

Yaşlı Hastalarda Kanser Kemoterapisi

Özge BOSTANKOLU¹, Banu ÖZTÜRK², Uğur COŞKUN²,
Süleyman BÜYÜKBERBER², Mustafa BENEKLİ²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

ÖZET

Yaşlı populasyon nüfusu dünya çapında giderek artmaktadır. Çoğu kanser tipleri 65 yaş ve üzeri hastalarda görülmektedir. Yaşlı hastalarda yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle kemoterapi ajanlarının farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri gençlerden bazı farklılıklar göstermektedir. Genellikle yaşlı kanser hastalarını daha az tedavi etme eğilimi mevcuttur. Çeşitli çalışmalarda yaşlı hastaların genç hastalar kadar kemoterapiden fayda görebilecekleri, toksisite oranlarının gençlerden daha fazla olmadığı bildirilmiştir. Tedavi planı yapmadan önce yaşam beklentisi ve fonksiyonel rezervi saptamak için fonksiyonel testler ve laboratuvar incelemeleri içeren kapsamlı bir geriatric değerlendirme yapılmalıdır. Bu derlemede, yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ve kanser tedavisine etkilerini ve yaşlı hastalarda daha sık görülen bazı kanser tiplerinin tedavi stratejilerini incelemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kemoterapi, Yaşlı hastalar

ABSTRACT

Cancer Chemotherapy in Elderly Patients

The number of elderly persons is rapidly increasing worldwide. Most of the cancer patients are diagnosed at 65 years and older. In elderly patients, because of age related physiologic changes, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of chemotherapy agents have some differences from these of young patients. Generally, there is a tendency of under treatment the older patients with cancer. Several studies has been shown that elderly patients can obtain similar benefits from treatment and the toxicity rates were not more than young patients. Before decision of cancer treatment plan, comprehensive geriatric assessment including functional test and laboratory evaluation should be done to determine life expectancy and functional reserve. In this review, we evaluated that age related physiologic changes and their effects on cancer treatment and analyzed treatment strategies of more frequent cancer types in elderly patients.

Key Words: Cancer, Chemotherapy, Elderly patients

YAŞLI HASTALARDA KANSER KEMOTERAPİSİ

1. Yaşlı Hastalarda Kanser

Yaşlı populasyon nüfusu arttıkça kanser insidansı da artmaktadır (1,2). Yaşlılarda performans durumu ve eşlik eden hastalıklar kanser tedavisini etkilemektedir (1). Yaşa bağlı fizyolojik değişimler kemoterapötiklerin farmakokinetik özelliklerini değiştirmektedir (3). Komorbiditesi olmayan yaşlılarda kanser tedavisi gençler kadar iyi sonuç vermektedir (4).

2. Yaşlılık Biyolojisi

İleri yaşlarda gerçekleşen hücresel ve moleküler değişimler kansere yatkınlığa neden olmaktadır. (5,6). Karsinogenezin geç dönemlerine ait hücrelerin dokularda birikimi, immün ve endokrin sistemlerdeki değişiklikleri, yaşı bağlı telomeras instabilitesi, hücrelerin yenilenme ve apoptozis yeteneğini kaybetmesi yaşlılarda kanser gelişimine yol açan mekanizmalardır (5,6).

3. Yaşlılarda Fizyolojik Değişimler

Yaşlılarda kök hücre rezervinde ve onarım kabiliyetinde azalma, vücut protein oranında azalma olurken yağ miktarında artma, organ fonksiyonlarında azalma nedeniyle kanser tedavisinin toksisitesi artmaktadır (6). Yaşlılarda serum IL-6, D-Dimer, CRP ve inflammatuar sitokinlerin ölçümü fonksiyonel kapasite ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesini sağlar. Optimal tedavi stratejisi kronolojik yaşı yanı sıra bu ölçümlerin yapılmasıyla belirlenir (7).

4. Yaşlı Hastaların Değerlendirilmesi

Kanser hastalarının değerlendirilmesinde ECOG yada Karnofsky performans statüsü kullanılır. Yaşlılarda bu skaladan daha kapsamlı değerlendirmelerle mortalite oranı tahmin edilebilir.

1. Bağımsız temel yaşam aktiviteleri: Yemek yeme, giyinme, banyo yapma gibi temel yaşam aktivitelerinin bir veya ikisinde bağımlılık 2 yıllık %30 mortalite ile ilişkilidir (8).

2. Bağımsız yaşayabilmek için gereken aktiviteler: Kendi yemeğini hazırlama, parasını kullanabilme, ilacını alabilme gibi aktivitelerin bir veya daha faz-

lasında bağımlılık 2 yıllık %15 mortalite ile ilişkilidir (8).

Yaşlılardaki ek hastalıklar yaşam beklentisi ve tedaviye toleransı olumsuz yönde etkiler. Yaşlılarda anemi, depresyon, deliryum, demans, düşme, kemik kırıkları gibi ek hastalıklar yaşam süresini azaltır, fonksiyonel bağımlılık yaratır (9). Sarkopeni yaşlılarda azalmış protein sindirimi ve buna bağlı azalmış aminoasit emilimi ve protein sentezi ile ilişkilidir. Denge katabolizma lehine bozulur. Malnutrisyon yaşlılarda KT öncesi değerlendirilmelidir.

Yaşlılarda performans statüsünü değerlendirmek için 5 parametre içeren yeni bir skala düzenlenmiştir (10).

Değişkenler:

1. Bir yıl veya daha kısa süre içinde istem dışı vücut ağırlığının %10 ya da fazlasının kaybı.

2. Kas gücü kaybı

3. Yavaş yürüme

4. Hareketlere başlamada güçlük

5. Fizik aktivitede azalma

Klinik gruplar:

– Fit: 0

– Pre-frail: 1-2

– Frail: 3 veya daha fazla.

5. Kemoterapötik Ajanlar

5.1. Antimetabolitler

5.1.a. Gempitabin: Primidin antagonistidir. Yarı ömrü 65 yaş üzeri ve kadın hastalarda uzar. Hepatik ve renal yetmezlikte doz ayarı gerekir (11). Yaşlılarda tek ajan kullanımı ile toksisite nadirdir (12).

5.1.b. Metotreksat: İleri yaş ve renal yetmezlikte toksisite artar, yaşlılarda kullanımı önerilmez (13). İleri yaş meme kanserli hastalarda CMF rejimi ile mukozit ve myelosupresyon gibi istenmeyen yan etkilerin sıklık ve şiddetinde artış görülmüştür (13).

5.1.c. 5-FU: Atılımı yaştan bağımsız ancak kadın hastalarda toksisite daha sıktır (14). Yaşlı hastalarda 5-FU kullanımı ile greyd 3-4 mukozit oranı artmaktadır (15). Metastatik kolorektal kanserli (KRK) yaşlı hastalarda 5-FU içeren rejimlerin toksisite ve

yanıt oranları genç hastalardan farklı bulunmamıştır (16). KKRK adjuvan tedavisinde lökopeni dışında toksik etkilerde fark görülmezken, genç hastalarla aynı ölçüde klinik yarar elde edilmiştir (17).

5.1.d. İrinotekan: 65 yaş ve üzeri hasta grubunda gençlere göre 2 kat daha sık diyare nötropeni görülmüştür (18).

5.2. Antrasiklinler

Yaşlı hastalarda ek risk faktörü yoksa antrasiklin kullanımıyla konjestif kalp yetmezliği (KKY) riskinde artış görülmemiştir (19). Doksorubisin içeren rejimlerin 65 yaş ve üzeri metastatik meme kanserli (MMK) hastalarda gençler kadar etkili olduğu ve akut yan etkiler ve kardiyotoksitenin genç hastalardan farklı olmadığı gösterilmiştir (20). Meme kanserinin adjuvan tedavisinde ileri yaş bir kontraendikasyon değildir, nötropeni, kardiyak disfonksiyon, yaşam kalitesinde azalma gibi etkilerle yaş arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (21).

5.3. Taksanlar

Taksanların kullanım dozunda yaş ve cinsiyet önemsizdir (18). Paklitaksel ve dosetakselin farmakokinetik özellikleri yaştan bağımsızdır. Yapılan bir çalışmada haftalık 80mg/m² paklitaksel rejimi 65 yaş ve üstü hasta grubuna verilmiş, MMK'li yaşlı hastalarda haftalık paklitaksel kullanımıyla ciddi toksisite insidansı düşük bulunmuş ve tolerabilite genç hastalardan farklı görülmemiştir (22). Dose-taksel dozunun yaşa göre ayarlanması önerilmektedir. Dosetaksel klirensi ileri yaşlarda %7'lik bir azalma gösterir (23).

5.4. Platinyum grubu

Yaşlı hastalarda sisplatin kullanımı nefrotoksisite insidansını beklenenden fazla arttırmaz (18). Myelosupresyon dışında yan etki insidansının düşük olması nedeniyle yaşlı hastalarda palyatif tedavide karboplatin sisplatin yerine kullanılır (18). Oksaliplatin yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı yapılmadan güvenle kullanılır. 70 yaş ve üzeri hastalarda FOLFOX4 rejimi ile nötropeni ve trombositopeni oranlarında genç hastalara kıyasla hafif artış gözlenmiştir (24).

5.5. Vinka Alkaloidleri

Yaşlı hastalarda etoposid kullanımı ile myelosupresyon ve mukozit insidansı artmaktadır (18). Vinorelbinin farmakokinetik özellikleri yaşla değişmez

(25). MMK'li yaşlı hastalarda vinorelbinin farmakokinetiği ve toksisitesi genç hastalarla benzer bulunmuştur (26).

6. Yaşlılarda Sık Görülen Kanserlerin Tedavisi

6. 1. Meme Kanseri

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser tipidir ve insidansı yaşla artar. Meme kanseri 65 yaş üzerindeki kadınlarda en sık kanserden ölüm nedenidir. Meme kanseri insidansı 80 yaşa kadar yaşla artar 80 ile 85 yaş arasında plato çizer (27).

Meme kanseri tedavi seçimi tümörün özelliklerine, hastanın yaşına, sağlık durumuna, menapozal duruma ve östrojen reseptör pozitifliğine bağlıdır. Endokrin tedavi postmenapozal hastalarda, kombine kemoterapi premenapozal hastalarda sıklıkla kullanılır. Östrojen reseptör negatif meme kanseri tedavisinde tek seçenek kemoterapötik ajanların kullanımıdır (28).

Meme kanserinde adjuvan tedavinin önemi bilinmesine rağmen yaşlı hastalarda toksisite riski nedeniyle daha az agresif rejimler tercih edilmektedir. Ancak ileri yaşın kemoterapi için bir kontraendikasyon olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Meme kanserinin adjuvan tedavisinde sıklıkla uygulanan AC rejimi yaşlılarda gençler kadar etkin bulunmuş hematolojik ve gastrointestinal yan etkileri bakımından anlamlı fark gösterilememiştir (21). Ancak CMF rejimi yaşlılarda daha toksik bulunmuş, özellikle grade 3-4 mukozit, diyare ve nötropeni yaşlı grupta daha sık görülmüştür (13). Yapılan bir metaanalizde yaşlı hastalarda adjuvan kombine kemoterapinin iyi tolere edildiği gösterilmiştir (29).

Yaşlı hastalarda meme tümörü iyi diferansiye ve hormon reseptörü taşıması nedeniyle iyi prognostik özelliklere sahiptir. Bu nedenle adjuvan ve metastatik aşamada endokrin tedavi yaşlılarda standart tedavi yaklaşımıdır, endokrin tedavi seçenekleri tükenildiğinde kemoterapi seçilebilir (30). MMK'li 65 yaş üzeri hastalarda haftalık paklitaksel uygulanması 65 yaş altı grupla kıyaslandığında yanıt oranları, sağ kalım ve yan etki profili bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (22). Retrospektif bir çalışmada doksorubisin içeren rejimler uygulandığında yaşlı hastalarda toplam ve hastalıksız sağkalım açısından gençlerle anlamlı fark görülmemiş, hematolojik toksisite gibi akut yan etkilerin ileri yaş grubu

bunda benzer sıklıkta olduğu bildirilmiştir (20). Yapılan başka bir çalışmada yaş ile doksorubisine bağlı konjestif kalp yemeziği arasındaki ilişki incelenmiş, önemli komorbiditesi olmayan yaşlı hastalarda doksorubisin kullanımıyla konjestif kalp yetmezliği riskinin yaşla artmadığı gösterilmiştir (19).

6.2. Kolorektal Kanseri

Kolorektal kanser her iki cinsiyette üçüncü sıklıkta görülen kanser tipidir. Erkeklerde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. 65 yaş üzerinde sıklığın artmaktadır. Kolon kanseri tedavisindeki etkinliği gösterilmiş olan 5-FU tedavisinin 65 yaş üzerindeki hastalarda kullanımı yaygın değildir (31). Ancak genç popülasyona benzer olarak nod pozitif KRK'li hastaların adjuvan tedavisinde 5-FU kullanımı mortaliteyi azaltmaktadır (32). Yedi çalışmayı içeren bir metaanalizde yaşlı hastalarda 5-FU uygulaması etkinlik ve toksisite açısından genç hastalarla benzer bulunmuştur (17).

İrinotekan ve okzalipatin seçilmiş metastatik KRK'li yaşlı hastalarda kullanılabilir (33). Oksalipatin içeren rejimler 65 yaş üzeri hastalarda genç popülasyon kadar etkin ve tolerabl bulunmuştur (34). Performans statusu iyi olan KRK'li yaşlı hastalar adjuvant veya palyatif kemoterapiden genç hastalar kadar fayda görmektedirler (15). Metastatik KRK'li yaşlı hastalarda 5-FU içeren rejimlerle en sık görülen yan etki diyare (%38) olup, diğer yan etkiler mukozit, el ayak sendromu, hematolojik toksisitedir. Gençlerle karşılaştırıldığında etkinlik ve toksisite benzer oranlarda bulunmuştur (16).

6.3. Over Kanseri

Yaşla birlikte insidans ve ölüm oranı artmaktadır. Kemoterapinin over kanserinde etkinliği ispatlanmış olsa da 65 yaş ve üstü yaşlı hastalara daha az oranda kemoterapi verilmektedir. Metastatik over kanserli ileri yaş hastalarda kemoterapi uygulanmasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %80'inin cerrahi tedavi gördüğü, %83 hastanın kemoterapi aldığı gösterilmiştir (35). Platin içeren rejimler (genellikle karboplatin) %50 hastada kullanılmış, platinle kombine siklofosfamid (%65) ve paklitaksel (%27) kullanıldığı saptanmıştır (36).

Platin içeren rejimler 65 yaş üzeri metastatik over kanserli hastaların %50 oranında kullanılmasına

rağmen sağkalım oranları genç popülasyona benzer oranda artmış ve paklitakselle kombinasyonla maksimum klinik yarar elde edilmiştir (36).

6.4. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri sıklığı 65 yaş üzerinde artmaktadır, tanı anında ortalama yaş 70'dir (37). Küçük hücreli akciğer kanserinin standart tedavisi kemoterapinin etkinliği gösterilmiştir, yaşlı hastalarda da platin içeren kemoterapi rejimleri uygulanmalıdır (38). Metastatik KHD(Küçük Hücre Dışı) akciğer kanserli yaşlı hastalarda tek ajan vinorelbin etkin ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneğidir (39,40). Evre IIIB ve VI hastaları içeren bir retrospektif analizde 70 yaş üzeri hasta grubunda karboplatin-paklitaksel kombinasyonu 70 yaş altı hastalarla benzer toksisite ve sağkalım oranları gösterilmiştir (41). Yaşlı ancak performans statusu iyi olan hastalarda platin içeren kombine kemoterapi rejimleri, performansı daha kötü hastalarda tek ajan terapisi önerilmektedir (42).

6.5. Lenfoma

Lenfoma yaşlı hastalarda sık görülen bir hastalıktır, hastaların %50'si 65 yaş ve üzerindedir (43). Yaşlılarda lenfomanın prognozu daha kötüdür. Daha agresif subtipler görülür, çok merkezli bir çalışmada yaşlılarda en sık görülen subtipler lenfositik/lenfoplazmositik, diffüz büyük B hücreli ve periferik T hücreli lenfoma olarak bildirilmiştir (44). Eşlik eden hastalıklar ve performans durumunun yanı sıra ilaçların metabolizmasındaki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle optimal tedaviler uygulanması esnasında yaşlı hastalarda zorluklar yaşanmaktadır. Diffüz büyük B hücreli lenfomanın standart tedavisi CHOP rejimi ile yaşlı hastalarda toksisitenin arttığı bildirilmiş, bununla birlikte toksisite nedeniyle doz azaltıldığında tedavi başarısının düştüğü saptanmıştır (45). Yaşlı Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastalarında CHOP rejiminin genç popülasyon kadar etkin ve tolerabl olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (46). Rituximab (R) eklenmesi ile yanıt oranı ve sağkalım artmaktadır (47). Yaşlılarda artan nöropeni ve enfeksiyon riski nedeniyle G-CSF desteğiyle R ve CHOP tedavilerinin kullanımı önerilmektedir (48). Mantle hücreli lenfoma ve folliküler lenfomalı yaşlı hastaların tedavisinde CHOP rejimi

minden daha üstün bir rejim gösterilememiştir.

Yaşlılarda Hodgkin hastalığı daha agresif seyirlidir, erken relapslar sık görülür (49,50). ABVD, BE-ACOPP, Stanford V gibi standart rejimler yaşlılarda daha toksik olabilir (51). Yaşlı hastalarda bleomisine bağlı pulmoner toksisite insidansı ve mortalitesi daha yüksektir (52). NHL'lı hastalarda iyi tolere edilen ve Hodgkin hastalığına etkin ilaçları içeren CHOP rejimi ($\pm$ tutulu alan radyoterapisi) ile Hodgkin hastalığı olan yaşlı hastalarda kabul edilebilir toksisite ile yüksek yanıt oranları elde edilmiştir (51).

7. Yaşlılarda Kanser Tedavisine Yaklaşım (NCCN Guidelines)

1. Kemoterapi planlanan 70 yaş ve üzerindeki hastalara kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.
2. Kemoterapi dozu 65 yaş ve üzerindeki hastalarda GFR'e göre hesaplanmalıdır.
3. İlk dozda toksisite gelişmemesi durumunda sonraki dozlar arttırılmalıdır.
4. CHOP, siklofosfamid, doksorubisin gibi toksik ajanların 65 yaş ve üzerindeki hastalarda kullanımında profilaktik filgrastim ve pegfilgrastim uygulanmalıdır.
5. Hastaların Hb düzeyi 12 gr/dl ve üzerinde tutulmalıdır.
6. Yaşlı hastalarda, uygunsa, kapesitabin ve doksorubin yerine florinli primidin analogları ve liposomal doksorubisin tercih edilmelidir.

8. Sonuç

Yaşlı hastalarda kanser görülme insidansı ve kansere bağlı mortalite yüksektir. Yaşlı kanser hastalarında tedavi verilirken kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. İleri yaş kanser tedavisinde kontraendikasyon oluşturmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rao AV, Seo PH, Cohen HJ. Geriatric assessment and comorbidity. *Semin Oncol* 31: 149-159, 2004.
2. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control* 14: 32-43, 2007.

3. Dale DC. Poor prognosis in elderly patients with cancer: the role of bias and undertreatment. *J Support Oncol* 1: 11-17, 2003.
4. Anisimov VN. The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal. *Comprehensive Geriatric Oncology. Crit Rev Oncol Hematol* 45: 277-304, 2003.
5. 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.
6. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 1: 18-24, 2003.
7. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control* 14: 7-12, 2007.
8. Ramos LR, Simoes EJ, Albert MS. Dependence in activities of daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality in older urban residents in Brazil: a 2-year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 49: 1168-1175, 2001.
9. Balducci L. Epidemiology of anaemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Ger Soc* 51: 2-9, 2003.
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 56A:M146-56, 2001.
11. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *J Clin Oncol* 18: 2780-2787, 2000.
12. Shepherd FA, Abrat RP, Anderson H, et al. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 24:S50-S55, 1997.
13. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, metotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 18: 1412-1422, 2000.
14. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 20: 1491-1498, 2002.
15. Popescu RA, Norman A, Ross J, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 17: 2412-2418, 1999.
16. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 42: 336-340, 1998.

17. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345: 1091-1097, 2001.
18. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Seminars in Oncology* 31: 160-174, 2004.
19. Ibrahim NK, Hortobagyi GN, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: the M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 43: 471-478, 1999.
20. Ibrahim NK, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin-based chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. *Arch Intern Med* 22: 882-888, 1996.
21. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, et al. A prospective pharmacologic evaluation of age related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 18: 521-529, 2000.
22. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al. Weekly paclitaxel in women age 65 and above with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 73: 85-88, 2002.
23. Bruno R, Vivie N, Veyrat-Foller C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 1: 163-169, 2001.
24. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24:4085-4091, 2006.
25. Wargin WA, Lucas VS. The clinical pharmacokinetics of vinorelbine (Navelbine). *Semin Oncol* 21: 21-27, 1994.
26. Sorio R, Robieux I, Galligioni E, et al. Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 33: 301-303, 1997.
27. Chu C, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival and mortality rates. *National Cancer Inst* 88:1571-1579, 1996.
28. Buzdar A. The place of chemotherapy in the treatment of early breast cancer. *Br J Cancer* 78: 16-20, 1998.
29. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352: 930-942, 1998.
30. Boer K. Effective treatment strategy in elderly breast cancer patients. *Orv Hetil* 146: 15-21, 2005.
31. Sundararajan V, Grann VR, Jacobson JS, et al. Variations in the use of adjuvant chemotherapy for node-positive colon cancer in the elderly: a population-based study. *Cancer J* 7: 213-218, 2001.
32. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med* 136: 349-357, 2002.
33. Aparicio T, Desrame J, Lecomte T, et al. Oxalipatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer* 89: 1439-1444, 2003.
34. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004.
35. Sundararajan V, Hershman D, et al. Variations in the use of study. *J Clin Oncol* 20: 173-178, 2002.
36. Hershman D, Jacobson JS, McBride R, et al. Effectiveness of platinum-based chemotherapy among elderly patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 94: 540-549, 2004.
37. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on the U.S. cancer burden. *Cancer* 94:2766-2792, 2002.
38. Okamoto H, Watanabe K. Recent topics in chemotherapy for elderly patients with lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 27: 1097-1104, 2000.
39. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 362-367, 2003.
40. Curran MP, Plosker GL. Vinorelbine: A review of its use in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Drugs Aging* 19: 695-721, 2002.
41. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 98: 779-788, 2003.
42. Lilenbaum R. Management of advanced non-small-cell lung cancer in elderly populations. *Clin Lung Cancer* 5: 169-173, 2003.
43. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 25:1916-1923, 2007.

44. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 8:973-978, 1997.
45. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol* 22:4302-4311, 2004.
46. Sonneveld P, de Ridder M, Vanderlelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with diffuse non-Hodgkin's lymphoma using HOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 13:2530-2539, 1995.
47. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346:235-242, 2002.
48. Apro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 42:2433-2453, 2006.
49. Guinee VF, Giacco CG, Durand M, et al. The prognosis of Hodgkin's disease in older adults. *J Clin Oncol* 9:947-953, 1991.
50. Diaz-Pavon JR, Cabanillas F, Majus A, et al. Outcome of Hodgkin's disease in elderly patients. *Hematol Oncol* 13:19-27, 1995.
51. Kolstad A, Nome O, Delabie J, et al. Standard CHOP-21 regimen as first line therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leukemia&Lymphoma* 48:570-576, 2007.
52. Martin WG, Ristow KW, Haberman TM, Clgan JP, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30:7614-7620, 2005.

Yazışma Adresi

Dr. Banu Öztürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Onkoloji BD.

06500, Beşevler

ANKARA

Tel: (0.312) 202 41 97

Faks: (0.312) 215 87 10

e-mail: drbanutr@yahoo.com