

Retrospective Evaluation of Sixty Five Year and Older Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Altmışbeş Yaş ve Üzeri Metastatik Kolorektal Kanseri Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Havva Yeşil Çinkır¹, Berna Öksüzoğlu²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, Gaziantep, Türkiye

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.09.2018 Dergiye Kabul Tarihi: 26.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2019.57441

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: 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.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma Ekim 2010 ile Ekim 2014 tarihleri arasında Dr. A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK tanılı 139 hastanın dosya arşivi taranarak retrospektif olarak yapıldı.

BULGULAR: Hastaların ortanca yaşı 73 (65-87) 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. Çoğunluğunu erkek (% 57) cinsiyet oluşturmaktaydı. Tüm hasta grubu için genel sağkalım (GSK) 12.09 ay (% 95 GA; 9.5-14.64) idi. Yaş aralığına göre ortanca GSK 65-74 yaş arası 16.39 ay (% 95 GA;10.3-22.4), 75 yaş ve üzeri 12.87 ay (% 95 GA; 9.2-16.5) (p: 0.906) idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kronolojik yaş tedavi planlamasında negatif bir faktör olarak düşünülmemelidir. Tanı ve evreleme sonrasında hastanın kişisel istekleri de gözönüne alınarak multidisipliner yaklaşım ile tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Karşılaşılabilecek toksisiteler için yakın ve dikkatli takip yapılmalı, gerekli durumlarda destek tedaviler uygulanmalıdır

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, metastaz

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study was planned with the aim of assessing general characteristics, performance status, applied treatments and survival rates of patients diagnosed with metastatic colorectal cancer (CRC) over the age of 65 years.

METHODS: This study was conducted between October 2010 and October 2014 at Dr. A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology Clinic. The files in the archives were scanned retrospectively and 139 patients diagnosed with colorectal cancer, who were 65 years or older in the metastatic stage were identified.

RESULTS: The median age of the patients was 73 (65-87). When evaluated according to age range, 81 (58.3%) of the patients were aged between 65-74, 53 (38.1%) were between 75-84 years and 5 (3.6%) were over 85 years old. The majority (57%) were male.

Overall survival was 12.09 months (% 95 GA; 9.5-14.64). According to age range, median OS was 16.39 months between 65-74 years, 12.87 months (% 95 GA; 9.2-16.5) (p: 0.906) over 75 years.

DISCUSSION and CONCLUSION: Advanced age should not be considered as a negative factor in planning treatment. After diagnosis and staging, multidisciplinary approach and treatment options should be applied considering personal wishes of the patient. Close and careful follow-up should be performed for toxicities that may be encountered, and supportive care should be applied when necessary.

Keywords: Colorectal cancer, metastasis, elderly

GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde genel nüfus içindeki yaşlı insan sayısı hızla artmaktadır. Bu durumda 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).

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.

GEREÇ ve YÖNTEM

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. Çalışma için yerel izinler ve etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK'li hastalar dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyeti, performans durumu, tanı tarihi, tümörün yerleşim yeri, histolojisi, evresi, opere olmuş ise operasyon

tarihi, metastaz yerleri, RAS durumu, metastazektomi yapılmış ise yeri ve tarihi, metastatik evrede aldığı tedaviler, yan etkiler kaydedildi. Hastaların performans durumu değerlendirmesi Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) değerlendirmesi ile yapıldı. Hastaların evrelemesi TNM AJCC 2010 sınıflamasına göre kaydedildi. Tedavi ilişkili yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versiyon 4.0'e göre değerlendirildi.

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

SONUÇLAR

Kliniğimizde dosya numarası verilen 1444 KRK'li hastanın 512'si 65 yaş ve üzeri idi. Çalışmaya dosya verileri kullanılabilir, metastatik evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK tanılı 139 hasta dahil edildi. Hastaların metastatik evredeki ortanca yaşı 73 (65-87) 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. Tablo 1'de hastaların klinik ve demografik özellikleri gösterilmektedir.

Hastaların 102'si (%73,3) tanı anında metastatik evrede idi. Bu hastaların 62'si evre 4A, 40' 1 evre 4B idi. 37 hasta tanı anında erken evre olup takiplerinde metastatik evrede 65 yaş ve üzerideydi. Tablo 2'de metastatik KRK'li hastaların tümör özellikleri gösterilmektedir. Tümör lokalizasyonu en sık rektum (%46) idi. Histolojik alt tip en sık adenokarsinom idi.

Hastaların kolorektal bölgedeki primer lezyonun operasyon şekline göre; 47 (%33,8) hastaya palyatif, 45 (%32,4) hastaya küratif amaçla operasyon uygulanmıştı, 47 (%33,8) hastaya operasyon yapılmamıştı. Primer lezyonu opere edilen hastalarda operasyon için en sık neden obstrüksiyon bulguları idi. Hastaların %13,6' sına metastazektomi

uygulanmıştı. On yedi hastaya 1 kez, 1 hastaya 2 kez ve 1 hastaya da 3 kez uygulanmıştı. En sık metastazektomi yeri %89 oranında karaciğerdi.

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. Metastazektomi sonrası 19 hastaya kemoterapi uygulandı. Hastaların aldığı kemoterapi protokollerine göre değerlendirildiğinde (Tablo 3) 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.

Takip sırasında 48 (%34.5) hastada tedavi ilişkili yan etki gözlemlendi. Tüm derecelerde yan etkiler sırasıyla; halsizlik 40 (%28.7), anemi 42 (%30.2), lökopeni 38 (%27.3), bulantı-kusma 35 (%25.1), mukozit 30 (%21.5), diyare 20 (%14.3), trombositopeni 20 (%14.3), febril nötropeni 7 (%5), akut böbrek yetmezliği 1, periferik nöropati 15 (%10.7) ve derin ven trombozu 2 hastada gözlemlendi. En sık 3-4. derece hematolojik yan etki olarak lökopeni 12 (%8.6), anemi 7 (%5) ve trombositopeni 28 (%1.4) hastada; non-hematolojik yan etki olarak diyare 6 (%4.3), mukozit 5 (%3.5) ve halsizlik 2 (%1.4) hastada gözlemlendi. 38 (%27.3) hastaya kemoterapi doz reduksiyonu uygulandı. Hiçbir hastada yan etkiye bağlı ölüm saptanmadı.

Ortanca takip süresi tüm grup için 11 ay (1-108) olarak bulundu. Bu takip süresinde toplamda 91 (%65,5) hastanın öldüğü saptandı. 59 kadın hastanın 39'u, 80 erkek hastanın 52'si yaşamını yitirdi. Kaplan-Meier sağkalım analizinde tüm hasta grubu için median genel sağkalım (GSK) süresi 12.09 ay (%95 Güven aralığı (GA); 9.5-14.64; 0.36-46.3 ay) idi. Tedavi alanlarda median GSK 19.25 ay (%95 GA; 13.9-24.5; 2.79-46.39), tedavi almayanlarda 3.3 ay (%95 GA; 2.1-4.6 ay) idi.

Yaş aralığına göre ortanca GSK 65-74 yaş arası 16.39 ay (%95 GA;10.3-22.4), 75 yaş ve üzeri 12.87 ay (%95 GA; 9.2-16.5) (p:0.906) idi (Şekil 1).

Yandaş hastalığı olanlarda ortanca GSK süresi 13.2 ay iken olmayanlarda 18.5 ay (p:0.703) idi.

Tümör lokalizasyonuna göre ortanca GSK süresi sağ kolon (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon 2/3 proksimali) yerleşimli olanlarda 12.09 ay (%95 GA; 8,4-15,7), sol kolonda (sigmoid kolon, inen kolon, splenik fleksura, transvers kolon distali, rektum) 16.39 ay (%95 GA; 10,9-21,8) (p:0.944) idi. Metastazektomi operasyonu yapılanlarda ortanca GSK süresine ulaşamadı, yapılmayanlarda ise 13.2 ay (%95 GA; 8,28-18,1) (p:0.001) idi.

Tablo 1. 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 Statüsü (ECOG)	
PS 0-1	82 (%59)
PS 2	46 (%33,1)
PS 3	11 (%7,9)
Yandaş hastalık	
Tek	49 (%39,2)
İki	25 (%17,9)
Üç veya daha fazla	5 (%3,5)
Yok	50 (%35,9)

Tablo 2. Metastatik Evrede 65 yaş ve üzerinde olan KRK'li 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 Yüzlük 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)

Tablo 3. Hastaların metastatik evredeki kemoterapi uygulamaları

Hastaların aldığı tedaviler	Sayı (Yüzde oranı)
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)
Setuksimab ile kombine	3 (% 8,8)
Ziv-aflibercept ile kombine	2 (% 5,8)
3. basamak tedaviler	
Bevasizumab ile kombine	5 (%45,4)
Setuksimab ile kombine	3 (%27,2)

TARTIŞMA

Yaşlı hasta psikolojik, sosyoekonomik, ailesel ve toplum sağlığı açısından 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 değişiklik gösterir (2). Son yıllarda tanı ve tedavide olan gelişmelere rağmen kolorektal kanser önemli sağlık sorunudur. KRK' li vakaların % 70'i altmışbeş yaş ve üzerinde görülmektedir. Metastatik KRK'de tedavinin amacı semptomların palyasyonu, yaşam kalitesinin artırılması ve yaşam süresinin iyileştirilmesidir. Geçmiş yıllarda anti-metabolit olan 5-fluorourasil 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.

Evre 4B kolon kanseri tanılı 65 yaş üzeri 64 hastanın dahil edildiği çalışmada primer tümör rezeksiyonu yapılan grupta median GSK 12.43 ay iken opere edilmeyen grupta ise 3.58 ay olarak saptanmıştır ($p<0.001$) (3). Çalışmamızda hastalar primer lezyona uygulanan operasyon şekline göre palyatif ve küratif amaçlı olarak analiz edildi. 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.

KRK'de karaciğer (KC) en sık metastaz bölgesidir. Bu durum gastrointestinal sistemin venöz drenajının doğrudan KC'e olmasından kaynaklanmaktadır. KRK' li hastaların tanı anında % 20 ve takipleri sırasında % 50'sinde KC metastazı gelişir (4). Bizim hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak en sık metastaz yeri KC idi. KC metastazlı hastaların sadece % 10-20'lik kısmında metastazektomi şansı vardır (5). KC metastazlarının unrezektable olması kötü prognozu gösterir. Kolon kanseri tanılı ve KC'e cerrahi işlem uygulanmış, geniş hasta katılımı (7764 hasta) olan bir çalışmada genç ve yaşlı hastalarda metastazektomi sonuçları rapor edilmiştir. 70 yaş ve üzeri olan 1624 hastanın analizinde 3 yıllık median sağkalım süresi 43 ay olarak bildirilmiştir ve genç hastalar ile kıyaslandığında 3 yıllık hastalısız sağkalım oranı %37 olup, iki grup arasında farklılık gösterilememiştir (p:0.051) (6). Bizim hastalarımızın %13,6'sına metastazektomi uygulanmıştı. Uygulanan hastalarda ortanca sağkalım süresine ulaşamazken, uygulanmayanlarda ise 12 ay idi. Metastazektomi uygulanması yaşam süresini etkileyen bağımsız faktördür.

Metastatik KRK tedavisinde kemoterapi iyi tanımlanmış palyatif tedavi seçeneğidir. Kemoterapi bağımsız olarak yaşam süresi için prediktif belirteçtir. 22 klinik çalışmanın analizinde 70 yaş üzeri 629 hasta analiz edilmiştir (7). Çalışmada 5-FU içeren kemoterapi rejimlerinin genç ve yaşlı hastalarda benzer PFS (5.5 aya karşın 5.3 ay, p:0.01) ve OS (10.8 aya karşın 11.3 ay, p:0.31) sonuçları gösterdiği, ve toksisite açısından gruplar arasında farklılık olmadığı saptanmıştır. Metastatik KRK tedavisinde kullanılan irinotekan ile yapılan bir faz 3 çalışmada, PFS ve OS değerlerinin kronolojik yaştan etkilenmediği, fakat yaşlı hastalarda 3-4. derece diyare ve nötropeni açısından dikkatli olunması gerektiği rapor edilmiştir (8). 5-FU ve kapesitabine, okzaliptatin eklendiği MRC

FOCUS2 çalışmasında hastaların % 43'ü yetmiş beş yaş ve üzeri, % 13'ü ise seksen yaş üzeriydi. Bu çalışmanın sonucunda, doz redüksiyonu ile tedaviye başlama gibi uygun dizayn ile yaşlı ve frajil hastaların da klinik çalışmalara katılabileceği gösterilmiştir (9). Bu çalışmada 5-FU'ya doz azaltılmış okzaliptatin eklenmesi ile PFS'de anlamlı farklılık oluşturmadığı (5.8 aya karşın 4.5 ay, p:0.07), 5-FU'nun kapesitabin ile değiştirilmesinin de yaşam kalitesinde yükselme oluşturmadığı ve toksisite riskinde artış gösterdiği saptanmıştır. Yaşlı hastalarda kemoterapi toksisitesini azaltmak için 'stop and go' rejiminin veya 5-FU bazlı kemoterapinin idame olarak uygulanmasının daha yararlı olabileceği düşüncesi oluşmuştur. OPTIMOX-1 çalışmasında 76-80 yaş arası hastalarda 'stop and go' rejimi (6 kür FOLFOX-7, sonrasında 12 kür 5-FU ve takibinde yeniden FOLFOX-7 başlanması) uygulanmış olup progresyona kadar verilmiş olan FOLFOX-4 rejimi ile benzer etkililik ve tolerabilite gösterilmiştir (10).

Yaşlı hastalar yandaş hastalıklar, performans düşüklüğü ve uzun tedavi süreleri nedeni ile palyatif kemoterapi sırasında sıkıntı yaşamaktadırlar (3). Yaşlılarda yandaş hastalık insidansı yüksektir. Bu hastaların genel tıbbi durumlarındaki karmaşıklık, kanserin getirdiği ek sorunlar nedeniyle daha da güç bir hal alır (11). Çalışmamızda hastaların % 64'ünde en az bir tane olmak üzere yandaş hastalık mevcuttu ve sağkalımı olumsuz etkilemekteydi.

Çalışmamızda hastaların %27.3'üne kemoterapi uygulaması sırasında doz redüksiyonu yapılmıştı. Genel olarak hastaların kemoterapi tolerasyonu iyiydi. Fakat çalışmanın retrospektif dizayn edilmesi yan etki bilgilerinde eksikliklere yol açmış olabilir.

Metastatik KRK tedavisinde hedef biyolojik ajanlar geniş yer almaktadır. İlaçlar ile ilgili çalışmalar ve eşliğinde tartışmalar devam etmektedir. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibisyonu üzerinden etki eden bevasizumabın yaşlı hastalarda kullanımını cesaretlendiren çalışmalar olmasına rağmen 70 yaş ve özellikle 75 yaş üzeri hastalarda kullanımı ile ilgili belirsizlik mevcuttur (12). Yapılan dört randomize çalışmanın analizinde >65 yaş hastalarda konvansiyonel kemoterapiye bevasizumab eklenmesinin PFS ve OS'de

belirgin yararı olduğu saptanmıştır (13). Fakat, ileri yaş hastalarda arteriyel tromboembolik olayların görülme sıklığında artış gözlenmiştir. BRİTE çalışmasında bevasizumab içeren 1. basamak kemoterapi sonuçlarında PFS açısından yaş grupları arasında farklılık saptanmamış. Fakat ilerleyen yaş ile birlikte OS'de düşüş rapor edilmiştir (< 65 yaş, 26.0 ay; 65-75 yaş, 21.1 ay; 75-80 yaş, 20.3 ay; ≥ 80 yaş, 16.2 ay) (14). AVEX, çok merkezli, faz 3 bir çalışma olup ileri yaş hastalarda kapesitabin tedavisine bevasizumabın eklenmesi ile OS'de değişiklik gözlenmezken PFS'de anlamlı artış saptanmıştır (9.1 aya karşın 5.1 ay; p<0.01) (15). Ziv-aflibercept rekombinant füzyon proteinidir. Hem VEGF ve hem de plasental growth faktörü bağlar ve Vegf trap olarak adlandırılır. VELOUR çalışmasında genel sağkalımda 1,4 aylık yarar gözlenmiştir (13.5 aya karşın 12.1 ay, p:0.003). Alt grup analizde daha önce bevasizumab almamış olan hastalarda sağkalım yararının daha belirgin olduğu gözlenmiştir (16). 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-epidermal growth faktör (EGFR) tedavilere yanıt için prediktiftir. PRIME ve FIRE-3 çalışmalarında anti-EGFR tedaviler için sadece KRAS kullanılmaması NRAS durumunun da bilinmesi gerektiği gösterildi (17,18). Bizim çalışmamızda hastaların % 41'inde K-RAS durumu bilinmemekteydi. Bir hastada KRAS mutant/ NRAS mutant olmayan, 1 hastada KRAS mutant/ NRAS mutant olarak saptandı. NRAS durumunun bilinme oranının düşük olmasındaki neden testin hastanemiz ve Türkiye koşullarında son zamanlarda uygulanması idi.

Primer tümör lokalizasyonun prognostik etkisi ilk olarak 1990 yılında rapor edilmiştir (19). Arnold ve arkadaşlarının çalışmasında sağ kolon yerleşimli olan hastalarda sol kolon yerleşimli olanlara göre genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha kötü idi (20). Literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda sol kolon yerleşimli olanlarda genel sağkalım süresi daha uzundu.

Retrospektif olarak dizayn edilmesi çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri idi. Bu nedenden dolayı hastaların tedavi ilişkili yan

etki bilgilerinde ve kapsamlı geriatrik değerlendirme skorlamalarında eksiklikler gözlenmiştir.

SONUÇ

Kronolojik yaş tedavi planlamasında negatif bir faktör olarak düşünülmemelidir. Tanı ve evreleme sonrasında hastanın kişisel istekleri de gözönüne alınarak multidisipliner yaklaşım ile tedavi seçenekleri uygulanmalıdır. Tedavinin temel taşı olan cerrahi gözdardı edilmemelidir. Kombinasyon kemoterapi rejimleri ve hedef tedavilerin uygulanmasından kaçınılmamalıdır. Karşılaşılabilecek yan etkiler için yakın ve dikkatli takip yapılmalı, gerekli durumlarda destek tedaviler uygulanmalıdır.

Conflict of interest:None

REFERANSLAR

1. Tuna S. Kanserli geriatrik hastalarda komorbidite ve klinik değerlendirme. Türk Onkoloji Dergisi 2007;4:192-96.
2. 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.
3. Ahn HJ, Oh HS, Ahn Y, et al. Prognostic Implications of Primary Tumor Resection in Stage IVB Colorectal Cancer in Elderly Patients. Ann Coloproctol.2014;30 (4):175-81.
4. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer.1996;78:918-26.
5. Adam R. Chemotherapy and surgery:New perspectives on the treatment of unresectable liver metastasis. Ann Oncol 2003;14:13-16.
6. Adam R, Frilling A, Elias D, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. Br J Surg. 2010;97: 366-76.
7. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol. 2004;15:1330-38.
8. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003;21:807-14.
9. 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;377:1749-59.

10. Figer A, Perez-Staub N, Carola E, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer*. 2007;110:2666–71.
11. 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;55:241-52.
12. Hofheinz R, Petersen V, Kindler M, et al. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC Cancer*. 2014;14:761.
13. 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;136:737-43.
14. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology*. 2010;78:329-39.
15. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1077-85.
16. Patel A, Sun W. Ziv-aflibercept in metastatic colorectal cancer. *Biologics* 2014;8:13-2.
17. 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;15(10):1065-75.
18. 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;25(7):1346-55.
19. Bufill, J.A. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med*. 1990;113:779–8.
20. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28:1713–29.