektedir (2).

İlerleyen yaş kanser gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Tüm kanser vakalarının % 50'si 65 yaş üzerinde görülmekte ve 65 yaş üzeri ölüm nedenleri arasında kansere bağlı ölümler kardiyak nedenlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Yaş faktörü tedavi kararı verilmesinde genellikle ayırt edici bir faktördür. Yaşlı hastalar çoğu kez, sadece yaşları nedeni ile genç hastalar gibi kılavuzlar doğrultusunda ve yeterli tedavi edilmemektedir.

Yaşlı hastalarda kanser tedavisi planlanırken her bireyin işlevsellik düzeyi ve sahip olduğu rezerv iyi değerlendirilmelidir. Organ sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucu oluşan yaşlanma ile hastalıklara bağlı bulgular birbirinden ayrılmalıdır.

Birden fazla yandaş hastalığı ve kırılabilirliği olan yaşlı hastalarda tedavi modifikasyonu yapılsa da genellikle yaşlı hastalar için de genç bireyler için belirlenen genel tedavi prensipleri geçerlidir.

Bu çalışma, 65 yaş ve üzerinde metastatik kolorektal kanser (KRK) tanısı alan hastaların genel özelliklerini, performans durumunu, uygulanan tedavileri ve sağ kalım oranlarının değerlendirilmesi amacı ile planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER

2.1.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

Dünyada her yıl yaklaşık 1.200.000 yeni kolorektal kanser vakası tanı almakta ve yine her yıl 609.000' i bu hastalıktan dolayı kaybedilmektedir (3). KRK erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Kadın ve erkeklerde 3. sıklıkla görülen ölüm nedenidir. Her iki cinsiyet birlikte değerlendirildiğinde ölüm nedenleri arasında 2. sıklıkta yer almaktadır. KRK insidansı 45-50 yaşlarında düşük olup yaş ile birlikte artmaktadır, erkekler kadınlara göre daha risklidir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2014 yılında yaklaşık 71830 erkek, 65000 kadın bireyin KRK tanısı alması beklenmektedir. 26270 erkek, 24040 kadın bireyin KRK' den yaşamını yitirmesi beklenmektedir. Ölümlerin üçte bir oranında (erkeklerde % 29, kadınlarda % 43 oranında) seksen yaş ve üzerinde olması bekleniyor (4). Ülkemizde KRK hem kadınlarda hem de erkeklerde ilk beş kanser içinde yer almaktadır. Erkeklerde 100.000 kişide 21,0 ve kadınlarda ise 100.000 kişide 13,4 sıklıkta görülmektedir (5). Kolorektal kanser insidans ve mortalite hızı gelişmiş batı ülkelerinde daha yüksektir (6). Dünya üzerinde yüksek insidanslı bölgelerle düşük insidanslı bölgeler arasında 30 ile 40 kat fark bulunmaktadır. Genel olarak KRK' in insidansı ve mortalitesi yüksek sosyoekonomik toplumlarda daha fazladır (7). Bu muhtemelen beslenme alışkanlığı, obezite ve yaşam beklentisinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Klasik olarak kolon kanserleri sol kolon veya distal kolonda daha fazla görülür ancak Avrupa ve Kuzey Amerika' da sağ kolon kanseri insidansı artmaktadır (8). Yaş ile tümör lokalizasyonunda değişiklik mevcuttur. Rebecca ve arkadaşlarının derlemesinde Amerika Birleşik Devletlerinde kadınlarda 50 yaş ve üzerinde proksimal kolon kanseri görülme sıklığı % 26 iken, 80 yaş ve üzerinde bu oran % 56' dır (4).

2.1.2. Etiyoloji

Kolorektal kanserin etiyojisi çevresel ve genetik faktörlerden oluşmaktadır (3).

2.1.2.1. Çevresel Faktörler

Artmış İnsidans	Azalmış İnsidans
Yüksek kalorili diyet	Taze sebze ve meyve tüketimi
Artmış kırmızı et tüketimi	Nonsteroidal anti-inflamatuar kullanımı
Fazla pişirilmiş et tüketimi	Antioksidan vitamin kullanımı
Yüksek sature yağ kullanımı	Yüksek kalsiyum içerikli diyet
Sigara içimi	Statin grubu ilaçlar
Obezite	
Sedanter yaşam	
Fazla oranda alkol tüketimi	

Obesite ve yüksek kalori alımı KKK gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür. Vücut kitle indeksinde artış olması KKK riskini iki kat artırmaktadır. Bu artış erkeklerde kolon kanseri riski artışı ile ilişkili, rektum kanseri ile ilişkisi yoktur (3). Kırmızı et tüketimi KKK riskini artırmaktadır. İşlenmiş, kızartılmış, barbekü tarzında pişirilmiş olması durumunda KKK özellikle rektum kanseri riskinde 6 kat artış görülmektedir. Sedanter yaşam ile KKK gelişimi arasında risk artışı vardır (özellikle kolon kanseri). Evre 1-3 kolon kanseri tanısı sonrasında aktivite artışı olması durumunda kanser ilişkili ve diğer nedenlere bağlı ölüm riskinde azalma mevcuttur. Çoğu çalışmada alkol alımı ile minimal pozitif etki gözlenmiş. Erkeklerde alkol tüketimi ile rektum kanseri gelişimi arasında kuvvetli ilişki vardır.

Bunun nedeni olarak folat ile asetaldehid metabolizması sorumlu tutulmaktadır. Sigara içimi ile KRK gelişimi açısından risk mevcuttur. 20 paket/ yıl sigara içimi ile adenom, 35 paket/yıl içimi ile invaziv kanser riski artışı mevcuttur (9). Çay ve kahve tüketimi arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. Taze sebze ve meyve tüketimi ile KRK riskinde azalma olduğu gösterilmiştir. Antioksidan vitamin (A, C, E), folat tüketimi ile kanserden koruyucu etki mevcuttur. Kalsiyumun koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkinin kalsiyumun safra asitlerine bağlanması ile kolonik epitel proliferasyonunda azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (3). Yapılan çalışmalarda aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ile kolorektal kanser ve adenom insidansı arasında kuvvetli ters ilişki gösterilmiştir. NSAİİ' lerin koruyucu etkisi sağ kolon için sol kolondan daha fazladır. Aspirin veya diğer NSAİİ ilaçlar bakımından kullanılan ilacın tipi önemli bulunmamıştır. Bu bilgilere dayanarak NSAİİ ilaçların ve selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin famiyal adenomatozis ve sporadik kolorektal kanser önlenmesinde kullanılabileceği gösterilmiştir (3).

2.1.2.2.Genetik Faktörler

Ailede sporadik kolorektal kanser öyküsü olması kolorektal kanser öyküsünü artırır. Birinci derece akrabalarında KRK öyküsü olması riski iki katına çıkarır (10). Genetik faktörlerin adenomatöz polip ve KRK gelişiminde ve progresyonunda önemli rolü vardır.

Famiyal Adenomatöz Polipozis (FAP): Otozomal dominant geçişli, % 100 penetran olan bir hastalıktır, tüm KRK'lerin % 1'ini oluşturmaktadır. Hastalarda 10-30' lu yaşlarda 100-1000 polip gözlenmektedir. Eğer total kolektomi yapılmazsa % 100 KRK gelişme riski mevcuttur. Yaklaşık % 30 hastada aile öyküsü olmayıp de novo görülmektedir. Genetik analizlerde 5q21 pozisyonundaki APC (adenomatöz polipozis koli) geninde mutasyon saptanmıştır. Epidermal kist, adrenal kortikal

adenom, desmoid tümör, diş bozuklukları, tiroid kanseri, mide kanseri, duodenal ve ampullar adenokarsinom, beyin tümörleri eşlik edebilir. Beyin tümörleri glioblastome multiforme ve medulloblastom şeklinde olabilir. Beyin tümörü ile kolonik adenomatozisin beraber olması Turcot Sendromu olarak adlandırılır. Klasik olarak Turcot Sendromunda polipler FAP' a oranla daha az ve daha küçüktür (3).

Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCKK): Tüm KRK' lerin % 3' ünü oluşturmaktadır. Otozomal dominant geçişlidir ve % 80 penetransı vardır. Sağ kolonda daha fazla görülür ve kolondaki polip sayısı azdır. DNA tamir genleri olan MLH1, MSH2' de somatik mutasyonlar mevcuttur. Kolorektal kansere progresyon ortalama 40 yaşlarında olmaktadır. Tip 1 ve 2 olmak üzere iki tipi vardır. Tip 2' de mide, ince barsak, toplayıcı sistem, uterus, over, cilt ve pankreas kanseri beraberinde bulunabilir. HNPCKK' li hastalarda hayat boyu % 80 KRK, % 40 endometrium kanseri ve % 10' dan az diğer kanserlerin gelişme riski vardır.

Hamartomatöz polipozis sendrom: Nadir olarak ve gençlerde görülmektedir. KRK' lerin % 1' den azını oluşturur. Peutz-Jeghers sendromu kolon ve ince barsakta büyük fakat daha az sayıda polip ile karakterizedir. Bu sendrom için serin tirozin kinaz olan LKB1 geni tanımlanmıştır.

Cowden's Sendromu: Gastrointestinal sistemin her yerinde polip gelişir fakat KRK riskinde artış yoktur. Bununla beraber % 10 tiroid kanseri ve yaklaşık % 50 meme kanseri gelişme riski vardır.

Tablo 1. Kolorektal kanserin ailesel ve ailesel olmayan nedenleri

Adenomatöz polip ile olan mutasyonlar
Adenomatosis poliposis coli (APC) gen mutasyonu (% 1): Familyal adenomatosis poliposis (FAP) Attenu APC Turcot Sendromu (2/3'ü ailesel)
Mismatch Repair (MMR) gen mutasyonu (% 3): Hereditör nonpoliposis kolorektal kanser tip 1 ve tip 2 Muir-Torre Sendromu Turcot Sendromu (1/3'ü ailesel)
Hamartomatöz poliple olan sendromlar (< % 1)
Peutz-Jeghers Sendromu (LKB1) Juvenil Poliposis (SMAD4, PTEN) Cowden sendromu Bannayan-Ruvalcaba-Riley sendromu Mikst poliposis
Diğer ailesel hastalıklar (% 20-25)
Aile öyküsü olan adenomatöz polipler Aile öyküsü olan kolorektal kanser Ailesel kolon-meme kanseri
Ailesel olmayan nedenler
Adenomatöz polip öyküsü Kolorektal kanser öyküsü İnflamatuar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, crohn hastalığı) Radyasyon koliti Üreterosigmoidoskopi Cronkhite-Canada Sendromu

2.1.3. Tanı

Kolorektal kanserle ilişkili semptomlar karın ağrısı, gastrointestinal kanama, barsak alışkanlığında değişiklik, kilo kaybı ve tıkanma bulgularıdır. Fizik muayenede ele gelen kitle olabileceği gibi rektal muayenede kitle veya kanama bulguları saptanabilir. Metastatik hastalıkta adenopati, hepatomegali, sarılık ve akciğer bulguları saptanabilir. Sol kolon ve rektum tümörlerinde abdominal distansiyon ve kabızlık gibi bulgularla kendini gösteren tıkanma bulguları ön planda iken sağ kolon tümörleri daha sessiz seyreder (3). Laboratuvar bulgularında demir eksikliği anemisi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, elektrolit dengesizliği saptanabilir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyi yüksek olabilir ve bu düzeyin postoperatif dönemde normale dönmesi yapılan cerrahinin etkinliğini gösterir (11). Primer tanıdan sonra hastalığın yaygınlığını belirlemek için detaylı öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans yapılmalıdır (12).

2.1.4. Tarama

Kişisel ve ailesel kolorektal kanser ve polip öyküsü olmayan ortalama riski olan bireylerde eğer kanama bulgusu yoksa 50 yaşından sonra tarama başlanması tavsiye edilmektedir. Tarama yöntemleri olarak rektal muayene, gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi, baryumlu kolon grafisi ve kolonoskopi kullanılmaktadır (13). Kolorektal kanser için ortalama ve yüksek riskli hastalarda tarama önerileri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Ortalama ve artmış riski olan bireylerde kolorektal kanser tarama testleri ve önerileri

Ortalama Risk
<ol style="list-style-type: none">1. Gaitada gizli kan testi (GGK):Yıllık olarak yapılmalıdır. Test üç gaita örneğinde bakılmalı ve pozitif çıkarsa kolonoskopi yapılmalıdır.2. Fleksible sigmoidoskopi: Beş yılda bir tekrarlanır.3. Gaitada gizli kan testi ve fleksible sigmoidoskopi: GGK yıllık ve fleksible sigmoidoskopi 5 yılda bir olmak üzere kombine edilir. Ancak ilk olarak GGK testi yapılmalıdır.4. Kolonoskopi: 10 yılda bir yapılmalıdır.5. Çift kontrastlı baryum grafisi: 5 yılda bir yapılmalıdır
Artmış Risk
<ol style="list-style-type: none">1. Aile öyküsü olarak kolorektal kanser ve polip öyküsü olanlar: Birinci derece akrabasında (anne-baba, çocuk, ikiz eşi) 60 yaşından önce veya 2 tane birinci derece akrabasında herhangi bir yaşta kolorektal kanser veya polip öyküsü olanlarda 40 yaşından önce veya ailedeki en erken görülme yaşından 10 yıl önce kolonoskopik tarama başlanmalı ve her 5 yılda bir tekrarlanmalıdır.2. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP): Fleksible sigmoidoskopi 10-12 yaşında başlanmalıdır, Genetik testler yapılmalıdır. 1-3 yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılması önerilmektedir.3. Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCKR): 20-25 yaşından itibaren veya ailede görülen ilk vaka yaşından 10 yıl önce kolonoskopi yapılmalıdır. Genetik testler yapılmalıdır. Over ve uterus kanseri riski nedeniyle histeroskopi ve transvajinal ultrasonografi yapılması önerilmektedir.4. Adenomatöz polip öyküsü olanlar:<ol style="list-style-type: none">A. Bir veya daha fazla polipi olan hastalarda; polip malign ise, büyük ve sapsız ise veya kolonoskopi tam olarak yapılamamışsa en kısa süre içerisinde kolonoskopik takip yapılmalıdır.B. Üç veya daha fazla polipi olanlarda 3 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdırC. 1 cm'den küçük 1-2 polipi olanlarda 5 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır5. Bireyde kolorektal kanser öyküsü var ise<ol style="list-style-type: none">A. Tanı sırasında tıkanıklığa bağlı kolonoskopi tam olarak yapılamadıysa cerrahiden 6 ay sonra kolonoskopi tekrarlanmalıdır.B. Tanı sırasında kolonoskopi tam olarak yapıldıysa 3 yıl içerisinde tekrarlanmalı ve normale 5 yılda bir tekrarlanmalıdır.6. İnflamatuvar barsak hastalığı (ülseratif kolit, crohn hastalığı) olanlarda kolonoskopik takip önerilmektedir.

2.1.5. Evreleme

Kolorektal kanserin evrelemede günümüzde Amerikan Kanser Cemiyetinin (AJCC) TNM (Tümör-nod-metastaz) sınıflaması kullanılmaktadır (14). TNM sistemi primer tümörün barsak duvarına invazyonu (T evresi), metastatik lokorejyonel lenf nodu sayısı (N evresi) ve uzak metastaz varlığına (M evresi) dayanmaktadır. Kolorektal kanser TNM sınıflaması tablo 3' de gösterilmiştir.

2.1.5.1. T (Primer tümör)

Tis: Karsinoma in situ: Tümör intraepitelyal yerleşimli veya lamina propriaya invazedir

T1: Tümör mukozaya ve submukozaya sınırlıdır

T2: Tümör muskularis propriaya invazedir

T3: Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokulara invazedir

T4a: Tümör visseral peritonu aşmıştır

T4b: Tümör çevre organ ve dokulara invazedir

2.1.5.2. N (Lenf nodu)

No: Lenf nodu tutulumu yok

N1: 1-3 lenf nodunda metastaz olması

N1a: 1 lenf nodunda metastaz olması

N1b: 2-3 lenf nodunda metastaz olması

N1c: Subseroza, mezenter veya periton dışı perikolik-perirektal dokularda rejijyonel lenf nodu metastazı olmaksızın tümör depositleri olması

N2: 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz olması

N2a: 4-6 lenf nodunda metastaz olması

N2b: 7 veya daha fazla lenf nodunda metastaz olması

2.1.5.3. M (Uzak metastaz)

M0: Uzak metastaz bulgusu yok

M1: Uzak metastaz mevcut

M1a: Bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, kemik, over, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı)

M1b: Birden fazla organ veya bölgeye veya peritona metastaz olması

'p' öneki patolojik değerlendirme, 'yp' öneki neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirme, 'r' öneki rekürren tümör için kullanılmaktadır.

Tablo 3. Kolorektal kanserde TNM evrelemesi

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1/T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4a	N1/N1c	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4a	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b

2.2. YAŞLANMA

2.2.1. Yaşlanmanın Tanımı

Yaşlanma, doku ve organların yapısında ve işlevlerinde negatif anlamda değişimlere yol açan ilerleyici, fakat fizyolojik bir süreçtir (15). Yaşlı hasta popülasyonunda kronolojik yaşı tanımlamak için bir görüş birliği olmamasına rağmen genel olarak altmış beş yaş ve üzeri olarak kabul edilmektedir (16). Geriatristler yaşlıları 65-74 yaş ise genç yaşlı, 75-84 yaş ise orta yaşlı, 85 ve üstü

ise ileri yaşı olmak üzere kronolojik olarak üç gruba ayırmaktadırlar (17). Ortalama yaşam beklentisinin artması ile 65 yaş ve üstü grubun tüm nüfusa oranı giderek artmaktadır. Ülkemizde de yaşı nüfusun artmasına paralel olarak yaşı kanser hasta sayısı da artmaktadır. Altmış beş yaşındaki bir bireyin yaşam beklentisi 17-20 yıl iken, seksen beş yaşındaki bir kadın için ortalama yaşam beklentisi 7 yıl, erkekte ise 5.5 yıldır (18). Yaş, kanser gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Yeni tanı konulmuş olan malign tümörlerin %60'ı, kanser ilişkili ölümlerin % 70'i altmışbeş yaş ve üzeri bireylerde saptanmaktadır (16). Kanser ilişkili ölümler ileri yaşı bireylerde ölüm nedenleri arasında kardiyak nedenlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. İleri yaşlarda gerçekleşen hücresel, moleküler ve fizyolojik değişimler kansere yatkınlığa neden olmaktadır. Karsinojenik ajanlara maruziyet süresinin uzun olması, DNA tamir mekanizmasında azalma, yaşa bağlı telomeraz instabilitesi, immün ve endokrin sistemlerde değişiklikler, hücrelerin yenilenme ve apoptozis yeteneğinde azalma, mikroçevre değişiklikleri yaşlılarda kanser gelişimine yol açan mekanizmalardır (15,16,18).

2.2.2. Yaşlanmaya Bağlı Değişiklikler:

30 yaşında fizyolojik fonksiyonlarda azalma başlamaktadır ve bu azalma her yıl % 1 oranında devam etmektedir. Her bireyde yaşlanma gelişimi farklı hızlarda olmaktadır. Aynı bireyde her organın rezervinde azalma farklı hızlarda olmaktadır (16). Yaşlanmaya bağlı fizyolojik değişiklikler her organ sisteminin fonksiyonel rezervini azaltmaktadır. Vücut yağ fraksiyonunda artma, kas kitlesinde ve total vücut suyunda azalma olması nedeni ile ilaçların yarılanma ömürleri uzamıştır (16). Yaş ile gastrointestinal sistem motilitesinde ve absorpsiyunda azalma, karaciğer volümünde ve kan akımında azalma olmaktadır. Buna bağlı olarak ilaç metabolizması ve eliminasyonu yavaşlamakta,

kişi daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına maruz kalmaktadır (19,20). Glomerüler filtrasyon hızı ile ölçülen renal fonksiyonlar yaş ile azalmaktadır. Bireyde gelişen volüm değişiklikleri ile renal fonksiyonlar abartılı olarak etkilenebilmektedir (21). Yaşlılarda kök hücre rezervinde ve onarım kabiliyetinde azalma olmaktadır. Bu nedenle kanser tedavisi ilişkili sitopeniler ağır ve uzun sürmektedir. Kanser tedavilerinde doz redüksiyonuna ve/veya ertelenmesine, hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımına neden olmaktadır (21). Kalp fonksiyonları da yaşlanmadan etkilenmektedir. Koroner arter hastalığı, kapak hastalığı riskinde artış ve ventrikül kompliyansında azalma olmaktadır (19). Beyin ağırlığında, kan akımında, üretilen nörotransmitterlerde ve nöral reseptörlerde azalma olmaktadır. Opioid analjeziklere hassasiyet artışı nedeni ile bu grup ilaçların kullanılmasında dikkatli olunmalıdır (16). Yaşlılarda serum IL-6, IL-1-beta, d-Dimer, C-reaktif protein (CRP) ve transforming growth faktör (TGF)-beta düzeyi artmakta; IL-2 düzeyi azalmaktadır. İnflamatuar sitokinlerin ölçümü fonksiyonel kapasite ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesini sağlar (22). Yaşlı hastalarda kanser tedavisi planlanırken her bireyin işlevsellik düzeyi ve sahip olduğu organ rezervi iyi değerlendirilmelidir. Yaşlanmaya bağlı olarak organ sistemlerinde meydana gelen fizyolojik değişiklikler ile hastalıklara bağlı bulgular birbirinden ayrılmalıdır. Eşlik eden yandaş hastalıklar nedeni ile performans durumu değerlendirmesi çoğu zaman karışıklığa neden olmaktadır.

2.2.3. Yaşlılık Değerlendirme Ölçütleri

Yaşlanma heterojen bir süreç olup kronolojik yaş ile kısıtlanmamalıdır. Konsensustalarda yaşlılığın değerlendirilmesi için kapsamlı geriatric değerlendirme (KGD) önerilmektedir. Bu değerlendirme ile yaşlı hastalardaki azalmış yaşam beklentisi, hospitalizasyon riski artışı ve fonksiyonel azalmanın öngörülmesi

tanımlanmaktadır. Onkolojide tedavi planı yapılırken hastanın iyilik halini belirlerken performans statüsü (PS) temel alınmaktadır. PS ölçümünde sıklıkla Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kullanılmaktadır. Fakat yaşlı hasta grubunda ECOG PS tek başına yeterli olmamaktadır. KGD ile fonksiyonel değerlendirmede önemli bilgi sağlanabileceği gösterilmiştir. KGD yaşlı hastanın yaşam beklentisi, morbidite ve mortalitesini belirleyen multidisipliner değerlendirilmiştir. Fonksiyonel durum, eşlik eden yandaş hastalık, nutrisyonel durum, polifarmasi, psikososyal ve kognitif durum, sosyoekonomik durum ve geriatrik sendromları içeren değerlendirme ile kişinin fonksiyonel yaşı tahmin edilmektedir (23,24,25).

2.2.3.1. Fonksiyonel durum:

Yaşlılarda fonksiyonel durum kişinin kendi tanımlamaları veya performans temelli ölçümlere dayalı olarak değerlendirilmektedir. Kişinin tanımladığı ölçümler temel günlük yaşam aktiviteleri (TGYA) ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerini (EGYA) içermektedir. Günlük yaşam aktiviteleri kişinin kendi başına evde yapabileceği, temel ihtiyaçlarını karşılayabileceği hareketlerdir. Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ise kompleks, kişinin toplum içerisinde yaşamını sürdürmesini sağlayan hareketlerdir. Bu hareketlerde kişinin yardıma ihtiyacı olması kişinin tedaviye toleransının zayıf ve yaşam süresinin kısa olduğunun göstergesidir (26). Altmışbeş yaş üzeri kişilerin yaklaşık %25' i TGYA veya EGYA' yı gerçekleştirmek için yardımcıya ihtiyaç duyar. Seksenbeş yaş üzeri bireylerin ise %50' si TGYA' yı gerçekleştirmek için yardıma ihtiyaç duyar. Pratikte TGYA değerlendirmesi için Katz'ın TGYA indeksi kullanılmaktadır. Banyo yapma, giyinme, tuvalet kullanma, hareket, idrar ve gaita kontrolü, beslenme aktiviteleri ile ilgili bilgileri içeren 6 sorudan oluşmaktadır. Birey günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yapıyorsa 3

puan, yardım alarak yapıyorsa 2 puan, hiç yapamıyorsa 1 puan verilerek değerlendirme yapılmaktadır. TGYA indeksinde 0-6 puan bağımlı, 7-12 puan yarı bağımlı, 13-18 puan bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Bunlar bağımsız yaşamak için gerekli ama tamamen yeterli olmayan fonksiyonlardır (27,28). EGYA değerlendirmesinde Lawton ve Brody' un EGYA indeksi kullanılmaktadır. Telefon kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, çamaşır yıkama, ulaşım aracına binebilme, ilaçları kullanabilme ve para idaresi ile ilgili bilgileri içeren 8 sorudan oluşmaktadır. Birey aktiviteleri bağımsız olarak yapıyorsa 3 puan, yardım alarak yapıyorsa 2 puan, hiç yapamıyorsa 1 puan verilerek değerlendirme yapılmaktadır. EGYA de 0-8 puan bağımlı, 9-16 puan yarı bağımlı, 17-24 puan bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Biraz daha karmaşık aktivitelerdir. Çalışma, gönüllülük, hobileri devam ettirme gibi üst düzey aktiviteleri kapsar (28,29,30). Performans temelli ölçümler yürüyüş hızını ve düşme riskini değerlendirmektedir. Studenski ve arkadaşlarının bildirdiği 30.000 kişinin analizinde yaşlılarda yürüme hızı beklenen yaşam süresi göstermektedir. 0,8 metre/ saniye cutoff değer olarak alınmış, 1 metre/ saniye olanlarda beklenen yaşam süresinin uzun olduğu bildirilmiş (31). Düşme riskini gösteren testlerde mobilite ve motor fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Kişi kollarını kullanmadan sandalyede veya koltuktan kalmakta, 10 feet adım attıktan sonra geri dönmekte ve tekrar oturmaktadır. Prospektif çalışmalarda bu testin düşmenin değerlendirmesinde özgüllük ve duyarlılığının yüksek olduğu gözlenmiştir (32).

2.2.3.2. Yandaş Hastalıklar

Yaşlı hastalarda eşlik eden yandaş hastalık prevalansı yüksektir. Bu hastalıkların kanserli hastanın tedavi toleransına ve prognozuna etkisi vardır (33/34). Çoğu hasta kanser nedeni ile değil de yandaş hastalıklar nedeni ile hayatını

kaybetmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar (iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon), diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, demans, depresyon, anemi, osteoporoz, kronik enfeksiyonlar, bası ülserleri, ikincil kanser tanı ve tedavisi sıklıkla eşlik eden yandaş hastalıklardır. Yandaş hastalıklar ilişkili mortaliteyi ölçen testler mevcuttur. Bu testlerin sıklıkla kullanılanları the Charlson Comorbidity Index, the Cumulative Illness Rating Scale, Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) (26).

2.2.3.3. Polifarmasi

Yaşlıların çoğu, çoklu hastalıklar nedeni ile reçeteli ya da reçetesiz ilaç kullanıcılarıdır. İlaç etkileşimleri fatal olabilir ve sıktır. Kanser tedavisi alan hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi oranı % 27, palyatif tedavi alan kanser hastalarında bu oran % 31 oranında gözlenmiştir (35,36). Polifarmasi hastaneye yatışlar için önemli bir nedendir. Yaşlıların ilaçları dikkatlice gözden geçirilip yanlış polifarmasi önlenmelidir (37).

2.2.3.4. Nütrisyonel durum

Beslenme yetersizliği veya malnütrisyon yaşlılarda sık görülen ve ciddi bir durumdur (26). Son 6 ay içindeki % 10 ve daha fazla istemsiz kilo kaybı, malnütrisyon açısından daha ileri değerlendirme gerektirir ve artmış mortalite ve morbidite ile birlikte (38). Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA) malnütrisyonu değerlendirmede kullanılır. Osteoporoz ve fraktür riski nedeni ile D vitamini replasmanına dikkat edilmelidir.

2.2.3.5. Kognitif Fonksiyon

Kognitif fonksiyon kaybı olan yaşlı kanser hastalarında fonksiyonel olarak bağımlılık oranı yüksektir. Bu hastalarda depresyon ve ölüm riskinde artış olmaktadır. Yaşlı hastaların kullandığı ilaçlarda (antikolinergik, benzodiazepin, kortikosteroid, opioid, antipsikotikler) kognitif fonksiyon kaybına neden olabilmektedir (26). Kognitif fonksiyon değerlendirmesinde birçok test kullanılmaktadır. En sık olarak kullanılan Mini mental durum değerlendirme testi (MMSE) testidir (39).

2.2.3.6. Geriatrik Sendromlar

Demans, deliryum, depresyon, distres, osteoporoz, düşme, fatigue ve frajilite yaşlı kanser hastalarında en sık olan sendromlardır. Demans ve deliryum kognitif fonksiyon bozukluğuna en sık nedenleridir. 12,480 yaşlı hasta ile yapılan analizde kanserli hastaların % 60,3' nde, kanser tanısı olmayanların % 53, 2' sinde geriatrik sendromlar eşlik etmektedir (26). Frajil hastalar düşme, sakatlık gelişimi, hospitalizasyon ve ölüm riskinde artışa sahiptir. Fried ve arkadaşları yaşlılarda frajilite (kırılganlık) riskini değerlendirmek için beş parametre içeren bir skala düzenlenmiştir (40).

Bu skalanın Değişkenleri:

1. Zayıf kavrama gücü
2. Yavaş yürüme hızı
3. Bitkinlik hissi bildirim
4. Düşük enerji harcaması
5. İstem dışında 1 yıl veya daha kısa süre içinde vücut ağırlığının % 10 ya da fazlasının kaybı,

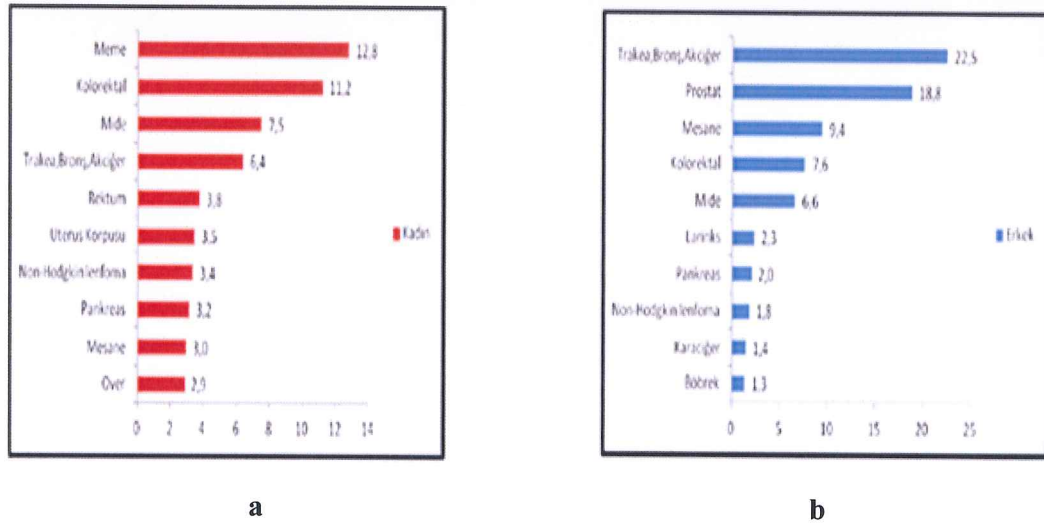
Bu değişkenlere göre kişiler üç gruba ayrılmıştır.

- Sağlıklı (fit): 0
- Semi-frajil (yarı-kırılğan): 1-2
- Frajil (kırılğan): 3 veya daha fazla.

3 ve 5 yıllık takipte kırılğan olarak belirlenen grupta sakatlık ve mortalite oranı diğer iki gruba göre daha yüksek oranda gözlenmiştir.

2.3. YAŞLILARDA KOLOREKTAL KANSER

Son yıllarda tanı ve tedavide olan gelişmelere rağmen kolorektal kanser önemli sağlık sorunudur. KRK' li vakaların % 70 ' i altmışbeş yaş ve üzerinde görülmektedir. KRK insidansı yaşlılarda (≥ 65) gençlere göre 6 kat daha fazladır. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2009 verilerine göre Türkiye' de 70 yaş ve üzeri erkek hastalarda 4. sıklıkta, kadınlarda 2. sıklıkta görülmektedir (Şekil 1) (5).



Şekil 1. a. 70 yaş ve üzeri yaş gruplarında kadınlarda en sık görülen grup içindeki yüzde dağılımları ve b. 70 yaş ve üzeri yaş gruplarında erkeklerde en sık görülen grup içindeki yüzde dağılımları

2.3.1. Yaşlılarda Kolorektal Kanseri Tedavisi

2.3.1.1. Cerrahi

Kolorektal kanser tedavisinde esas tedavi cerrahidir. Postoperatif mortalitede azalma, seçilmiş hastalarda metastezektomi uygulamaları ile sağkalımda ilerleme gözlenmektedir. Bu gelişmelere rağmen gençlere göre yaşlılarda yaşam süresine katkısı azdır. Komorbidite ve acil cerrahi müdahalenin yaşam süresi üzerine negatif etkisi varken, yaş tek başına negatif prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır. Yetmiş beş yaş ve üzeri hastalarda cerrahi sonrası sağ kalım sürelerinin kısa olması erken mortalite farklılıklarına bağlanmaktadır. Yaşlı kolorektal kanserli hastalarda cerrahi sonrası ilk bir yılda ölüm gözlenmez ise kanser ilişkili ölüm oranları genç hastalara ile benzer olduğu bildirilmektedir (41,42). Bu nedenle yaşlı hastalarda perioperatif bakım ve postoperatif ilk bir yıla dikkat edilmelidir (42). Manceau ve arkadaşlarının yaptığı derlemede yaşlı rektal kanserli hastalara genç hastalara uygulanan aynı tedavi verilmesi, fakat komorbidite, kısıtlı fizyolojik rezervler ve acil müdahaleler açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (43). Kolorektal kanserin cerrahi tedavisinin kişiselleştirilmesi ve optimize edilmesi önemlidir. Örneğin kısa süreli RT uygulaması sonrası cerrahini geciktirilmesi düşük morbidite görülmesine neden olmaktadır (44/ 45). Hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması planlanmalıdır fakat yapılması mümkün değilse frajilite için hızlı tarama teknikleri kullanılmalıdır. Hastalara malnütrisyon düzeltilmesi, kardiyovasküler ve pulmoner komorbiditelerin en aza indirgenmesi, hastaların ilaç kullanımı hakkında bilgi sahibi olması açısından pre-rehabilitasyon programı yapılması planlanmalıdır. Bu programın uygulandığı hastalara acil cerrahi müdahaleden kaçınılmalıdır ve majör rezeksiyon uygulaması ertelenmelidir. Yaşlı hastalarda acil cerrahi müdahale minimuma indirgenmelidir. Obstrüksiyon vakalarında eğer kür sağlanması hedeflenmiyorsa diversiyon stoma veya stent gibi alternatif prosedürler uygulanmalıdır (46).

2.3.1.2 Adjuvan Kemoterapi

Evre 3 ve yüksek riskli evre 2 hastalarda cerrahi sonrası mikrometastik hastalığı yok etmek amacı ile adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. Evre 3 kolon kanserinde adjuvan tedavi standarttır. Yüksek riskli hastalarda (nod pozitif, tümörün obstrüksiyon ve perforasyona neden olduğu durumlar, lenfovasküler invazyon, yetersiz lenf nodu diseksiyonu, yüksek grade gibi) sistemik relaps riski yüksektir. 5-flourourasil kolorektal kanser kemoterapisinde temel ilaçtır. Metastatik hastalıkta tek başına etkinliği literatürde % 5-20 oranında değişmektedir. Bu etkisi üzerine levamizol denilen antihelmintik ajanla beraber evre 3 hastalıkta adjuvan tedavide rekürrensi azalttığı ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir. 1980' lerin sonuna doğru 5-FU' nun uzamış infüzyonlarının etkinliği arttırdığı gösterilmiştir. Lökoverin ile beraber kullanılmasında hedef enzim olan timidilat sentetaz inhibisyonunu artırarak etkinliği arttığı gösterilmiştir. Bu gelişmeler üzerine çeşitli kombinasyonlar geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalara (MOSAIC, NSABP-C-07, XELOXA) dayalı olarak okzaliplatin bazlı kombinasyon kemoterapileri evre 3 kolon kanseri tedavisinde standart tedavidir. MOSAIC çalışmasında evre 2 (% 40 oranında, % 25' i yüksek riskli) ve evre 3 kolon kanseri hastalarında 5-FU/LV ile okzaliplatin 85 mg/m² eklenmesi karşılaştırılmıştır. 6 yıllık genel sağkalım (GSK) oranları % 78,5 ve %76' dır. Subgrup analizlerde evre 2 veya yaşlı hastalarda hastaliksız sağkalım (HSK) veya GSK yararı gösterilememiştir. Fakat 70-75 yaş arası kadın hastalarda genç hastalara benzer okzaliplatin faydası gösterilmiş. İlk 3 yıllık takipte 70-75 yaş arası ile genç hastalarda GSK ve HSK yararı benzer saptanmış fakat diğer nedenlere bağlı ölümler sebebi ile bu yarar kaybolmuştur (47,48). NSABP-C-07 çalışmasında evre 2-3 kolon kanseri hastalarında bolus 5-FU/LV ile okzaliplatin (FLOX) eklenmesi karşılaştırılmış. 8 yıl sonraki takiplerde de HSK yararı devam etmektedir. < 70 yaş hastalarda GSK yararı gözlenmiş fakat 70 yaş ve üzeri hastalarda okzaliplatin eklenmesinin HSK ve GSK' ya yararı gösterilememiştir. Toksisiteye bağlı olarak FLOX rejimi alanlarda sağkalımın kötü olduğu gözlenmiştir (49). Evre

3 kolon kanseri hastalarında oral kapesitabinin bolus 5-FU/LV ile benzer etkisi mevcuttur. X-ACT çalışmasında 70 yaş ve üzeri hastalarda 5-FU/LV ile kıyaslandığında belirgin yanıtlar gözlenmiştir (50). NO16968 (XELOXA) çalışmasında 1886 evre 3 kolon kanseri tanılı hasta XELOX ve bolus 5-FU/LV kollarına randomize edilmiş. XELOX alan grupta çalışmanın primer sonlanım noktası olan HSK yararı gözlenmiştir. 65 yaş ve üzeri grupta bu yararın devam ettiği gösterilmiştir. Altı adjuvan çalışmanın (C89803, X-ACT, NSABP-C-06, PETACC3, MOSAIC, NSABP-C-07) analizi ile oluşan ACCENT veri tabanında 70 yaş ve üzeri hastalarda 5-FU/LV uygulamasının etkinliği gösterilmiştir. XELOXA çalışmasının eklenmesi ile 2012 yılında yapılan ACCENT veri tabanı güncellemesinde 70 yaş ve üzeri hastalarda kombinasyon tedavisi veya oral fluoroprimidinin 5-FU/LV' ne üstünlüğü gösterilememiş. Fakat < 70 yaş hastalarda GSK, HSK ve rekürrense kadar olan zamanda belirgin yarar gözlenmiştir.

Kombinasyon kemoterapi rejimleri artmış ciddi yan etkiler gelişmesi nedeni ile okzaliptatin temelli rejimlerde hastanın rekürrens riski göz önüne alınmalıdır. 70 yaş ve üzeri hastalarda 5-FU/LV veya kapesitabin tedavisi adjuvan tedavide uygun seçenektir. Evre 2 kolon kanserinde kemoterapinin yararı tüm yaşlarda tartışmalıdır.

2.3.1.3. Palyatif Kemoterapi

Metastatik hastalıkta tedavinin amacı semptomları palye etmek, tümör büyümesini önlemek ve genel yaşam süresini uzatmaktır. Biyolojik hedef ajanların kullanımı, cerrahi tekniklerde ilerleme nedeni ile metastatik hastalığın tedavisi gittikçe gelişmektedir. Tüm yaş gruplarında % 20 hastada senkron karaciğer metastazı saptanmakta ve bunların % 33-50' si yetmiş yaş üzerindedir (51). Metastatik hastalıkta tedavi kişiselleştirilmelidir. Hastaların tedaviden göreceği yarar ve zarar göz önünde bulundurularak tedavi başlanmalıdır. Tedavi planlanırken hastaların performans durumları, beslenme durumları ve organ fonksiyonları gözden

geçirilmelidir. Kemoterapi performans durumu, kemik iliği rezervi ve organ fonksiyonları iyi olan hastalara önerilmeli, kötü performansı olan hastalara ise daha az agresif kemoterapiler veya destek tedavileri sağlanmalıdır. İki büyük çalışmada okzaliplatin ve irinotekan temelli tedavilerin yaşlı metastatik KRK' li hastalarda etkinliği gösterilmiştir. FOCUS2 çalışmasında 459 hasta 5-FU/LV, FOLFOX, kapesitabin veya CAPOX (XELOX) tedavi kollarına randomize edilmişti (52). Çalışmanın primer sonlanım noktası olan HSK' 1 karşılayamamış olmasına rağmen okzaliplatin bazlı kemoterapilerin tek ajan fluoropirimidin bazlı tedavilere tercih edilebileceği gösterilmiş. Kapesitabin ile 5-FU arasında yaşam kalitesi açısından fark olmadığı gösterilmiş.

FFCD 2001-2002, faz 3, prospektif çalışmadır (53). Bu çalışmada 75 yaş ve üzeri metastatik KRK' li hastalarda 1. basamak tedavide irinotekan etkinliği araştırılmış. 282 hasta 5-FU bazlı kemoterapi ile irinotekan eklenmesine randomize edilmiş. İrinotekan kolunda tüm yanıt oranlarının (%46,3 v %27,4) yararı gösterilmiş. Fakat HSK ve GSK yararı gösterilememiş. Tedavinin ilk 4 ayında 71 hastada grade 3-4 toksisite, 41 hastada > % 33 doz redüksiyonu yapılmış, 54 hastada en az bir kez hospitalizasyon gözlenmiş. Bu bilgiler ışığında 75 yaş ve üzeri, kognitif fonksiyon kaybı olan ve düşük hastalarda yoğun kemoterapi uygulanırken çok dikkatli olunması gerektiği, toksisite için risk faktörlerinin dikkatli irdelenmesi gerektiği saptanmış.

Hedef ajanlar (bevasizumab, setuksimab, panitumumab) ile kemoterapi kombinasyonu metastatik KRK' de artan oranlarda kullanılmaktadır. Yaşlı hastalarda bevasizumab kullanılırken yan etki profili açısından dikkatli olunmalıdır. AGITG MAX-3 çalışmasında 471 hasta kapesitabin ve kapesitabin+ bevasizumab +/- mitomisin C kollarına randomize edilmiş. Bevasizumab alan grupta belirgin HSK yararı (8,5 ay v 5,8 ay) gösterilmiş. Subgrup analizde >75 yaş (75-86 yaş) grupta bevasizumab ile HSK yararı (8,8 ay v 5,8 ay) gösterilmiş. Bu çalışmada yaşın GSK,

HSK ve yanıt oranlarına etkisi olmadığı gözlenmiş. <75 yaş ile kıyaslandığında toksisite artışı gözlenmemiş (54,55).

AVEX çalışmasında da 70 yaş ve üzeri hastalarda bevasizumab+ kapesitabin ile HSK yararı gösterilmiş (56). K-RAS wild tip metastatik KRK' li yaşlı hastalarda setuksimab etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. TTD 04/01 (116) çalışmasında setuksimab tek ajan, TTD 06/01 (117) çalışmasında setuksimab ile kapesitabin kombinasyonu, CRYSTAL ve OPUS çalışmalarının yaşa göre analizinde (57), NCIC CTG CO.17 çalışması alt grup analizinde ileri yaş hastalarda setuksimab etkinliği gösterilmiştir. Sastra ve arkadaşlarının yaptığı faz 2 çalışmada K-RAS/RAS wild tip, yaşlı, fragil, kötü prognostik özellikleri olan, kemoterapi alamayacak durumdaki hastalarda panitumumab kullanımı desteklenmektedir (58). Yaşlı metastatik KRK'li fit hastalar sistemik sitotoksik kombinasyon tedavisinden fayda görmektedir. Yeni hedef ajanların kullanımında yaş tek başına kısıtlayıcı etken olmamalıdır. Standart tedavi için uygun olmayan yaşlı hastalara daha az yoğun, azaltılmış dozda tedavi başlanması düşünülmelidir (46).

2.3.1.4. Radyoterapi

Rektum kanserinde barsak duvarının tüm katlarının tutulması veya lenf nodu tutulumunun olması durumunda küratif cerrahi sonrası lokal rekürrens %50 oranında görülmektedir. Yapılan randomize klinik çalışmalarda adjuvan external beam radyoterapi (EBRT)' nin lokal rekürrens ve sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Adjuvan RT preoperatif veya postoperatif olarak uygulanmaktadır. Postoperatif RT radikal cerrahiye takiben T3 ve T4 tümörlerle lenf nodu tutulumu olan hastalarda uygulanmaktadır. Preoperatif radyoterapi ultrason ve diğer görüntüleme yöntemleriyle T3 ve T4 olan tümörlerde tedavinin preoperatif verilmesidir. Preoperatif tedavinin faydaları; tümör ekimi azaltmak, hücrelerin oksijenizasyonunu arttırarak daha fazla radyoduyarlılaştırmasını sağlamak, RT sahasını azaltmak, sfinkter

korumasına olanak sağlamak ve ince barsakları radyoterapinin erken ve geç yan etkilerinden korumaktır. Postoperatif RT ile birlikte 5-FU temelli kemoterapinin birlikte verilmesinin etkili olduğunu gösteren prospektif çalışmalar yayınlanmıştır. NSABP R-1 çalışmasında yüksek riskli kanserli hastalar cerrahi sonrası gözlem, radyoterapi ve kemoterapi kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada adjuvan RT ile lokal kontrolün, kemoterapi ile hastaliksız ve genel yaşam oranlarının düzeldiği gözlenmiştir (59). NSABPR-02 çalışmasında hastalar tek başına kemoterapi ve kemoradyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Çalışmada radyoterapi eklenen kolda anlamlı oranda lokorejyonel nükste azalma tespit edilmiş ancak hastaliksız veya genel sağkalım süresine etki gösterilememiştir (60). Radyoterapi ile birlikte optimal kemoterapi uygulamasını belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Intergrup 86-47-51 çalışmasında radyoterapiye eklenen devamlı infüzyonel 5-FU' nun bolus 5-FU' ya göre %10' luk yaşam süresi avantajını ortaya koymuştur (61). Intergrup 0144 çalışmasında bolus ve infüzyonel 5-FU karşılaştırılmıştır. İki kol arasında etkinlik açısından fark bulunmazken yan etki açısından infüzyonel tedavi anlamlı bulunmuştur (62). Popülasyon bazlı çalışmalarda yaşlı rektal kanserli hastalara radyoterapi uygulamasının daha az olduğu gösterilmiş. RT uygulama çalışmalarında median yaş KRT' de 63, kısa süreli RT' de 68' dir. >70 hastalarda preoperatif RT uygulamasının lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir (63). Fakat Swedish çalışmasında >75 yaş hastalarda yararın çok az olduğu saptanmış (64). Yaşlı rektal kanserli hastalarda RT uygulaması ile sadece lokal nüks azaltılmıyor, kalıcı ostomi riski azaltılıyor. 5x5 Gy RT sonrası cerrahide 6-8 haftalık gecikme çok yaşlı ve frajil hastalarda alternatif seçenektir.

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Ekim 2010 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği takibine girmiş veya bu klinikte tanı almış hastaların dosya arşivi taranarak retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan kolorektal kanserli hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyeti, başvuru anındaki şikayetleri, eşlik eden hastalıkları, performans durumu, tanı tarihi, tümörün yerleşim yeri, histolojisi, evresi, opere olmuş ise operasyon tarihi, operasyon öncesi aldığı tedaviler, adjuvan olarak aldığı tedaviler, metastaz yerleri, RAS durumu, metastezektomi yeri ve tarihi, metastatik evrede aldığı tedaviler, yan etkiler, yaşam durumu, ölüm tarihi ve son kontrol tarihi kaydedildi. Hastaların performans değerlendirmesi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durum değerlendirmesi ile yapıldı (Tablo 4) (65).

Tablo 4. ECOG Performans Durum Değerlendirilmesi

ECOG	
0	Tamamen aktif, hastalık öncesi performansında kısıtlama yok.
1	Fiziksel olarak yorucu aktivitelerinde kısıtlanma, hafif ev işleri ve ofis işlerini yapabilir.
2	Kendi bakımını yapabilir. Ama herhangi bir çalışma aktivitesini beceriksizce yapabilir. Hasta uyanık olduğu sürenin % 50'den daha azını yatakta geçirir.
3	Kendi bakımını sadece sınırlı oranda yapabilir. Hasta uyanık olduğu sürenin % 50 veya daha fazlasını yatakta geçirir.
4	Kendi öz bakımını yapamaz. Tamamen yatağa bağımlıdır.
5	Ölü

Hastaların evrelemesi TNM AJCC 2010 sınıflamasına göre kaydedildi. Tümör yerleşim yeri çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak kaydedildi. Tümör farklılaşma derecesine göre düşük, orta, yüksek diferansiye olarak katagorize edildi. Kolorektal bölgedeki primer lezyonun operasyon şekline göre palyatif/küratif operasyon ve hastaya operasyon yapılmadı ise 'opere olmadı' olarak kaydedildi. Metastaz bölgesine metastazektomi operasyonu yapıp yapılmadığı ve postoperatif görüntüleme rezidü lezyon mevcudiyetine göre değerlendirme yapıldı. RAS durumu K-RAS ve N-RAS analizine göre değerlendirildi. RAS mutasyonu saptananlar mutant, saptanmayanlar wild tip olarak değerlendirildi. Tedavi ilişkili yan etkiler CTCAE v3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version3)' e göre kaydedildi (66).

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS v15.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) software paket programında analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde yüzde, ortanca, ortalama değerleri hesaplandı.

Sağkalım süreleri ve gruplar arasındaki sağ kalım farkları Kaplan-Meier ve log rank analizi kullanılarak hesaplandı. Genel sağ kalım süresi yaşamakta olan hastalarda tanı tarihi ile son kontrol tarihi, yaşamını yitiren hastalarda ise tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak kaydedildi.

İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05' den küçük olması olarak belirlendi.

4. BULGULAR

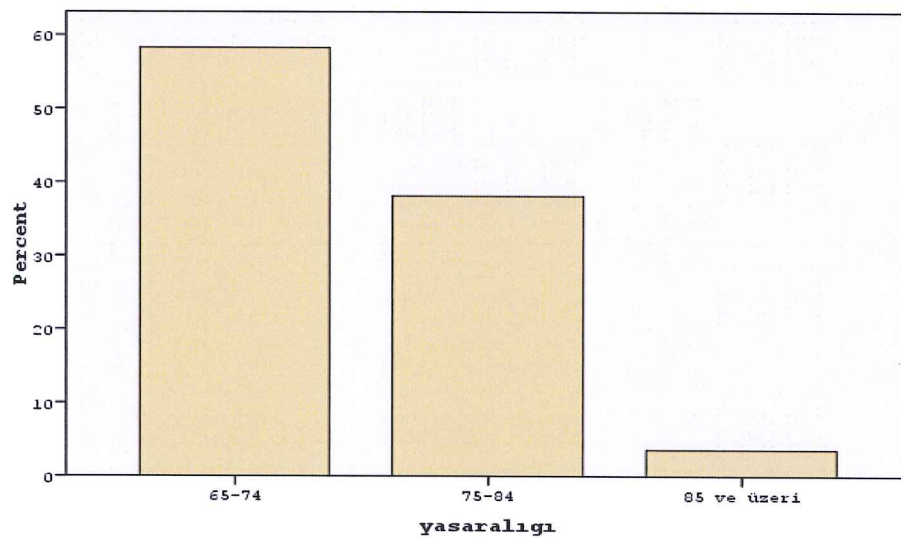
Kliniğimizde Ekim 2010- Ekim 2014 tarihleri arasında dosya numarası verilen 1444 kolorektal kanserli hastanın 512' si 65 yaş ve üzeri idi. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan kolorektal kanser tanılı 139 hasta dahil edildi.

4.1 HASTA VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİ

Hastaların metastatik evredeki ortanca yaşı 73 (minimum 65-maksimum 87) idi. Yaş aralığına göre değerlendirildiğinde hastaların 81' i (% 58,3) 65-74 yaş arasında, 53' ü (%38,1) 75-84 yaş arasında, 5' i (%3,6) 85 yaş ve üzerinde idi. Hastaların çoğunluğunu erkek (% 57) cinsiyet oluşturmaktaydı, erkek/kadın oranı: 1,3 olarak hesaplandı. Hastalar metastatik evredeki ECOG performans durumlarına göre değerlendirildiğinde 82 (% 59) hasta ECOG PS 0-1, 46 (% 33) hasta ECOG PS 2, 11 (%7,9) hasta ECOG PS 3 idi. Hastaların 47'si bir tane, 25' i iki tane ve 5' i 3 veya daha fazla yandaş hastalığa sahipti. Yandaş hastalıklardan en sık görülenler hipertansiyon ve benign prostat hipertrofisi idi. Hepatit taşıyıcılığı açısından 1 hastada hepatit B ve 1 hastada hepatit C mevcuttu. Dört hastada ikinci primer malignite mevcuttu. Bunlar kronik myelositer lösemi, prostat, mesane ve mide kanserleriydi.

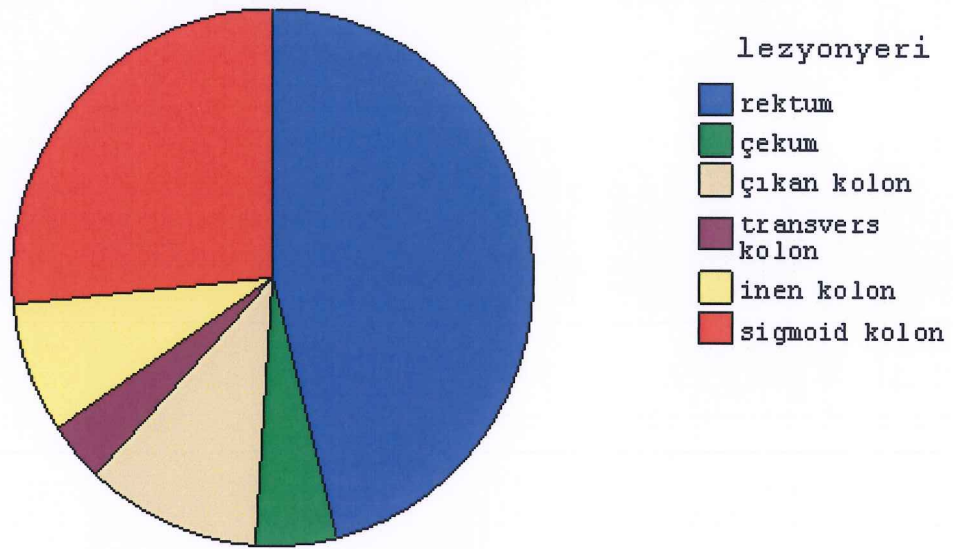
Tablo 5. Metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hasta Özellikleri	Sayı (%)
Ortanca Yaş	73 (65-87)
Yaş Aralığı	
65-74 yaş arası	81 (%58,3)
75-84 yaş arası	53 (%38,1)
85 yaş ve üzeri	5 (%3,6)
Cinsiyet	
Kadın	59 (% 42,4)
Erkek	80 (% 57,6)
Performans Statusu (ECOG)	
PS 0-1	82 (% 59)
PS 2	46 (% 33,1)
PS 3	11 (% 7,9)
Yandaş Hastalık	
Tek	49 (% 35,2)
İki	25 (% 17,9)
Üç veya daha fazla	5 (% 3,5)
Yok	50 (% 35,9)



Şekil 2. Yaş aralığına göre hastaların dağılımı

Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde ilk üç sırada karın ağrısı, kanama ve konstipasyon yer almakta idi. Hastaların 102' si (% 73,3) tanı anında metastatikti. Bu hastaların 62' si evre 4A, 40' 1 evre 4B idi. 37 hasta tanı anında erken evre olup takiblerinde metastatik evrede 65 yaş ve üzerideydi. Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde; rektum % 46, sigmoid kolon % 26,6, çıkan kolon % 10,8, inen kolon % 7,9, çekum % 5 ve transvers kolon % 3,6 oranında idi. Histolojik alt tip olarak en sık adenokarsinom ve histolojik farklılaşma olarak orta differansiye tümöre sahipti.



Şekil 3. Tümör lokalizasyonuna göre hastaların dağılımı

Hastaların kolorektal bölgedeki primer lezyonun operasyon şekline göre; 47 (%33,8) hastaya palyatif, 45 (% 32,4) hastaya küratif amaçla operasyon uygulanmıştı. Kırk yedi (%33,8) hastaya operasyon yapılmamıştı. Primer lezyonu opere edilen hastalarda operasyon için en sık neden obstrüksiyon bulguları idi. Hastaların % 13,6' sına metastezektomi uygulanmıştı. On yedi hastaya 1 kez, 1 hastaya 2 kez ve 1 hastaya da 3 kez metastezektomi uygulanmıştı. En sık metastezektomi yeri % 89 oranında karaciğerdi. Rezidü lezyon olup olmasına göre değerlendirildiğinde % 42 hastada rezidü mevcuttu. Metastaz yerlerine göre değerlendirildiğinde en sık metastaz yeri karaciğerdi. Sıklık sırasına göre hastaların %82' sinde (114 hasta) karaciğer, %28' nde (40 hasta) akciğer, %17' sinde (24 hasta) periton, %9' nda (13 hasta) kemik ve 1 hastada beyin metastazı vardı. Metastaz

bölgelerine göre değerlendirildiğinde % 56 (79 hasta) tek, % 33 (46 hasta) iki, % 10 (14 hasta) üç bölgede mevcuttu. RAS durumu analizine göre K-RAS % 28' i wild tip, % 30' u mutant, %41' nde bilinmemekte idi. Genişletilmiş RAS analizi sonucuna göre N-RAS wild tip 9 hastada, mutant tip 1 hastada mevcuttu.

Tablo 6. Metastatik Evrede 65 yaş ve üzerinde olan kolorektal kanserli hastaların tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	Sayı (%)
Tümör Yerleşim Yeri	
Rektum	64 (% 46)
Sigmoid kolon	37 (% 26)
Çıkan Kolon	15 (% 10)
İnen Kolon	11 (% 7,9)
Transvers Kolon	5 (% 3,6)
Çekum	7 (% 5)
Histolojik Alt Tip	
Adenokarsinom	130 (% 93,5)
Müsinöz	8 (%5,8)
Taşlı Yüzük Hücreli	1 (% 0,7)
Histolojik Farklılaşma	
İyi Derece Diferansiye	13 (% 9,4)
Orta Derece Diferansiye	39 (% 28,1)
Az-Kötü Derece Diferansiye	5 (% 3,6)
Belirtilmemiş	82 (% 59)
Metastaz Yeri	
Karaciğer	114 (% 82)
Akciğer	40 (% 28)
Periton	24 (% 17)
Kemik	13 (% 9)
Beyin	1
Metastaz Bölge Sayısı	
Tek Bölge	79 (% 56)
İki Bölge	46 (% 33)
Üç Bölge	14 (% 10)
Metastazektomi Durumu	
Yapılan	19 (% 13,6)
Yapılmayan	120 (% 86,4)
RAS durumu	
KRAS	
Wild	40 (% 28)
Mutant	42 (% 30)
Belirtilmemiş	57 (% 41)
NRAS	
Wild	9 (% 6,5)
Mutant	1 (% 0,7)
Belirtilmemiş	129 (% 92,8)

4.2. TEDAVİ DEĞERLENDİRMESİ

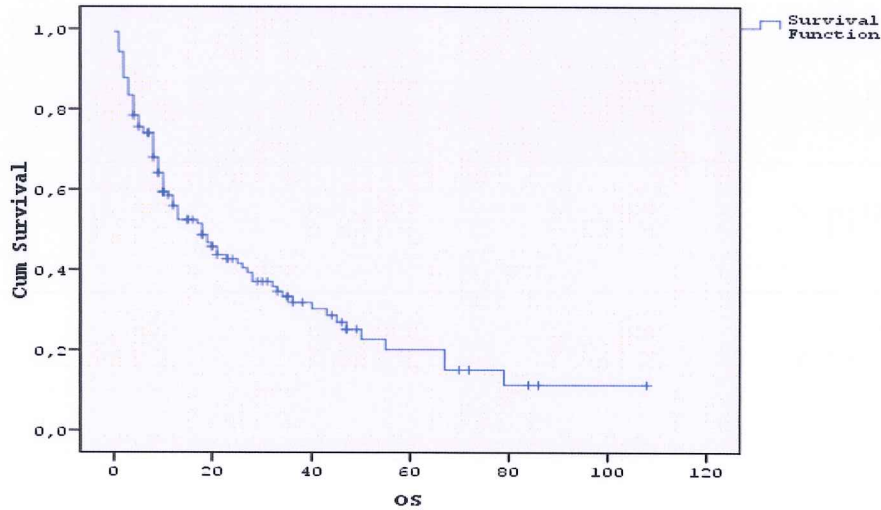
34 hasta herhangi bir tedavi almadı. Tedavi alamamalarının nedenleri; performans düşüklüğü, yandaş hastalıklar ve hasta yakınlarının tedavi istememeleri idi. Metastatik evrede palyatif tedavi olarak 97 hasta bir sıra, 34 hasta iki sıra, 11 hasta üç sıra kemoterapi aldı. Metastezektomi sonrası 8 hasta adjuvan amaçlı kemoterapi aldı. 11 hastada rezidü lezyon olması nedeni ile palyatif amaçlı kemoterapi uygulandı. Hastaların aldığı kemoterapi protokollerine göre değerlendirildiğinde en sık olarak okzalipatin içeren (kapesitabin-okzalipatin, mFOLFOX6) tedaviler başlandı. Birinci sıra tedavide en sık kapesitabin-okzalipatin, ikinci sıra tedavide FOLFIRI-Bevasizumab, üçüncü sıra tedavide FOLFIRI-Bevasizumab tercih edilmişti. 3 hastaya palyatif amaç ile radyoterapi uygulanmıştı. 1 hastaya karaciğer metastazlarına yönelik 1 kez Radyofrekans ablasyon (RFA) uygulanmıştı. Biyolojik hedef ajanlar olarak bevasizumab 1. basamakta 27 hastaya, 2. basamakta 13 hastaya; setuksimab 1. basamakta 15 hastaya, 2. basamakta 3 hastaya uygulanmıştı. Panitumumab toplamda 2 hastaya, aflibercept 3 hastaya uygulanmıştı.

Tablo 7. Hastaların metastatik evredeki kemoterapi uygulamaları

Hastaların aldığı tedaviler	Sayı
1. basamak tedaviler	
Okzalipatin içeren	48 (% 49,4)
İrinotekan içeren	31 (% 31,9)
Bevasizumab ile kombine	23 (% 23,7)
Setuksimab ile kombine	14 (% 14,4)
Panitumumab ile kombine	2 (% 2)
Aflibercept ile kombine	1 (% 1)
2. basamak tedaviler	
Bevasizumab ile kombine	13 (% 38,2)
Setuksimumab ile kombine	3 (% 8,8)
Aflibercept ile kombine	2 (% 5,8)
3. basamak tedaviler	
Bevasizumab ile kombine	5 (% 45,4)
Setuksimab ile kombine	3 (% 27,2)

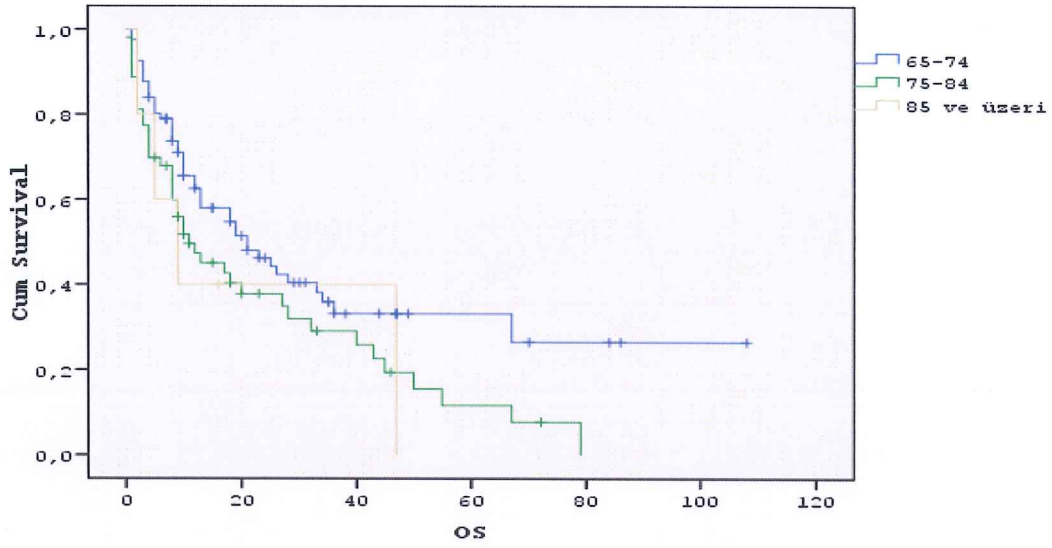
4.3. HASTALARIN SAĞKALIM ÖZELLİKLERİ

Ortanca takip süresi tüm grup için 11 ay (minimum 1–maksimum 108) olarak bulundu. Bu takip süresinde toplamda 91 (% 65,5) hasta öldü. 59 kadın hastanın 39' u, 80 erkek hastanın 52' si yaşamını yitirdi. Kaplan-Meier sağkalım analizinde tüm hasta grubu için genel sağkalım süresi 18 ± 3.2 ay idi (Şekil 4). Cinsiyete göre ortanca GSK süresi kadınlarda 12 ± 3.5 ay; erkeklerde 18 ± 5.2 aydı ancak iki cinsiyet arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0.42).



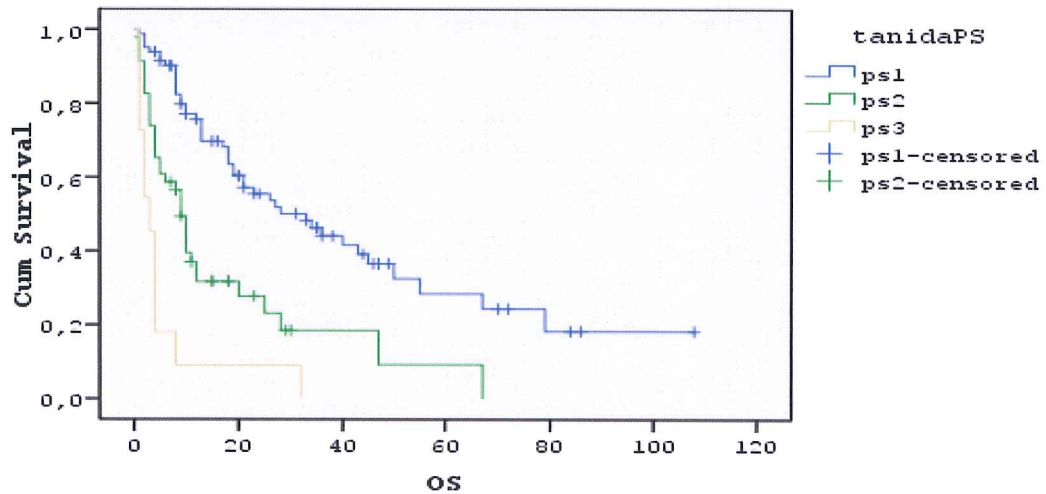
Şekil 4. 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların genel sağkalım eğrisi

Yaş aralığına göre ortanca GSK süresi değerlendirildiğinde 65-74 yaş arası olanlarda 21 ± 5.2 ay; 75-84 yaş arası olanlarda 11 ± 4.2 ay, 85 yaş ve üzeri olanlarda 9 ± 4.3 ay idi (Şekil: 5).



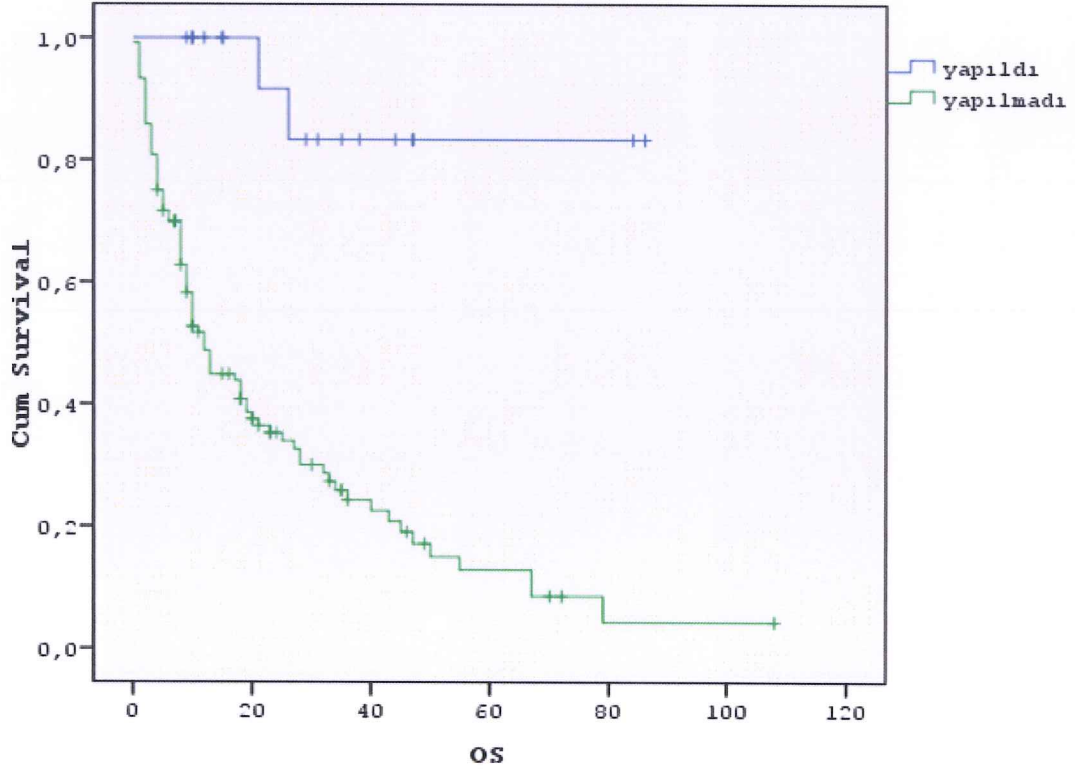
Şekil 5. 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastalarda yaş aralığına göre sağkalım eğrisi

Başvuru anındaki performans durumuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi. ECOG PS 1 olan 82 hastanın 45' i, ECOG PS 2 olan 46 hastanın 35' i, ECOG PS 3 olan 11 hastanın tümü yaşamını yitirmişti. Ortanca GSK süresi ECOG PS 1 olanlarda $33 \pm 7,1$ ay, ECOG PS 2 olanlarda $9 \pm 0,8$ ay, ECOG PS 3 olanlarda $3 \pm 0,8$ ay idi (şekil 6).



Şekil 6. 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların tanı sırasındaki performans durumuna göre sağkalım süresi

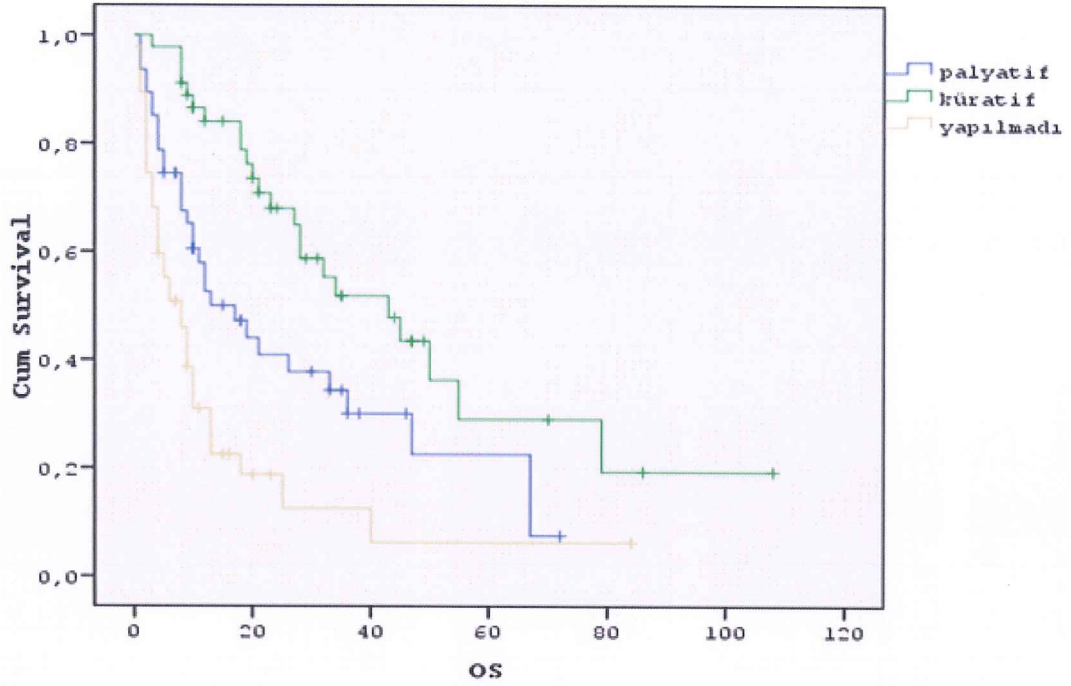
Yandaş hastalığa sahip olmak sağkalımı olumsuz etkilemekteydi. Yandaş hastalığı olanlarda ortalama GSK süresi 13 ay, olmayanlarda ise 27 ay idi. Metastaz yerlerine göre genel sağkalım süresi açısından gruplar arası fark saptanmadı (p: 0.661). Tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde ortalama GSK süresi rektumda $19 \pm 7,2$ ay; çıkan kolonda $8 \pm 2,1$ ay; transvers kolonda $21 \pm 0,0$ ay; inen kolonda $17 \pm 6,1$ ay; sigmoid kolonda $25 \pm 4,5$ ay idi. Metastektomi operasyonu açısından GSK süresi değerlendirildiğinde metastektomi yapılanlarda hesaplanamadı, yapılmayanlarda ise 12 ay idi (Şekil 7).



Şekil 7. 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların metastektomi operasyonuna göre sağkalım eğrisi

Tanı anındaki tümör evrelemesine göre değerlendirildiğinde; metastaz saptanmayanlarda ortalama GSK süresi: 45 ay, M1A evresinde 13 ay, M1B evresinde 8 ay idi. İstatistiksel olarak M1A ile M1B arasında farklılık saptanmadı. Hastaların primer lezyonuna operasyon yapılıp yapılmamasına göre sağkalım analizi yapıldı. Genel sağkalım

süresi küratif opere olanlarda $43 \pm 9,6$ ay, palyatif operasyon yapılanlarda $13 \pm 4,4$ ay, primer lezyonuna herhangi bir işlem yapılmayanlarda ise $8 \pm 1,7$ ay olarak hesaplandı (Şekil 8).



Şekil 8. 65 yaş ve üzeri metastatik kolorektal kanserli hastaların primer lezyonuna operasyon yapılmamasına göre sağkalım eğrisi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

İyileşen yaşam şartları nedeni ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de genel nüfus içindeki yaşlı insanların sayısı giderek artmaktadır. Psikolojik, sosyoekonomik, ailesel ve toplum sağlığı açılarından yaşlı hasta farklı bir yaş grubudur. Yaşa bağlı hemen hemen tüm değişiklikler fonksiyonel kayıplara yol açar. Fakat yaşlı nüfusun fonksiyonel bozulma oranı hem bireyler içinde hem de bireyler arasında belirgin bir değişkenlik gösterir (67). Yaş faktörü tedavi kararı verilmesinde genellikle ayırt edici bir faktördür. Yaşlı hastalar çoğu kez, sadece yaşları nedeni ile genç hastalar gibi kılavuzlar doğrultusunda ve yeterli tedavi edilmemektedir. Etik problemler ve sıkı dahil etme kriterleri nedeni ile yaşlı hastalar klinik çalışmalara alınmamaktadır.

Otuz yaş üzerinde bazal metabolizmada her yıl %1' lik düşüş meydana gelir. Bu da daha yavaş ilaç metabolizasyonuna neden olur. Aynı zamanda artmış lipid fraksiyonu ve azalmış kas kitlesi kompozisyonunda değişiklikler nedeniyle ilaçların yarılanma ömürleri de uzamıştır. Yaşlanmaya bağlı bu değişiklikler ve organa özgü değişiklikler hastanın kanser tedavisinin tolerasyonunu zorlaştırabilir (68,69). Yaşlı hastalarda fiziksel ve psikolojik streslerin yüksek olması nedeni ile tedavi planı yapmak zordur. Son yıllarda tanı ve tedavide olan gelişmelere rağmen kolorektal kanser önemli sağlık sorunudur. KRK' li vakaların % 70' i altmışbeş yaş ve üzerinde görülmektedir.

Metastatik kolorektal kanserde tedavinin amacı semptomların palyasyonu, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin iyileştirilmesidir. Geçmiş yıllarda anti-metabolit olan 5-FU ile yaşam süresi 12 aylar civarında iken yeni kemoterapötik ajanlar, cerrahi uygulamalar ve hedef biyolojik ajanların geliştirilmesi ile metastatik KRK' li hastaların tedavisinde başarı oranları artmıştır. Metastatik evredeki kolorektal tümörde operasyon, hastanın primer lezyonu için semptomu olup

olmamasına ve metastaz bölgesine operasyon yapıp yapılamayacağına göre planlanır. Semptomatik (obstrüksiyon, kanama, perforasyon) tümörde palyatif veya küratif amaçlı cerrahi uygulanabilir. Bu hastalara obstrüksiyon gidermek amaçlı kolonik stent gibi uygulamalar da yapılabilir. Uygulanan bu tedaviler sonrası eğer hasta tolere edebiliyorsa palyatif amaçlı kemoterapi uygulanmalıdır (70). Çalışmamızda hastalar primer lezyona uygulanan operasyon şekline palyatif ve küratif amaçlı olarak analiz edildi. Genel sağkalım süresi küratif opere olanlarda 43 ay, palyatif opere olan hastalarda 13 ay, primer lezyonu opere edilmemişlerde ise 8 ay idi. Küratif opere olan hasta grubunda tanı anında erken-lokal ileri evre olup takiplerde metastatik olan ve metastazektomi uygulanan hastalar mevcuttu. Sağkalım süresinin uzun saptanmasında bu etmenlerin katkısı olabileceği düşünüldü. Palyatif opere olan hastalarda ise opere olmayanlara göre sağkalım süresinin uzun olmasında hastanın performans durumunun daha iyi olması, hastanın sonraki basamakta uygulanan kemoterapi tedavilerinin rolü olduğu düşünüldü. Fakat kemoterapi uygulamalarını kaldıramayacak olan hastalarda ise palyatif cerrahi uygulamalarının hastada sınırlı süre dahi olsa yaşam süresine etkisi olabilmektedir. Metastatik KKK tedavisinde kemoterapi iyi tanımlanmış palyatif tedavi seçeneğidir. Kemoterapi bağımsız olarak yaşam süresi için prediktif belirteçtir.

Yaşlı hastalar yandaş hastalıklar, performans düşüklüğü ve uzun tedavi süreleri nedeni ile palyatif kemoterapi sırasında sıkıntı yaşamaktadırlar (70). Yaşlılarda yandaş hastalık insidansı yüksektir. Yaşlı insanlarda esansiyel hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kardiyak iletim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalıklar, diyabetes mellitus, subklinik hipotiroidi, romatoid artrit, osteoartrit gibi yandaş hastalıkların görülme insidansı daha yüksektir. Bu hastaların genel tıbbi durumlarındaki karmaşıklık, kanserin getirdiği ek sorunlar nedeniyle daha da güç bir hal alır (71). Çalışmamızda hastaların %64' nde en az bir tane olmak üzere yandaş hastalık mevcuttu ve sağkalımı olumsuz etkilemekteydi. Yandaş hastalığı olanlarda genel sağkalım süresi 13 ay iken olmayanlarda 27 ay idi.

5-FU tek başına veya lökoverin ile modülasyonu yaşlı hastalarda etkinliği genç hastalardakine benzer olarak gösterilmiş ve tolerasyonun iyi olduğu saptanmış. 70 yaş ve üzeri 629 hastanın retrospektif olarak incelenmesi ile oluşan faz 2 veya faz 3 çalışmanın analizinde yanıt oranları ve yaşam süresi genç hastalar ile benzer bulunmuş. İnfüzyonel 5-FU rejimleri bolusa göre daha etkili saptanmış (72).

Çalışmamızda hastaların % 34,2' sine kemoterapi uygulaması sırasında doz redüksiyonu yapılmıştı. 5-FU ve kapesitabine okzaliptin eklendiği FOCUS2 çalışması, doz redüksiyonu ile tedaviye başlama gibi uygun çalışma dizaynı ile yaşlı ve frajil hastaların da klinik çalışmalara katılabileceğini göstermiştir (52).

Kolorektal kanserde karaciğer en sık metastaz bölgesidir. Bu durum gastrointestinal sistemin venöz drenajının doğrudan karaciğere olmasından kaynaklanmaktadır. KRK' li hastaların tanı anında % 20 ve takipleri sırasında % 50' sinde karaciğer metastazı gelişir (73). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak en sık metastaz yeri karaciğerdi. KC metastazlı hastaların sadece % 10-20'lik kısmında metastezektomi şansı vardır (74). KC metastazlarının unrezektable olması kötü prognozu gösterir. Bizim hastalarımızın %13,6' sına metastezektomi uygulanmıştı. En sık metastezektomi bölgesi karaciğer idi. Metastezektomi uygulanan hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşamazken, uygulanmayanlarda ise 12 ay idi. Metastezektomi uygulanması yaşam süresini etkileyen bağımsız faktördür.

Metastatik KRK tedavisinde hedef biyolojik ajanlar geniş yer almaktadır. İlaçlar ile ilgili çalışmalar ve eşliğinde tartışmalar devam etmektedir. Bevasizumab (Altuzan) Vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF)' ne bağlanarak VEGF' ün yüzey endotel hücreleri üzerindeki reseptörleri ile etkileşimini engeller. Endotel hücre proliferasyonu ve yeni damar oluşumunu engeller. Kabinavar ve arkadaşlarının yaptığı çalışma analizi sonucunda 5-FU/LV veya 5-FU/LV/irinotekan rejimlerine bevasizumab eklenmesi ile median sağkalımda 2,7 ay yarar saptandı

(17.9 ay v 14.6 ay, p: 0.008) (75). Randomize çalışmalarda metastatik KKK' li hastaların tedavisine 1. veya 2. basamakta bevasizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalıma yararı gösterildi. AVEX çalışmasında kombine tedaviyi tolere edemeyecek 70 yaş ve üzeri hastalara kapesitabine bevasizumab eklenmesinin belirgin yararı olduğu gösterilmiştir (56). BRİTE prospektif, gözlemsel kohort çalışmasına 65 yaş ve üzeri 363 hasta dahil edilmiş. Genç hastalardakine benzer progresyonsuz sağkalım yararı gözlenmiş fakat artan yaş nedeni ile genel sağkalım oranı beklenildiği gibi saptanmamış (52). Bevasizumabın yaşlı hastalarda kullanımını cesaretlendiren çalışmalar olmasına rağmen 70 yaş ve özellikle 75 yaş üzeri hastalarda kullanımı ile ilgili belirsizlik mevcuttur (76). Cassidy ve arkadaşlarının yaptığı 4 çalışmanın metaanalizinde bevasizumabın kemoterapiye eklenmesi ile saptanan PFS ve OS yararının fit yaşlı hastalardaki ile genç hastalardakinin benzer olduğu gösterilmiş (77). Ranpura ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde kemoterapiye bevasizumab eklenmesi ile tedavi ilişkili mortalite oranında artış gözlenmiş (78). Bizim hastalarımızda her üç basamakta da bevasizumab kullanımı mevcuttu. Yan etki olarak en sık nötropeni, trombositopeni; hastada pulmoner emboli, 1 hastada derin ven trombozu gözlemlendi. Ziv-aflibercept (ZALTRAP®) rekombinant füzyon proteindir. Hem VEGF' yi ve hem de Plasental growth faktörü (PlGF) bağlar ve Vegf trap olarak adlandırılır. Daha önce okzaliptatin rejimi almış ya da dirençli olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda 5-FU, lökovorin ve irinotekan (FOLFIRI) kombinasyonu ile birlikte rutin tedavide kullanılan bir ilaçtır (79). VELOUR çalışmasında genel sağkalımda 1,4 aylık yarar gözlenmiştir (13.5 ay v 12.1 ay, p:0.003). Alt grup analizde daha önce bevasizumab almamış olan hastalarda sağkalım yararının daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Merkezimizde yürütülen klinik çalışma nedeni ile üç hasta Ziv-aflibercept/FOLFIRI kombinasyon tedavisi aldı. Hastalarda yan etki olarak diyare, bulantı-kusma, stomatit ve nötropeni gözlemlendi.

RAS mutasyon durumu anti-EGFR tedavilere yanıt için prediktiftir. PRIME ve FIRE-3 çalışmalarında anti-EGFR tedaviler için sadece KRAS kullanılmaması NRAS durumunun da bilinmesi gerektiği gösterildi (80,81). Bizim çalışmamızda hastaların % 41'nde K-RAS durumu bilinmemekteydi. Bir hastada KRAS mutant/ NRAS wild, 1 hastada KRAS mutant/ NRAS mutant olarak saptandı. NRAS durumunun bilinme oranının düşük olmasındaki neden testin hastanemiz ve Türkiye koşullarında son zamanlarda uygulanması idi.

Setuksimab ve Panitumumab Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR)' ü hedefleyen iki monoklonal antikordur. 70 yaş ve üzeri 56 hastanın retrospektif analizinde setuksimab +/- irinotekan tedavisi alan hastalarda beklenenin dışında yan etki gözlenmemiş (82). Bir çalışmada yaşlı ve genç hastalarda benzer etkinlik, yan etki profili görülmüş (83). Fakat 66 yaşlı hastanın katıldığı faz 2 çalışmada akneiform lezyon oranı yaşlı hastalarda daha yüksek oranda saptanmış (84). Dotan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi başlangıcında kötü performans durumu olan hastalarda sağkalım ve tedavi süresinin kısa olduğu bildirilmiş. Toksikite profili olarak daha önce yayınlanmış faz 3 çalışmalarda bildirilen genç hastalardaki ile benzer bulunmuş. Uzun tedavi süresi ve performans durumunun iyi olması ile grade 3 ve üzeri toksisite ile ilişkili bulunmuş, bu durumu da bu grup hastalarda ilaca maruz kalınan sürenin uzun olması olarak açıklanmış (85). Bizim çalışmamızda 2 hasta 1. basamak tedavide FOLFIRI ve kapesitabin tedavileri ile kombine olarak panitumumab kullandı. 1. basamak haricinde kullanan hasta yoktu. Setuksimab tedavisini okzaliptatin ve irinotekan içeren kemoterapi rejimleri ile her üç basamakta uygulandı. Çalışmamızda genel olarak biyolojik hedef ajanlar iyi tolere edilmişti.

6. KAYNAKLAR

1. Savaş TUNA Kanseri geriatric hastalarda komorbidite ve klinik değerlendirme. Türk Onkoloji Dergisi 2007, Cilt 22, Sayı 4, S: 192-196
2. Tuncer E. Geropsikiyatri.I Sayılı (ed):Ruh Sağlığı ve Hastalıkları' nda.Birinci baskı,ANTIP Yayınları Ankara,2000:595-606
3. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology 9th Edition. Libutti SK, Saltz LB, Willett CG. Cancer of the colon. Chapter 89 pages: 1084-1095
4. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014.CA: a cancer journal for clinicians. Volume 64, issue 2, pages 104–117, march/april 2014,
5. Gültekin M, Boztaş G.Türkiye Kanser İstatistikleri. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ocak 2014
6. Armstrong B,Doll R.Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices.Int J Cancer 1975;15:617
7. Wilmink AB.Overview of the epidemiology of colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1997;40:483
8. Kemppainen M,Raiha I,Soutander L.A marked increase in the incidence of colorectal cancer over two decades in southwest Finland. J Clin Epidemiol 1997;50:147
9. Kikendall JW,Bowen PE, Burgess MB,et al.Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. Gastroenterology 1989;97:660
10. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:1669

11. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon rectum* 1991;34:794
12. Stotland BR, Siegelman ES, Morris JB, Kochman ML. Preoperative and postoperative imaging for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:635
13. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale—update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds), *AJCC cancer staging manual*, 7th edition, Springer, 2010
15. Campissi J. Proliferative senescence and cancer. In: Balducci L, Lyhman GH, Ershler WB, Extermann M, editors. *Comprehensive Geriatric Oncology*. London and New York, Taylor - Francis, 2004: 127-3
16. Rao AV, Cohen HJ. *ASCO-SEP Medical Oncology Self-Evaluation Program* fourth edition. Chapter 19: Cancer in elderly patients: pages: 487-497
17. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:135-143
18. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 1. 2003:18-24
19. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J* 2005; 11:449
20. Sehl M, Sawhney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part II. *Cancer J* 2005; 11:461
21. Hesketh PJ, Schmader KE (editor). *Systemic chemotherapy for cancer in elderly persons*. Uptodate January 2015

22. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1996;106:506-512
23. Extermann M, Hurria A, Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-1831
24. Pal SK, Katheria V, Hurria A. Evaluating the older patient with cancer: understanding the frailty and the geriatric assessment. *CA Cancer J Clin* 2010;60:120-132
25. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:1936-1944
26. Senior Adult Oncology. NCCN Guidelines Version 2.2014
27. Katz S, Downs TD, Crash H, et al. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970; 10:20-30
28. Shelkey M, Wallace M. Katz Index of independence in activities of daily living. *J Gerontol Nurs.* 1999;25:8-9
29. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186
30. Reuben DB, Solomon DH. Assessment in geriatrics of caveats and names. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:570-572
31. Studenski S, Perera S, Patel K. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305:50-58
32. Overcash JA, Rivera H. Physical performance evaluation of older cancer patients. A preliminary study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;68:233-241
33. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. *Cancer Control* 2007;14:13-22

34. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol* 2010;28:4086-4093
35. Riechalmann RP, Tannock IF, Wnag L. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:592-600
36. Riechalmann RP, Zimmermann C, Chin SN. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively *J Pain Symptom Manage*. 2008;35:535-543
37. Savaş S, Akçiçek F. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme. *Ege Tıp Dergisi*. 2010. Ek 19-30
38. Johnston B. Geriatric assessment. Landefeld CS, Palmer RM, Johnson MA, et al eds. *Current Geriatric Diagnosis and Treatment*. McGraw-Hill, 2004:16-26
39. 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; 12:189-198
40. Fried LP, Tangen CM, Walston J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.2001;56M146-156
41. Van Steenberghe LN, Steur M, Lemmens VE et al. Minimal excess mortality for long-term colon cancer survivors in the Netherlands 1989-2008. *Eur J Cancer* 2013; 49: 585-592
42. Dekker JW, van den Broek CB, Bastiaannet E et al. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1533-1539
43. Upsala-Orebro Breast Cancer Study Group: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer. A randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 277-282

44. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *Breast Cancer Res Treat.* 2005; 94
45. Shulman LN, et al. San Antonio Breast Cancer Symposium 2010. Abstract S 6-3
46. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, De Gramont A, Glynne-Jones R. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Annals of Oncology* 00: 1–1, 2014
47. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–3116
48. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3353–3360.
49. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768–3774
50. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol* 2012; 23: 1190–1197
51. N De LiguoriCarino, L Bonanni. (2013) Surgery for liver metastasis. In: Papamichael, D. AndAudisio, R. (eds), *Management of Colorectal Cancers in Older People*. Springer: Berlin, pp. 81–92

52. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an openlabel, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377: 1749–1759
53. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1464–1470
54. Price TJ, Zannino D, Wilson K et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann Oncol* 2012; 23: 1531–1536
55. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian gastrointestinal trials group randomized phase III MAX study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3191–3198
56. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomized international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077–1085
57. Folprecht G, Köhne CH, Bokemeyer C et al. Cetuximab and 1st-line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): a pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *Ann Oncol* 2010;21
58. Sastre J, Massuti B, Gomez A et al. Phase II study of first-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced wild-type KRAS colorectal cancer with poor prognostic factors. *Eur Cancer Congress* 2013; Abstract 2379

59. Fisher B, Wolmark N, Rockette H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer. Results from NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1998;80:21-9
60. Wolmark N, Wiend S, Hymns DM. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiation for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-96
61. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining proctected-infusion 5-FU with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7
62. Smalley SR, Benedetti J, Williamson S. Intergroup 0144 phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer: Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT+PVI vs bolus 5-FU +leucovorin+levamisole before and after XRT+bolus 5-FU+LV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:251
63. Martijn H, Vulto JC. Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer? *Eur J Cancer* 2007; 43: 2301–2306.
64. Jung B, Pahlman L, Johansson R, Nilsson E. Rectal cancer treatment and outcome in the elderly: an audit based on the Swedish Rectal Cancer Registry 1995–2004. *BMC Cancer* 2009; 9: 68
65. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and Response Criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5: 649–655
66. <http://ctep.cancer.gov>
67. Kristjanson SR, Wyller TB. Introduction. Section 1 in: Schrijvers D, Aopro M, Zakotnik B, Audisio R, Van Haltren H, Hurria A. *Esmo Handbook of Cancer in the Senior Patient*. First published. London and New York: Informa Health Care. 2010:1-7

68. Campissi J. Proliferative senescence and cancer. In: Balducci L, Lyhman GH, Ershler WB, Extermann M, editors. *Comprehensive Geriatric Oncology*. London and New York, Taylor - Francis, 2004: 127-37
69. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 1. 2003:18-24
70. Ahn HJ, Oh HS, Ahn Y, Lee SJ, Kim HJ, Kim MH, Eom DW, Kwak YJ, Han MS, Song JS. Prognostic Implications of Primary Tumor Resection in Stage IVB Colorectal Cancer in Elderly Patients. *Ann Coloproctol* 2014;30 (4):175-181
71. 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: 241-252
72. Goldberg RM. Therapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients and those with a poor performance status. Uptodate January 2015
73. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996;78:918-26
74. Adam R. Chemotherapy and surgery: New perspectives on the treatment of unresectable liver metastasis. *Ann Oncol* 2003;14 (suppl):13-16
75. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevasizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706-3712
76. Ralf Hofheinz, Volker Petersen², Manfred Kindler³, Mathias Schulze⁴, Joerg Seraphin⁵, Heinz-Gert Hoeffkes⁶, Anette-R Valdix⁷, Jan Schroeder⁸, Julia Herrenberger⁹, Alexander Stein¹⁰, Axel Hinke¹¹ and Dirk Arnold¹². Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC Cancer* 2014, 14:761)

77. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP: Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010
78. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevasizumab in cancer patients: a meta analysis. *JAMA* 2011, 305:487-494
79. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics* 2014; 8:13-25
80. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep; 15 (10):1065-75
81. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jul; 25 (7):1346-55
82. Bouchahda M, Macarulla T, Spano JP, et al. Cetuximab efficacy and safety in a retrospective cohort of elderly patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67:255
83. Jehn CF, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106:274
84. Sastre J, Grávalos C, Rivera F, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist* 2012; 17:339
85. Dotan E, Devarajan K, D'silva AJ, Beck A, Kloth DD, Cohen SJ, Denlinger C. Patterns of use and tolerance of anti-epidermal growth factor receptor antibodies in older adults with metastatic colorectal cancer. *Clin colorectal cancer.* 2014 sep; 13 (3):192-8. Doi: 10.1016/j.clcc.2014.05.003. Epub 2014 jun 26