

Yaşlılarda Akciğer Kanseri

Meral Gülhan

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çorum

Akciğer kanseri yaşla birlikte görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde ortalama hastalık yaşı 70 civarında olup olguların yaklaşık üçte ikisi 65 yaş üzerindedir (1,2). Bu oranın gelecek iki dekatta daha da artması beklenmektedir (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde sık görülen kanser türlerinin yaşa göre dağılımı ve akciğer kanseri ile karşılaştırılmasına bakıldığında yaşlılarda akciğer kanseri görülme oranının kolon, meme ve prostattan yüksek olduğu, yaşlılarda akciğer kanserine bağlı ölüm oranının ise bu üç kanserin toplamından fazla olduğu görülmektedir (**Tablo 1**) (2). Ülkemizde daha erken yaşta sigaraya başlama ve daha çok sigara tüketimi nedeni ile akciğer kanseri ortalama yaşı gelişmiş ülkelere göre daha düşüktür. Çok merkezli prospektif bir çalışma olan "Türkiye'nin Akciğer Kanseri Haritası" çalışmasının verilerine göre ortalama yaş 60.9'dur (4). Buna rağmen yaşla birlikte artış gösteren bir hastalık olması nedeniyle ülkemizde de 65 yaş üzeri olgular önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Savaş Dairesi'ne ait son veriler 2014 yılına ait olup 2017 raporunda açıklanmıştır. Bu rapora göre erkeklerde ve kadınlarda akciğer kanseri yaş dağılımı **Tablo 2**'de verilmiştir. En yüksek insidans erkeklerde 70-74 yaş arasında (410.6/100.000), kadınlarda 75-79 yaş aralığında (61.6/100.000) bulunmuştur (5).

Akciğer kanser ileri yaş kanseri olmasına rağmen bu konuda yapılan çalışmalara bakıldığında, büyük çoğunluğunda, > 70 yaş olmanın çalışmadan dışlama kriterleri arasında yer aldığı görülmektedir. Bu olguların çalışmalarda temsiliyeti %10'nun altındadır (6). Sonuç olarak yaşlılarda, özellikle 70 yaş üzeri olgularda akciğer kanserine yönelik kanıta dayalı hareket etmek zordur. Multiple kronik komorbiditeler, çoklu ilaç kullanımı, bozuk fonksiyonel durum ve tedavi çalışmalarında yeterli kanıt olmaması nedeniyle yaşlı olgular gençlere göre daha az efektif tedavi görmektedirler. Tedavi uygula-

Tablo 1. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşa göre (< 65 yaş/≥ 65 yaş) akciğer kanseri ve diğer kanserlerin görülme sıklıkları ve ölüm oranları (2).

	Akciğer-bronş	Kolon-rektum	Meme	Prostat
Toplam vaka (n)	224.390	134.490	246.660	180.890
< 65 yaş (n/%)	72.170 (%32.2)	53.870 (%40)	139.720 (%56.6)	78.320 (%43.3)
≥ 65 yaş (n/%)	152.220 (%67.8)	80.620 (%60)	106.940 (%43.4)	102.570 (%56.7)
Toplam ölüm (n)	158.080	49.190	40.450	26.120
< 65 yaş (n/%)	44.730(%28.3)	14.980(%30.5)	17.020 (%42.1)	2.740 (%10.5)
≥ 65 yaş (n/%)	113.350 (%71.7)	34.210 (%69.5)	23.430 (%57.9)	23.380 (%89.5)

Tablo 2. Türkiye'de yaşa özel akciğer kanseri hızları (5).

Yaş aralığı (yıl)	Erkek (yüz binde)	Kadın (yüz binde)
45-49	41,9	10,0
50-54	97,1	19,7
55-59	186,6	31,1
60-64	275,8	39,6
65-69	354,8	46,8
70-74	410,6	55,8
75-79	382,5	61,6
80-84	314,3	52,7
85 ve üzeri	203,9	47,0
Genel	52,5	8,7

nan olgularda ise gençlere göre daha fazla toksisite geliştiği görülmektedir. Toksikiteyi azaltmak ve sağkalımı artırmak için bu olguların da içinde olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (7).

Bu makalede mevcut güncel verilere dayanarak yaşlılarda akciğer kanseri taraması, evrelere göre tedavi yaklaşımı ve tedavi için hasta seçiminde uygulanması gereken kapsamlı geriatrik değerlendirme konuları ile ilgili bilgi aktarılacaktır.

Yaşlılarda Akciğer Kanseri Taraması

Düşük doz bilgisayarlı tomografi (DDBT) ile tarama, akciğer kanseri erken tanısında etkinliği gösterilmiş bir yöntemdir. Sonuçları 2011 yılında açıklanan Amerika çalışması "National Lung Screening Trial (NLST)" ile mortalitede %20 azalma sağlanmıştır (8). Bu olumlu sonuca rağmen DDBT ile taramanın yararları ve zararları hala tartışılma-

ya devam edilmektedir. Yaşlılarda akciğer kanseri taraması da tartışmalı bir konudur. NLST çalışmasına alınan olguların sadece %25'i 65 yaş üzerindedir. Sonradan yapılan analizlerde 65 yaş üzeri olgularda da gençlerle benzer yarar sağlandığı ve hatta bu olgularda pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri'nde rehberlerde küratif tedaviye engeli bulunmayan olgularda 75-80 yaşına kadar DDBT ile tarama önerilmektedir (9,10)

Erken Evre Hastalıkta Tedavi

Seçilmiş, yaşlı, erken evre olgularda standart tedavi cerrahi rezeksiyondur. Perioperatif komplikasyon riski yüksek olan hastalarda radyoterapi cerrahi tedaviye alternatif olabilir (3,11).

Erken evre ve rezektabl tümör sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Rezektabilite oranı < 55 yaşında %15.3 iken, > 75 yaş olgularda %25 olarak bildirilmiştir (12,13). Buna karşılık yaşlılarda cerrahi tedavi oranları daha düşüktür. Yapılan SEER veritabanı çalışmasında genç olguların operasyonu reddetme oranı %8 iken, yaşlılarda bu oran %30 bulunmuştur (14). Yaş nedeniyle yetersiz tedavi önemli bir sorundur. Öte yandan iyi değerlendirilmeden yapılan operasyonlar da morbidite ve mortalitede artmaya yol açar. Yapılan bir çalışmada, erken evre majör rezeksiyon yapılan genç olgularda mortalite %0.45 iken > 75 yaş olgularda %1.2 bulunmuştur (15). Cerrahi tedaviye uygun hastanın doğru seçimi hayati öneme sahiptir.

Preoperatif değerlendirme: Cerrahi tedavi için uygunluğa karar verirken hastanın kronolojik yaşından çok fizyolojik durumu önem taşır. Hastanın performansı ve komorbiditeleri dikkate alınmalı, özellikle kardiyak ve pulmoner yönden titizlikle değerlendirilmelidir (11).

Kardiyak değerlendirme: "American Heart Association" (AHA) ve "American College of Cardiology" (ACC) tarafından, kardiyak cerrahi dışı operasyonlar için preoperatif değerlendirme rehberi yayınlanmıştır (16). Komplikasyonlar için altı bağımsız faktör mevcuttur. (I) Yüksek riskli cerrahi (toraks cerrahisi yüksek riskli); (II) İskemik kalp hastalığı öyküsü; (III) Konjestif kalp yetmezliği öyküsü; (IV) Serebrovasküler hastalık öyküsü; (V) İnsülin tedavisi gereken diyabet hastalığı; (VI) Kreatinin > 2 mg/dL. Bu değişkenlere göre majör kardiyak komplikasyon oranı 0,1,2,3 risk gruplarında sırasıyla %0.5, %1.3, %4, %9 olarak bildirilmiştir (17). Kötü fonksiyonel durum veya yukarıdaki kriterlerden birisi veya anjina öyküsü olması durumunda cerrahi öncesi mutlaka EKO kardiyografi ve ileri tetkikler yapılmalıdır. EKO kardiyografide genişlemiş sol atriyum postoperatif aritmi için risk faktörüdür (18).

Pulmoner değerlendirme: Solunum fonksiyon testleri cerrahi rezeksiyon için uygun olguların tümünde yapılmalıdır. Birkaç dekat öncesine kadar standart spirometrik parametreler postoperatif morbidite ve mortaliteyi ön görmede hayati öneme sahiptir. Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye (FEV₁) < 2 L/saniye ise ya da beklenen

değerin %60'ından küçükse pnömonektomi, < 1.6 L/saniye ise lobektomi, < 0.6 L/saniye ise segmentektomi ve wedge rezeksiyon ile mortalite artışı için belirleyici idi (19). Günümüzde postoperatif FEV₁ ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümü önerilmektedir. Postoperatif FEV₁ veya DLCO'dan bir tanesi < %40 ise risk artışı söz konusudur. Fakat genellikle postoperatif erken dönemde FEV₁ hesaplanan tahmini değerden daha düşüktür ve bu nedenle erken dönemde komplikasyon oluşma riski vardır (20). Postoperatif beklenen FEV₁ ya da DLCO %40'dan düşük olan olgularda bir sonraki aşama kardiyopulmoner egzersiz testi ile maksimal oksijen tüketimi (VO₂max) ölçümüdür. VO₂max < 15 mL/kg/dakika ise perioperatif komplikasyon riski yüksektir (21).

Cerrahi tedavi kararı verirken kardiyak ve pulmoner risk değerlendirmesi yanısıra kapsamlı geriatrik değerlendirme de yapılmalıdır (11).

Cerrahi rezeksiyon: Günümüzde video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) ile rezeksiyon tercih edilen cerrahi tekniktir. Torakoskopik cerrahi ile göğüs duvarı mekanikleri korunur, torakotomiye göre komplikasyon oranları azalır. Yoğun bakım ve rehabilitasyon ihtiyacı azalır. Postoperatif deliryum gelişme sıklığı azalır, daha az narkotik analjezik ihtiyacı olur, iyileşme hızlıdır, hastanede yatış süreleri daha kısadır (22-24). Otuz günlük mortalite, 65 yaşın üzerinde lobektomi yapılmış hastalarda VATS ile %1,9-4,2 gibi düşük rakamlardadır (25). Torakoskopik yaklaşım teknik olarak yapılamayacak ise sınırlı torakotomi önerilmektedir. Sonuç olarak cerrahiye uygun seçilmiş olgularda VATS veya minimal invazif cerrahi, tercih edilen teknik yaklaşım halini almıştır (11,26).

Cerrahi rezeksiyonun şekli için standart yaklaşım lobektomi ve lenf nodu diseksiyonu olarak kabul edilmekle birlikte tartışmalar devam etmektedir (27,28). Bu uygulama ile ilgili prospektif kaliteli çalışma sayısı az olup, 1995'de yayınlanan bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Çalışmada sınırlı rezeksiyon uygulanan olgularda lobektomiye göre sağkalım farkı izlenmemekle beraber lokal rekürrens oranının üç kat arttığı görülmüştür (27). Razi ve arkadaşlarının çalışmasında, 75 yaş ve üzeri olgularda, beş yıllık kansere bağlı mortalite oranlarında rezeksiyon tiplerine göre fark bulunmaz iken Shirvani ve arkadaşlarının çalışmasında > 65 yaş olgularda sağkalım sınırlı rezeksiyon ile daha düşük bulunmuştur (29,30). Diğer retrospektif çalışma sonuçları da çelişkili olmakla beraber anatomik segmentektomi ile < 2 cm lezyonlarda, > 2 cm cerrahi sınır varlığında ve özellikle buzlu cam lezyonlarda sonuçların lobektomiye göre daha iyi olduğu görüşü hakim hale gelmiştir (31,32). Bu konuya, periferik, < 2 cm lezyonlarda lobektomi ve sublober rezeksiyonun karşılaştırıldığı devam eden büyük prospektif çalışmanın sonuçlarının açıklık getirmesi beklenmektedir (33).

Radyoterapi: Cerrahi uygulanamayacak evre I ve II hastalarda stereotaktik radyoterapi (SBRT) ya da konvansiyonel fraksiyone radyoterapi definitif tedavi yöntemidir (34). Yaşlı hastalarda radyoterapi iyi tolere edilmekte, hastaliksız ve genel sağkalım oranları genç-

lerle benzer düzeyde bildirilmektedir (33). Yapılan bir çalışmada, yaş durumuna göre gruplar karşılaştırıldığında sağkalım ve toksisite açısından fark bulunmamıştır (35).

Medikal inoperabl, cerrahi tedaviyi reddeden ya da cerrahi için yüksek riskli olan, evre I ve lenf nodu negatif evre II olgularda birinci seçenek olarak SBRT önerilmektedir (32). İki randomize çalışmanın havuz sonuçları evre I olgularda SBRT ile cerrahiye benzer sağkalım ve daha az morbidite bildirilmiş olmakla beraber, bu olgulara yaklaşımda SBRT hala cerrahinin önüne geçip standart hale gelmemiştir (36). Yapılan çok yeni bir metaanalizde 16 çalışma değerlendirmeye alınmış, toplam 11540 yüksek riskli evre I yaşlı hastada, sınırlı rezeksiyon ile sağkalım sonuçları radyoterapiye göre daha avantajlı bulunmuştur. (37). Yaşlı inoperabl hastalarda SBRT'nin sadece gözlemlenilen karşılaştırıldığı 3147 olguluk başka bir analizde ise SBRT kolunda sağkalım anlamlı artmış bulunmuştur (38). Sonuçta mevcut bilgiler doğrultusunda bu olgularda öncelik sınırlı rezeksiyonda, rezeksiyon için uygun olmayan ya da kabul etmeyen olgular da ise SBRT'dir.

Adjuvan kemoterapi: Adjuvan kemoterapi, nodal tutulumu olan ya da seçilmiş evre IB tümörü olan (> 4 cm tümör ve diğer risk faktörleri; kötü histolojik diferansiyasyon, vasküler invazyon, wedge rezeksiyon, viseral plevra invazyonu, inkomplet lenf nodu diseksiyonu) küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda standart tedavidir (32). Adjuvan kemoterapinin evre I-III, komplet rezeksiyon uygulanmış olgularda beş yıl sağ kalımı %5.4 artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada > 70 yaş olgularda yarar gençlere göre %10 azdır (39). Yaşlılara özel randomize bir çalışma yoktur. Yapılan bir çalışmada 7593 evre IB-III adjuvan kemoterapi uygulanmış olgu değerlendirildiğinde, hem 70 yaş altında ve hem de üstünde olan olgularda ölüm riskinde azalma olduğu görülmüştür (40). Sadece ileri yaş nedeni ile adjuvan kemoterapiden kaçınılmamalıdır.

Lokal İleri Evre Hastalıkta Tedavi

Medikal inoperabl veya unrezektabl evre IIIA veya evre IIIB hastalıkta standart tedavi sisplatin etoposid ile veya düşük doz karboplatin paklitaksel gibi alternatif bir rejim ile eş zamanlı kemoradyoterapidir (32). Japon Klinik Onkoloji Grubunun randomize çalışmasında > 70 yaş, unrezektabl, evre III, 200 olguda düşük doz karboplatin ve eş zamanlı kemoradyoterapi ile tek başına radyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlanmış fakat grade 3-4 toksisitede artış izlenmiştir (41). Retrospektif çalışmalarda da progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağkalım kemoradyoterapi kolunda tek başına radyoterapiye göre daha avantajlıdır. Mevcut veriler fit yaşlı hastalarda kombine tedavi desteklemekle birlikte toksisite riski yüksektir (42).

İleri Evre Hastalıkta Tedavi

Sitotoksik Kemoterapi: İleri evre, performans durumu uygun hastalarda, birinci basamakta temel tedavi, platin bazlı, ikili, sitotoksik kemoterapidir (32). Yaşlı hastalarda komorbid sorunlar, renal fonksiyonlarda kayıp, kemik iliği rezervinde azalma gibi nedenlerle kemoterapinin toksisitesinin çok olacağı düşüncesi ile tek ajan kemoterapi

çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan ELVIS çalışmasında tek ajan vinorelbin destek tedaviden daha üstün bulunmuştur (43). Sonrasında, platinsiz ikili kombinasyonlar tek ajan tedaviler ile karşılaştırılmış fakat platinsiz kombinasyonlar ile sağkalım avantajı gösterilememiş, toksisite artmıştır (44). Takiben fit seçilmiş yaşlılarda kombine platinli tedavi, tek ajan platinsiz tedaviyle karşılaştırılmıştır. Karboplatin paklitaksel tedavisinin tek ajan gemsitabin veya vinorelbin ile karşılaştırıldığı çok merkezli faz III çalışmada kombine tedavi ile sağkalım 10.3 ay olup, tek ajanla tedaviye göre dört ay uzun bulunmuştur. Grade 3-4 hematolojik toksisite de ise artış izlenmiştir (45).

Bir sistematik derlemede, yaşlılarda, tek ajan tedavi & platinsiz kombine tedaviler (yedi çalışma) ve platinsiz kombine tedavi & platinli kombine tedaviler (44 çalışma) karşılaştırılmıştır. Tek ajan tedavi ile platinsiz kombine tedaviler karşılaştırıldığında yanıt oranları kombine tedavi lehine olmasına rağmen sağkalım farkı saptanmamış, toksisite oranları artmıştır. Platinsiz kombine tedaviler ile platinli kombine tedaviler karşılaştırıldığında ise gerek yanıt, gerekse sağkalım açısından platinli tedaviler üstün bulunmuştur. Buna karşılık platinli kombinasyonlarla tedavide özellikle hematolojik toksisite artmıştır (46). Günümüzde kapsamlı geriatrik değerlendirme sonrasında fit yaşlılarda, platinli kombine tedavi kullanımı kabul gören yaklaşımdır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü bevasizumap kemoterapi ile kombine olarak kullanıldığında sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiş bir ilaçtır (47). Yaşlılarda kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur ve sonuçlar çelişkilidir. İki önemli çalışmanın (ECOG4599, PointBreak) ikincil analizinde, yaşlara göre subgrup analizi yapıldığında, > 75 yaş olgularda sağkalım avantajı sağlamadığı gibi toksisite artmaya yol açtığı görülmüştür (48). Gözlemsel başka bir çalışmada, > 65 yaş olgularda paklitaksel karboplatine bevacizumab eklenmesinin avantajı gösterilememiştir (49).

Hedefe yönelik tedaviler: Yaşlı akciğer kanserli hastalarda moleküler epidemiyolojiyle ilgili yeterli bilgi yoktur. EGFR ve ALK mutasyonlarının daha çok gençlerde görüldüğü, K-ras mutasyonunun ise yaşla arttığına dair çalışma sonuçları olmakla beraber yapılmış büyük bir çalışmanın sonuçları bu bilgiyi desteklememiştir (50,51). Yaşlılarda genetik değişiklikler çalışmaya açık bir konudur (3).

Aktive edici EGFR mutasyonu (exon-19 delesyonu veya exon 21L858R mutasyonu) pozitif olan olgularda birinci basamakta erlotinib, gefitinib ve afatinib sitotoksik kemoterapiden öncelikli ilaçlardır (32). Bu ilaçlar kemoterapi ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalımı artırır ve toksisite oranları daha düşüktür. Afatinib ile ayrıca sağkalım avantajı söz konusudur (52,53). Subgrup analizlerinde yaşlılarda etkinlik genç olgularla benzerdir (54,55).

EGFR mutasyonuna göre daha düşük oranda saptanan ALK ve ROS1 gen rearanjmanı saptanan olgularda da birinci seçim tedavide hedefe yönelik tedavi daha avantajlıdır. Bu amaçla kullanılan tirozin kinaz inhibitörü Crizotinib ile yaşlılara özel bir çalışma

yoktur (51). Bir çalışmanın subgrup analizinde ALK rearanjmanı pozitif olan < 65 yaş olgularda yanıt oranı %60.2 iken, ≥ 65 yaş olgularda %65.0 bulunmuştur (56). Diğer ümit vadeden mutasyonlar, MET amplifikasyonu, BRAFV600E mutasyonu, RET rearanjmanı ve HER2 mutasyonudur (52).

İmmünoterapi: İmmünoterapi kanser tedavisinde en güncel ve ümit vadeden tedavi yaklaşımıdır. Akciğer kanseri antijenitesi düşük bir tümördür. T hücrelerinin tümör hücrelerine yönelik aktivasyonunda spesifik fizyolojik regülatuar mekanizmalar engelleyicidir. Bunlara bağışıklık kontrol noktaları (immune checkpoints) denmektedir. CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) ve PD-1 (programmed death-1) fizyolojik immün yanıtın süre ve amplitüdünün modülasyonunda ve self-toleransın devamında kritik rol oynayan kontrol noktalarıdır. Kanser tarafından manupule edilirler ve CTLA-4 upregülasyonu ve PD-1 yolağının aktivasyonu ile T hücre aracılı antitümöral immün yanıt bozulur, immünsupresif bir mikroçevre oluşur (57). Tümöre karşı immün yanıtı bloke eden bu hedeflere yönelik geliştirilen monoklonal antikolar, yani kontrol noktası inhibitörlerinin akciğer kanserinde etkinliği kanıtlanmıştır (58). Önce ikinci basamak tedavide PD-1 inhibitörü olan nivolumab, pembrolizumab ve PD-L1 inhibitörü atezolizumab dozetaksele göre daha uzun yanıt süresi ve daha düşük toksisite sağladıkları için endikasyon almışlardır (59-62). Son olarak pembrolizumab, birinci basamakta, PD-L1 ekspresyonu immünhistokimyasal inceleme ile %50'den yüksek saptanan olgularda platinli kombinasyona göre daha uzun progresyonsuz ve toplam sağkalım göstermiştir. Birinci basamakta EGFR, ALK, ROS1 mutasyonu negatif olan olgularda onay almış ve kullanıma girmiştir. Yapılan subgrup analizinde 65 yaşından küçük ve büyük olgularda etkinlik farkı gözlenmemiştir (63)

Tedavi Öncesi Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

İleri yaşa rağmen fizyolojik açıdan her tür tedaviyi tolere edebilecek bir hasta grubu vardır. Özellikle tanı ve tedavi alanında yaşanan son gelişmelerle daha az morbidite ve mortalite riski ile akciğer kanserli olguların yönetimini mümkün hale gelmiştir. Bu nedenle tedavi planlamasında yaş öncelikli kriter olmaktan çıkmıştır. Karnofsky ya da ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalaları yaşlılarda tedavi riskini belirlemede yetersizdir. Bu olgulara kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılması önerilmektedir (3).

Kapsamlı geriatrik değerlendirme (KGD) kanserli yaşlılarda morbidite ve mortaliteyi tahminde kullanılabilecek objektif bir yöntemdir. Bileşenleri; fonksiyonel durum, komorbid medikal durumlar, kognitif fonksiyonlar, psikolojik durum, sosyal destek ve sosyoekonomik durum, nutrisyonel durum ve kullanılmakta olan medikasyonlardır (64). Tüm bu bileşenlere göre değerlendirme yapmanın hasta başına 80 dakika zaman aldığı gösterilmiştir (65). Daha kolay risk değerlendirilmesi için iki önemli skorlama sistemi sunulmuştur. Bunlar; "Cancer and Aging Research Group; Chemotox Score (CARG)" ve "Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients Score (CRASH)" dur (66). **Tablo 3** ve **Tablo 4**'de bu skorlama sistemlerinin detayları veril-

Tablo 3. CARG (Cancer and Aging Research Group; Chemotox Score) risk skorlaması (67).

Risk faktörleri	Risk puanı
Yaş \geq 72	2
Gastrointestinal ya da genitoüriner kanser	2
Polikemoterapi	2
Standart doz tedavi	2
Hemoglobin erkekte $<$ 11 g/dL, kadında 10 g/dL	3
Kreatinin klerens $<$ 34 mL/dakika	3
İsitleme problemi varlığı	2
Son altı ayda birden fazla düşme öyküsü	3
Yardımla ilaç kullanmak ya da kullanamamak	1
Bir blok yürümede kısıtlanma	2
Fiziksel ya da emosyonel nedenle sosyal aktivitede kısıtlanma	1
Grade 3-5 toksisite için;	Toplam
Düşük risk (%10)	0-5
Orta risk (%40)	6-9
Yüksek risk (%60)	10-19

Tablo 4. CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients Score) risk skorlaması (68).

Belirleyiciler	0 puan	1 puan	2 puan
Hematolojik toksisite riski için			
Diastolik kan basıncı	\leq 72	$>$ 72	
IADL	26-29	10-25	
LDH	0-459		$>$ 459
İlacın toksisite riski	0-0,44	0,45-0,57	$>$ 0,57
Nonhematolojik toksisite riski için			
ECOG performans durumu	0	1-2	3-4
MMS	30		$<$ 30
MNA	28-30		$<$ 28
İlacın toksisite riski	0-0.44	0.45-0.57	$>$ 0.57

miştir (67,68). Kemoterapi toksisitesini tahminde CARG skorlaması Karnofsky performans skalasından daha başarılı bulunmuştur. Bu skorlamalar sonucunda düşük riskli fit hastalara palyatif tedavi+platinli kombine kemoterapi, orta riskli hastalara palyatif tedavi+tek ajan platiniz kemoterapi, çok kırılğan yüksek riskli hastalara ise sadece palyatif tedavi yaklaşımı önerilmektedir (67). Bu skorlama sistemleri KGD den daha pratik olmasına rağmen, günümüzde hala yeterince kullanıma geçmemiştir (66). Yaşlılarda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi için ise farklı bir tedavi risk skorlama sistemi geliştirilmesine ihtiyaç vardır (7).

Palyatif Tedavi

Eskiden palyatif tedavi agresif antitümöral tedavinin alternatifi olarak düşünülür ve onkoloji hastaları ya kemoterapiye alınır ya da palyatif bakıma yönlendirilirdi. Palyatif bakım, kemoterapi hastalarında, genellikle antitümöral tedavi seçenekleri sonlanınca gündeme alınırdı. Oysaki palyatif bakımın erkene alınması ve onkolojik tedavi ile birlikte sürdürülmesinin sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (7). Yapılan bir çalışmada, tanı konulan KHDAK'lı olgular standart onkolojik bakıma ya da onkolojik bakımla birlikte erken palyatif bakım kollarına randomize edilmişlerdir. Erken palyatif bakımla birlikte onkolojik tedavi uygulanan grupta sağ kalım sadece standart onkolojik tedavi uygulanan gruba göre yaklaşık üç ay uzun bulunmuştur (11.6 ve 8.9 ay) (69).

Akciğer kanserli hastalar yaşamlarının son dönemlerinde yüksek oranda kemoterapi almakta ve buna bağlı ciddi toksisiteler yaşamakta ve hatta bu nedenle hayatlarını kaybedebilmektedirler. Bu uygulamalarda klinik yarar ise çok düşük orandadır (7). Büyük bir retrospektif çalışmada, olguların %43'ünün yaşamlarının son ayında, %20'sinin ise son iki haftasında kemoterapi aldıkları gösterilmiştir (70). Erken palyatif bakım yaşamın son döneminde gereksiz kemoterapi sıklığını azaltmaktadır. Özellikle eğitimli hastalarda prognoz ile ilgili daha gerçekçi bir beklenti oluşturmada, gereksiz ve pahalı girişimleri azaltmaktadır (69,71). Yaşlı olgularda da erken palyatif bakım önem taşımaktadır (7).

Sonuç olarak; akciğer kanseri yaşlılarda sık görülen bir kanser türüdür. Buna karşılık özellikle 70 yaş üzeri olguların tedavisi ile ilgili kanıta dayalı bilgiler yeterli değildir. Akciğer kanserli yaşlı olguların gençlere göre daha yetersiz tedavi edilmesi ya da standart tedavilerle yüksek toksisiteye maruz kalması yaşanan önemli sorunlardır. Bunları azaltmak için akciğer kanserli yaşlı hastaların tamamı, yaş dikkate alınmaksızın günlük etkin tedaviler için kapsamlı bir geriatric değerlendirmeye alınmalıdır. Fit hastalar gençlerle benzer standart yaklaşımlarla tedavi edilmelidirler. Fit olmayan hastalarda ise erken evrede sınırlı rezeksiyonlar ya da radyoterapi, ileri evrede ise tek ajan ile kemoterapi ya da sadece palyatif tedavi görmeleri sağlanmalıdır. Tüm hastalar erken dönemde palyatif bakım planına alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25(1): 16-27.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(1): 7-30.
3. Barta JA, Zinner RG, Unger M. Lung cancer in the older patient. *Clin Geriatr Med* 2017; 33: 563-577.
4. Göksel T, Yıldız P, Altın S, Başer S, Bayız H, Görgüner M, Yurdakul AS. Akciğer Kanseri. In: Mentinaş M, Editör. *Türkiyede temel akciğer sağlığı sorunları ve çözüm önerileri*. TTD Beyaz Kitap. Sentez matbaacılık ve yayıncılık, Ankara; 2010. p.55-70.
5. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye kanser istatistikleri raporu. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2014-RAPOR._uzun.pdf. Aralık 2017
6. Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, et al. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2587-2594.
7. Presley CJ, Reynolds CH, Langer CJ. Caring for the older population with advanced lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017; 37: 587-596.
8. Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. National Lung Screening Trial Research Team. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
9. Pinsky PF, Gierada DS, Hocking W, Patz EF Jr, Kramer BS. National lung screening trial findings by age: Medicare-eligible versus under-65 population. *Ann Intern Med* 2014; 161(9): 627-633.
10. Gould MK. Lung cancer screening and elderly adults: do we have sufficient evidence? *Ann Intern Med* 2014; 161(9): 672-673.
11. Venuta F, Diso D, Onorati I, Anile M, Mantovani S, Rendina EA. Lung cancer in elderly patients. *J Thorac Dis* 2016;8 (Suppl 11): 908-914
12. Bravo-Iñiguez C, Perez Martinez M, Armstrong KW, Jaklitsch MT. Surgical resection of lung cancer in the elderly. *Thorac Surg Clin* 2014; 24: 371-381.
13. O'Rourke MA, Feussner JR, Feigl P, Laszlo J. Age trends of lung cancer stage at diagnosis. Implications for lung cancer screening in the elderly. *JAMA* 1987; 258: 921-926.
14. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest* 2005;128:237-245.
15. Aelony Y. Lung Resection in the Elderly. *Chest* 2006;129:496-497
16. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery---executive summary a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002;105:1257-1267.
17. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999;100:1043-1049.
18. Anile M, Telha V, Diso D, De Giacomo T, Sciomer S, Rendina EA, et al. Left atrial size predicts the onset of atrial fibrillation after major pulmonary resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1094-1097.

19. Datta D, Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest* 2003;123:2096-2103.
20. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17-41.
21. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132:161-177.
22. Jaklitsch MT, DeCamp MM Jr, Liptay MJ, Harpole DH Jr, Swanson SJ, Mentzer SJ, et al. Video-assisted thoracic surgery in the elderly. A review of 307 cases. *Chest* 1996;110:751-758.
23. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, Seshan VE, Bains MS, Downey RJ, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg* 2008;85:231-5; discussion 235-236.
24. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, Groth SS, Virnig BA, Tuttle TM, et al. Surgical treatment of lung cancer predicting postoperative morbidity in the elderly population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(6): 1314-1323.
25. Bravo Iniguez CE, Armstrong KW, Cooper Z, Weissman JS, Ducko CT, Wee JO, et al. Thirty day mortality after lobectomy in elderly patients eligible for lung cancer screening. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(2): 541-546.
26. Andreetti C, Menna C, Ibrahim M, Ciccone AM, D'Andrilli A, Venuta F, Rendina EA, et al. Postoperative pain control: videothoroscopic versus conservative mini-thoracotomic approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46: 907-912.
27. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995;60: 615-622.
28. Faulkner SL. Is lobectomy the "gold standard" for stage I lung cancer in year 2000? *Chest* 2000;118:119.
29. Razi SS, John MM, Sainathan S, Stavropoulos C. Sublobar resection is equivalent to lobectomy for T1a non-small cell lung cancer in the elderly. A surveillance, epidemiology and end results database analysis. *J Surg Res* 2016; 200 (2):683-689.
30. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, Welsh J, Likhacheva A, Buchholz TA, et al. Lobectomy, sublobar resection and stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancers in the elderly. *JAMA Surg* 2014; 149(12):1244-1253.
31. Okamoto J, Kubokura H, Usuda J. Factors Determining the Choice of Surgical Procedure in Elderly Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2016;22: 131-138.
32. NCCN Guidelines: Non-small Cell Lung Cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology 2017, version ? 2018. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/lf_guidelines.asp. Accessed December 10, 2017.
33. Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of Stage I non-small-cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 2001;32(1):71- 79.
34. Pignon T, Gregor A, Schaake KC, Roussel A, Van Glabbeke M, Scalliet P, et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46(3):239-248.
35. Comparison of Different Types of Surgery in Treating Patients With Stage IA Non-Small Cell Lung Cancer, 2017. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499330>. Accessed December 10, 2017.

36. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 630-637.
37. Wang H, Zhang C, Zhang B, Chen J, Zeng X, Deng L, Meng M. Sublobar resection is associated with improved outcomes over radiotherapy in the management of high-risk elderly patients with Stage I non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8(4): 6033-6042.
38. Nanda RH, Liu Y, Gillespie TW, Mikell JL, Ramalingam SS, Fernandez FG, et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: a National Cancer Database analysis. *Cancer* 2015; 121(23): 4222-4230.
39. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552-3559.
40. Ganti AK, Willams CD, Gajra A, Kelley MJ. Effect of age on the efficacy of adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015; 121(15): 2578-2585.
41. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without Daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group. *Lancet Oncol* 2012; 13(7):671-678.
42. Gridelli C, Balducci L, Ciardiello F, Di Maio M, Felip E, Langer C, et al. Treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer: results of an International expert panel meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Clin Lung Cancer* 2015; 16(5): 325-333.
43. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist* 2001;6 (Suppl 1): 4-7.
44. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, 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* 2003; 95(5):362-372.
45. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079-88.
46. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD010463.
47. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
48. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, Sandler AB, Schiller JH, Leon L, et al. Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials. *Am J Clin Oncol* 2016; 39(5):441-447.
49. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA* 2012;307(15):1593-1601.
50. Adrian G. Sacher, Suzanne E. Dahlberg, Jennifer Heng, Stacy Mach, Pasi A. Jänne, Geoffrey R. Oxnard. Lung cancer diagnosed in the young is associated with enrichment for targetable genomic alterations and poor prognosis. *JAMA Oncol* 2016 Mar 1; 2(3): 313-320.

51. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup. *Lancet* 2016; 387 (10026): 1415-1426.
52. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ Jr, Wu YL, Paz-Ares L. Lung cancer current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017; 389 (10066): 299-311.
53. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015 Feb;16(2):141-51.
54. Fein L, Wu YL, Sequist LV, Geater SL, Orlov S, Lee KH, et al. Afatinib Versus Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive NSCLC Patients Aged ≥ 65 Years: Subgroup Analysis of LUX-Lung 3/6: Track: Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016;11(10): 202-203.
55. Crinò L, Cappuzzo F, Zatlouk P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10;26(26):4253-4260.
56. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012 Oct;13(10):1011-1019.
57. Karachaliou N, Cao MG, Teixidó C, Viteri S, Morales-Espinosa D, Santarpia M, Rosell R. Understanding the function and dysfunction of the immune system in lung cancer: the role of immune checkpoints. *Cancer Biol Med* 2015; 12: 79-86.
58. Aguiar PN Jr, De Mello RA, Barreto CMN, Perry LA, Penny-Dimiri J, Tadokoro H, Lopes GL Jr. Immune checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: emerging sequencing for new treatment targets. *ESMO Open* 2017 Jul 29;2(3): e000200.
59. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaia E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
60. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
61. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung Cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
62. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung Cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846.
63. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med Overseas Ed* 2016;375:1823-1833.
64. Presley CJ, Gross CP, Lilenbaum RC. Optimizing treatment risk and benefit for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the right treatment for the right patient. *J Clin Oncol* 2016; 34(13): 1438-1442.
65. Horgan AM, Leighl NB, Coate L, Liu G, Palepu P, Knox JJ, et al. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: a pilot study. *Am J Clin Oncol* 2012; 35(4): 322-328.
66. Dawe D, Ellis PM. The treatment of metastatic non-small cell lung cancer in the elderly: an evidence-based approach. *Front Oncol* 2014; 4: 1-7.

67. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-3465.
68. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the Risk of Chemotherapy Toxicity in Older Patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) Score. *Cancer* 2012; 118:3377-3386.
69. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Smith TJ. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 96-112.
70. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2006; 11: 1095-1099.
71. Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer: results of a randomised study of early palliative care. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2319-2326.