

Obsevanje starostnikov z rakom

Vaneja Velenik

Izveček

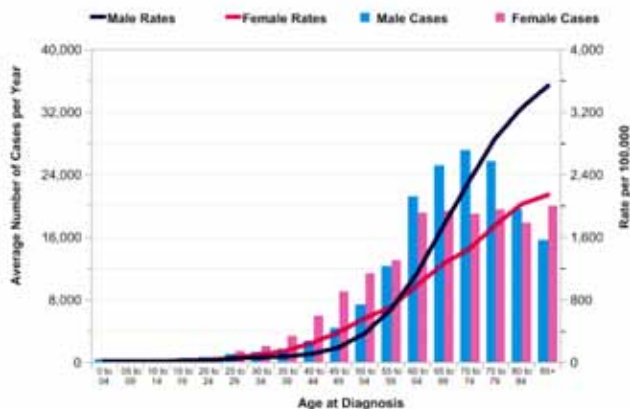
Vse več je dokazov, da imajo stari bolniki z rakom dobrobit od specifičnega onkološkega zdravljenja. Kljub temu so pogosto premalo zdravljeni, kar ima za posledico slabši izid bolezni. Ob tem je zaskrbljujoče tudi to, da je veliko starostnikov ob diagnozi relativno dobrega zdravja in imajo po predvidevanjih pred sabo še več let življenja. Kronološka starost, ki je pogosto podlaga za odločitev o vrsti in intenzivnosti zdravljenja, se je izkazala kot nezadosten in zavajajoč podatek. Starostniki v dobrem stanju zmogljivosti prenašajo obsevanje enako dobro kot mlajši bolniki in imajo primerljiv odgovor bolezni na zdravljenje. Vloga pri odločitvi imajo tudi napačna presoja pričakovanega življenja bolnika, dvom v terapevtsko učinkovitost in strah zaradi toksičnosti zdravljenja. Priporoča se celovita geriatrična ocena starejših bolnikov, ki bi onkologom pomagala pri razmisleku o primernosti napotitve na radikalno ali paliativno onkološko zdravljenje.

Uvod

Incidenca raka narašča s starostjo, zato je je rak je z redkimi izjemami bolezen starejših ljudi. V starosti 65 let je 11-krat pogostejši kot pri mlajših ljudeh. (1,2). Skoraj 25% novih primerov raka je diagnosticiranih pri starostnikih starih 65 do 74 let, približno 22% pri starih 75 do 84 let in 7.5% pri starih 85 let ali več (3). Že samo zaradi staranja prebivalstva lahko pričakujemo, da bo obolelih za rakom vedno več: do leta 2030 naj bi se število novozbolelih podvojilo, več kot 70% vseh rakov pa bo odkritih v starosti 65 let ali več (2).

Vloga starosti je v pogostnosti pojavljanja nekaterih rakov bolj izrazita kot pri drugih rakih. Na primer, pri raku debelega črevesa je 35% novozbolelih žensk starih 80 let in več, njihova

Tabela 1. Incidenca raka v Veliki Britaniji glede na starost (1)



srednja starost ob diagnozi je 75 let; nadalje, 90% moških bo do starosti 90 let zbolelo za rakom prostate.

Možni načini zdravljenja raka vključujejo kirurgijo, sistemsko zdravljenje (kemoterapijo, tarčna zdravila, hormonsko terapijo) in obsevanje v različnih kombinacijah. Izbiro v prvi vrsti narekuje histologija tumorja, njegova lokalizacija in stadij bolezni, vse več pa se uporabljajo modificirane, bolniku prilagojene sheme, še posebno pri starejših ljudeh.

Na splošno velja, da je »starostnik« oseba, kronološko stara vsaj 65 let. Do te starosti namreč prevalenca starostnih sprememb zelo malo narašča, nato pa strmo naraste med 70.- in 75. letom starosti (4). Zaradi hitrega upada vidne in slušne funkcije so bolj dovzetni za škodljivosti iz okolja in hitreje postanejo funkcionalno odvisni. Nekateri raziskovalci svetujejo, naj bi bila ločnica med mlajšimi in starostniki 75 let ali celo več. To seveda ni vseeno, saj z naraščajočo starostjo narašča tudi incidenca pomembnih fizioloških sprememb, ki se kažejo v različni stopnji komorbiditete. Posledično sta spremenjeni tudi farmakokinetika in farmakodinamika apliciranih zdravil kar vpliva na toksičnost zdravljenja. Zato se zdi smiseln predlog Balduccija in sodelavcev, po katerem naj bi starostnike uvrstili v tri kategorije: mlajše starostnike - 65-75 let; starostnike med 76-85 leti; in najstarejše, stare 85 let ali več. (5,6). Starostniki z rakom so ne samo zaradi fizioloških posebnosti tudi psihološko, socialno, ekonomsko in kulturno heterogona skupina, kar pogosto predstavlja terapevtski izziv v smislu ali bo bolnik umrl z rakom ali zaradi raka?

Sistemsko zdravljenje starostnikov z rakom

Starejši bolniki so redkeje zdravljeni s kurativnim namenom in pogosto prejmejo manj agresivno kemoterapijo v primerjavi z mlajšim. To so potrdile opazovalne raziskave pri raku sečnega mehurja, dojke in kolorektalnem raku (7,8). Manj intenzivno so zdravljeni zaradi dvomov zdravnikov v dobrobit takega zdravljenja ali zaradi prepričanja glede zmanjšane tolerance na zdravljenje (9,10). To so tudi poglavitni razlogi, zaradi katerih so starejši bolniki le redko vključeni v klinične raziskave. Če so že bili vključeni, so morali biti dobrega zdravja, z le redkimi pridruženimi boleznimi in v dobrem stanju zmogljivosti (11,12). Tudi sistemsko zdravljenje samo je bilo pri njih pogosteje zaključeno prezgodaj kot pri bolnikih srednje starosti, kar je bil vzrok slabšega izida bolezni (13,14). V raziskavi Fosterja in sodelavcev je 400 internistov onkologov odgovarjalo na vprašalnik, kako bi zdravili bolnike z rakom debelega črevesa, dojke, pljuč in prostate. Vprašalniki so se razlikovali le v starosti bolnikov (manj kot 65 let ali več kot 70 let). Za bolnico z metastatskim rakom debelega črevesa in stanjem zmogljivosti po skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1, pri kateri je bila indicirana

kemoterapija, so skoraj vsi onkologi izbrali intenzivno shemo, če je bila bolnica stara 63 let. V primeru, ko je bila navedena kot starost bolnice 85 let, jih je 25% izbralo manj agresivno zdravljenje. Podobno se je za rak dojke stadija IIA 93% onkologov odločilo za intenzivno adjuvantno zdravljenje če je bila bolnica stara 63 let in le 66% če je bila ta stara 75 let in imela povsem enake druge značilnosti (15). Čeprav obstajajo z dokazi podprta priporočila, da naj bi tudi starejše bolnike z enakimi drugimi karakteristikami, kot pri mlajših bolnikih, zdravili enako, torej s standardno terapijo (16), je del onkologov pri njih favoriziral manj intenzivno zdravljenje. Rezultate te raziskave so potrdile tudi druge študije, ki so podobno uporabile metodo vprašalnikov, kot tudi retrospektivne analize zdravljenja bolnikov (17,18). Izgleda, da se onkologi pri izbiri zdravljenja v veliki meri pri svojih odločitvah naslanjajo na bolnikovo kronološko starost, izbirajo bolj konzervativne sheme zdravljenja. Tisti, ki upoštevajo predvsem stanje zmogljivosti in pridruženost oz. odsotnost komorbidnosti, pogosteje izberejo zdravljenje z večjim tveganjem za zaplete, ki je običajno tudi bolj učinkovito. Ta spoznanja poudarjajo izjemen pomen celovite geriatrične ocene bolnika pred odločitvijo o najprimernejšem onkološkem zdravljenju. Analize kažejo, da imajo starejši bolniki dobrobit od standardnega – agresivnega onkološkega zdravljenja, bodisi da jih zdravimo zaradi lokalne bolezni ali sistemske? razširjene bolezni (19). Te analize imajo sicer svoje omejitve, saj gre za majhne in skrbno prebrane vzorce bolnikov, ki nikakor niso reprezentativni za celotno starejšo populacijo bolnikov. Tudi opredelitev populacije starostnikov se v raziskavah močno razlikuje - od starejših od 65 let v enih do 75 let ali več v drugih raziskavah.

Odgovor na vprašanje, ali starejši bolniki redkeje dokončajo radiakalno zdravljenje kot mlajši, ostaja nedorečen. V prospektivni kohortni raziskavi ELCAPA-03 so ugotovili, da so stanje zmogljivosti 1 in 2, zmožnost normalnih dnevnih aktivnosti, odsotnost težav pri gibanju in višje vrednosti očistka kreatinina neodvisni dejavniki, povezani z zmožnostjo dokončanja citostatskega zdravljenja (20). Avtorji so priporočali, da bi vse geriatrične bolnike, pri katerih je predvideno citostatsko zdravljenje, pregledal onkolog usmerjen v geriatrijo.

Francoski raziskovalci so nedavno objavili rezultate raziskave, ki je vključila 41.342 bolnikov z rakom debelega črevesa in danke. Dvainštirideset % bolnikov je bilo starih 75 let ali več. V primerjavi z mlajšimi, so bili ti bolniki slabše prehranjeni (24% proti 14%; $p < 0.0001$), imeliv času diagnoze pogosteje znake zapore črevesa (17% proti 11%; $p < 0.0001$) ali metastatsko bolezen (20.5% proti 19.5%; $p = 0.02$). Po radikalni operaciji so bili v manjšem odstotku deležni adjuvantnega zdravljenja (15% proti 29%; $p < 0.0001$), čeprav objavljeni podatki pričajo o njegovi dobrobiti.

Uporabljene sheme so le redko vključevale oksaliplatin, kar je sicer standardni del adjuvantnega zdravljenja bolezni stadija III. Običajno so prejeli monoterapijo z derivati 5-fluorouracila. Tudi tarčnih zdravil ob prisotni metastatski bolezni so bili deležni redkeje kot mlajši bolniki (20% proti 35% za bevacizumab in 4% proti 9% za cetuksimab) (21).

Celovita geriatrična ocena

Najzanesljivejšo oceno funkcionalne rezerve in pričakovanega življenja lahko dobimo s celovito geriatrično oceno, ki vključuje oceno stanja zmogljivosti, komorbidnosti, socialnoekonomskih razmer, kognitivno in emocionalno oceno, oceno prehranjenosti, farmakološko oceno (število zdravil, interakcije med njimi ipd) in oceno geriatričnih sindromov (demenca, delirij, depresija, padci, spontani zlomi kosti) (6). Funkcionalna odvisnost je povezana s krajšim preživetjem (22). Odvisnost od drugih ljudi (pri nakupovanju, uporabi prevoznega sredstva, telefona) je povezana z zmanjšano toleranco na citostatsko zdravljenje (23). Komorbiditeta je povezana z nižjo pričakovano življensko dobo, je neodvisni dejavnik za napoved izida rakave bolezni in zmanjšuje toleranco na sistemske zdravljenje (24). Podhranjenost je povezana s številnimi zapleti zdravljenja, med drugim tudi z večjo toksičnostjo citostatikov (25). Nekatere socialnoekonomske razmere lahko povečajo tveganje za zaplete ob sistemskem zdravljenju (neprimeren transport ali domača oskrba).

Depresija, motnje spomina in podobno lahko onemogočajo izvedbo načrtovanega zdravljenja. Na osnovi geriatrične ocene bolnika z rakom lahko npr. komorbidne pogoje (npr. izboljšamo stanje prehranjenosti) omilimo in s tem varneje uvedemo sistemske zdravljenje. Groba ocena pričakovane življenja bolnika glede na stanje zmogljivosti, komorbidnost, socioekonomske razmere, kognitivno in emocionalno stanje, prehranjenost, farmakološko stanje in prisotnost geriatričnih sindromov je nujna pred odločitvijo o zdravljenju.

Ocena geriatričnega stanja bolnika je pomembna tako s praktičnega kot tudi znanstvenega stališča. Po eni strani so nam rezultati take ocene v pomoč pri oblikovanju smernic za zdravljenje starostnikov, po drugi strani pa nam omogoča zanesljivejšo selekcijo bolnikov, ki vstopajo v klinične raziskave, glede na tveganje za zaplete med zdravljenjem in po njema.

Obsevanje starostnikov z rakom

Približno 50% vseh bolnikov z rakom naj bi bilo v poteku bolezni zdravljenih (tudi) z obsevanjem. Ta odstotek nas vodi pri odločitvi o nabavi obsevalnih aparatov in zaposlitvi kadra. Populacijske študije na Nizozemskem dokazujejo, da je v sklopu primarnega zdravljenja le 30% bolnikov z rakom zdravljenih z obsevanjem (ne glede na starost). Vulto in sodelavci so raziskovali trende v zdravljenju raka z obsevanjem kot primarnim zdravljenjem pri starostnikih v dveh radioterapevtskih ustanovah v letih 1988-2006 na jugu Nizozemske. Starost je bila najmočnejši napovedni dejavnik, ali bo bolnik zdravljen z obsevanjem ali ne. Bolniki stari 65-80 let in taki s pridruženimi boleznimi so bili pogosteje zdravljeni z obsevanjem kot mlajši bolniki in bolniki brez pridruženih bolezni. Kljub temu pa je bilo med vsemi bolniki starih 75 let ali več le 20% primarno zdravljenih z obsevanjem (26).

Vse več raziskav dokazuje, da je obsevanje bolnikov starih 70 let in več varno in da ima pomembno vlogo pri zdravljenju raka. V italijanski raziskavi je bilo zaradi raka različnih lokalizacij zdravljenih z obsevanjem 2060 bolnikov starih 70 let ali več (27). Od tega je bilo 437 bolnikov starih 80 let in več. Večina bolnikov ni imela toksičnih sopojavov ali pa so bili ti blagi (stopnje 1). Delež kožne toksičnosti stopnje 3/4 je bil

2%, mukozitsov 3% in v gastrointestinalnem traktu 2%. Sklep avtorjev je bil, da starostniki dobro prenašajo obsevanje in bi morali biti deležni enakega zdravljenja kot mlajši bolniki. Japonski raziskovalci so predstavili rezultate radikalnega obsevanja 40 starostnikov starih 80 let in več z rakom požiralnika. Osemindeset odstotkov je prejelo na primarni tumor dozo več kot 60 Gy. Pri 22 bolnikih je bila starost odločilni podatek za izbiro obsevanja kot primarnega zdravljenja. Petletno bolezensko specifično preživetje bolnikov, ki so prejeli radikalno dozo, je bilo 34%. Petletno preživetje brez ponovitve bolezni pri bolnikih s popolnim kliničnim odgovorom na obsevanje je bilo 64%. Pri večini bolnikov je bilo opaziti zmeren ezofagitis brez hujših zapletov kot so radiacijski ulkus, strikture ali fistula (28).

Camilon in sodelavci so retrospektivno analizirali 14.909 bolnikov z rakom orofarinksa, diagnosticiranih v letih 2004-2009 (29). Kategorizirali so jih v starostne skupine 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 in 85 ali več. Opazili so, da je že v tretji skupini in obeh naslednjih strmo naraslo število bolnikov, ki sploh niso bili zdravljeni (kirurško, z obsevanjem ali kombinacijo obeh modalitet). Analiza preživetja je pokazala statistično značilno boljše bolezensko specifično preživetje bolnikov iz starostnih skupin 65-74 in 75-84, ki so bili zdravljeni z operacijo, obsevanjem ali kombinacijo. Torej, Z naraščajočo starostjo je torej upadlo število starostnikov, ki bi lahko bili deležni radikalnega zdravljenja.

Zelo malo je podatkov o zdravljenju z obsevanjem najstarejših, starih 90 let ali več. Pri tej populaciji tudi ni na voljo nobene prospektivne raziskave. V retrospektivni raziskavi je bilo analizirano zdravljenje 308 bolnikov z različnimi raki, starih vsaj 90 let, zdravljenih z obsevanjem (30). Štiriinštirideset odstotkov jih je bilo obsevanih z namenom ozdravitve, ostali so bili zdravljeni paliativno. Veliko število bolnikov s potencialno ozdravljivimi tumorji je prejelo samo paliativno zdravljenje, bodisi zaradi starosti ali splošnega zdravstvenega stanja oz. kontraindikacij za operativni poseg. V medicinski dokumentaciji ni bilo podatkov, da bi bila zaradi starosti tehnika obsevanja pri teh bolnikih enostavnejša, le celokupna doza in režim frakcioniranja doze sta bila izbrana z namenom povzročiti čim manjšo akutno toksičnost. Od bolnikov, ki so bili zdravljeni z namenom ozdravitve, jih je kar 80% prejelo hipofrakcionirano obsevanje, ki je za starejšega bolnika udobnejše saj zahteva manj prihodov na obsevanje. Ostali so bili obsevani v dveh delih. Toksičnost je bila blaga do zmerna in le 7.5% bolnikov ni dokončalo predvidenega obsevanja. Zaradi raka je umrlo 8.7% radikalno in 46% paliativno zdravljenih bolnikov.

Občutljivost tumorskih celic na obsevanje je odvisna od številnih dejavnikov, med ostalim tudi od hitrosti proliferacije stopnje in stopnje oksigenacije. »H3-timidin labeling index«, ki meri proliferacijo celic, je v tumorjih številnih starostnikov zmanjšan v primerjavi z mlajšimi bolniki, kar nakazuje, da je občutljivost starostnikov na obsevanje zmanjšana (31,32). S starostjo se upočasni pretok krvi po telesu, kar lahko povzroči hipoksijo tkiv in posledično njihovo manjšo občutljivost za obsevanje. Z naraščajočo starostjo upada tudi funkcionalna rezerva organov, kar lahko poveča toksičnost zdravljenja. Zmanjšana rezerva matičnih celc v kostnem mozgu in v sluznicah s posledično zmanjšano stopnjo repopularizacije celic vodi v bolj izraženo poškodbo obsevanih tkiv (ob enaki dozi radioterapije).

Nasprotno pa številne klinične raziskave niso potrdile porasta v pogostnosti ali resnosti obsevalnih poškodb v normalnih tkivih z naraščajočo starostjo. Po obsevanju bolnic z rakom dojke starih 60 let ali več in mlajšimi ni bilo razlik glede pojavljanja teleangiektazij, podkožne fibroze, edema roke na in pljučne fibroze. Tudi delež in stopnja akutnih reakcij na obsevanje sta bila primerljiva (33,34). Pregled podatkov 1208 bolnikov, ki so imeli obsevanje prsnega koša in so bili vključeni v pet EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) raziskav, je pokazal, da sta bila deleža akutne toksičnosti med obsevanjem (slabost in bruhanje, dispnea, ezofagitis) in poznih zapletov (radiološko vidne spremembe v pljučih, disfagija, ezofagitis, oslabelost, okvara hrbtenjače, poškodba srca) primerljiva v vseh šestih starostnih skupinah bolnikov (razpon od 50 let do več kot 70 let starosti) (35). Srednji čas do pojava kasnih zapletov je bil 13 mesecev, podoben v vseh starostnih skupinah. Štirideset odstotkov bolnikov je bilo po 4 letih od zdravljenja brez znakov kasnih zapletov in tudi v tem primeru ni bilostatistično pomembnih razlik med starostnimi skupinami. V dve podobnih analizah EORTC raziskav, v katerih so bili z obsevanjem zdravljeni bolniki z rakom glave in vratu oz. medenice, so ugotavljali podobno, vključno s primerljivo lokalno kontrolo in preživetjem med starostnimi skupinami, le delež mukozitsov je bil pri starostnikih višji kot pri mlajših. Nekateri akutni zapleti obsevanja medenice, kot so slabost, poslabšanje stanja zmogljivosti in kožne reakcije, so bili celo bolj pogosti pri mlajših bolnikih, motnje spolne funkcije pa pri starostnikih (36,37). Kaže torej, da je eden od očitnih razlogov za manj pogosto obsevanje pri starostnikih kot pri mlajših bolnikih neutemeljen strah pred zmanjšano toleranco na obsevanje. Te raziskave so toliko bolj pomembne, ker so bili vsi podatki zbrani prospektivno in doza obsevanja ni bila prilagojena starosti bolnika. Seveda so bili vsi bolniki v dobrem stanju zmogljivosti, čeprav z manjšimi funkcionalnimi okvarami.

Izvedljivost konkomitantnega zdravljenja s kemoterapijo in obsevanjem je bila analizirana v dveh raziskavah (36,38). Obe sta vključevali bolnike z rakom danke. Vzorca bolnikov sta bila majhna, 41 oz. 61 bolnikov. Obsevanje je bilo izvedeno v skladu z načrtovanim kar pri 92% oz. 100%, medtem ko je bilo celotno citistatsko zdravljenje izvedeno v načrtovanem obsegu le pri 77% oz. 81% bolnikov.

Spyropolou in sodelavci so predlagali za oceno, ali bodo starostniki dokončali predvideno obsevalno zdravljenje ali ne, uporabo vprašalnika "The Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13)" (39). Bolniki so odgovarjali na 12 vprašanj o funkcionalni zmogljivosti, fizičnem stanju, njihovem dojemljanju zdravja in na eno samo vprašanje o starosti (40). Starostniki z višjim številom točk so imeli večjo verjetnost, da obsevanja ne bodo dokončali. Ta verjetnost je bila 2-krat višja pri oceni > 3 in 3-krat večja pri oceni > 7. Verjetnost je bila neodvisna od drugih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na dokončanje obsevanja, kot so starost, komorbidnost, tip obsevanja (radikalno ali paliativno) in sopojavi obsevanja. VES-13 bi torej lahko uporabili kot neodvisen pripomoček za oceno tveganja za prekinitve obsevanja pri starostnikih z rakom.

Eden izmed razlogov, da starostniki niso zdravljeni z obsevanjem, je tudi prepričanje, da je potek maligne bolezni pri starostnikih bolj indolenten kot pri mlajših in da ima manjši vpliv na pričakovano dolžino življenja. Analiza, ki je upoštevala razporeditev bolezni po stadijih ob diagnozi in ustreznost

zdravljenja, ne podpira takega razmišljanja: starostniki z napredovalo boleznijo in neustreznim zdravljenjem imajo slabše preživetje (41).

Brahiterapija (intersticijska ali intrakavitarna) se pogosto uporablja pri zdravljenju rakov glave in vratu, dojke in genitourinarnega trakta. Za starostnike z lokalno omejenim rakom prostate in visokim tveganjem zapletov ob kiruršem posegu zagotavlja brahiterapija v kombinaciji s teleterapijo dobro lokalno kontrolo bolezni in hkrati nizko morbiditeto in mortaliteto. V raziskavi Radga in sodelavcev je imelo 152 z brahiterapijo zdravljenih bolnikov z rakom prostate, katerih srednja starost je bila 70 let, 65-odstotno 10 letno preživetje. Le 2% izmed teh bolnikov je umrlo zaradi raka prostate (42). Hishikawa in sodelavci so 206 bolnikov z rakom požiralnika razdelili glede na starost v tri skupine: 43-69 let, 70-79 let in 80-86 let (43). Bolniki so bili zdravljeni z intraluminalno brahiterapijo, z ali brez dodatka teleradioterapije. Razlik v odgovoru tumorja na zdravljenje, deležu ponovitve bolezni in stopnji obsevalnih poškodb med starostnimi skupinami ni bilo. Petletno preživetje je bilo v najmlajši skupini 6.7%, v drugi 6.9%, v najstarejši pa 20.3%. Sklep avtorjev je bil, da je pri bolnikih starih 80 let in več obsevanje metoda izbora. Brahiterapija je varna metoda zdravljenja tudi pri starostnikih z rakom analnega kanala. Sandu in sodelavci so poročali o

rezultatih zdravljenja z intersticijsko brahiterapijo v kombinaciji s teleradioterapijo pri 79 bolnikih s sredjo starostjo 70 let (44). Zabeležili so 91% popolnih kliničnih odgovorov na prejeto zdravljenje in kontrolo nad lokalno boleznijo pri 88% bolnikov. Hujše zaplete, ki so zahtevali kirurško intervencijo, je imelo 7.5% bolnikov.

Zaključek

Obsevanje ima pomembno vlogo v multidisciplinarnem zdravljenju raka. Pri starostnikih je pomembno tudi kot alternativa pogosto bolj agresivnemu kirurškemu posegu. Njegova pomanjkljivost je dolgotrajnost (6-7tednov kdor gre za zdravljenje s kurativnim namenom). Na osnovi kliničnih podatkov o občutljivosti normalnih tkiv na obsevanje pri starostnikih lahko zaključimo, da kadar so ti v dobrem stanju zmogljivosti prenašajo obsevanje enako dobro kot mlajši bolniku, pri čemer sta odgovor tumorja na zdravljenje kot tudi preživetje primerljiva. Kronološka starost sama ne bi smela vplivati na odločitev glede radikalnega ali paliativnega zdravljenja. Seveda pa je potrebno pred tem natančno oceniti obseg bolezni ter narediti ustrezno geriatrično oceno, pri čemer ne smemo zanemariti tudi pričakovane kakovosti življenja po zdravljenju, bolnikove želje in pričakovanja.

Reference

1. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/age/>
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
3. Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER). [Available at:] <http://seer.cancer.gov/index.html>2013; [Accessed February 12, 2013]
4. Hogan DB, Eby EM, Fung TS. Disease, disability and age in cognitively intact seniors: results from the Canadian study of health and aging. *J Gerontol* 1999;54A:M77-82
5. Balducci L, Schonwetter R, Gray J et al. Individualised treatment of the older cancer patient: a decision analysis. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:61a
6. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:135-143.
7. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4085-91
8. Muss HB, Berry DA, Cirincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: The Cancer and Leukemia Group B experience. *J Clin Oncol* 2007;25:3699-704
9. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist* 2005; 10:262-8
10. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women *J Clin Oncol* 2003; 21:3580-7
11. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomised controlled trials published in high-impact general medical journals: A systematic sampling review. *JAMA* 2007;297:1233-40
12. Kohne CH, Folprecht G, Goldberg RM, Mitry E, Rougier P. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist* 2008;13:390-402
13. Dobie SA, Baldwin LM, Dominitz JA, Matthews B, Billingsley K, Barlow W. Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:610-19
14. Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, Arnold FP, Faiz Anan G, Sami A, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer. A population-based study. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1432-8
15. Foster JA, Salinas GD, Mansell D, Williamson JC, Casebeer LL. How does older age influence oncologists cancer management? *The Oncologist* 2010;15:584-92
16. Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C, Pientka L, Höffken K. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer Control* 2007;14:44-56.
17. Hurria A, Wong FL, Vilaluna D, Bhatia S, Chung CT, Mortimer J, et al. Role of age and health in treatment recommendations for older adults with breast cancer: The perspective of oncologists and primary care providers. *J Clin Oncol* 2008;26:5386-92
18. Kryzanowska MK, Regan MM, Powell M, Earle CC, Weeks JC. Impact of patients age and comorbidity on surgeon versus oncologist preferences for adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208:202-9
19. Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, Peeters M, Folprecht G, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treat Rev* 2010;36:83-90.
20. Laurent M, Paillaud E, Tournigand C, Caillet P, Le Thuaut A, LAGRANGE JL, et al. Assessment of Solid Cancer treatment Feasibility in Older patients: A Prospective Cohort Study. *The Oncologist* 2014;19:275-82
21. Doat S, Thiebaut A, Samson S, Ricoreau P, Guillemont D, Mitry E. Elderly patients with colorectal cancer: treatment modalities and survival in France. National data from the ThinDit cohort study. *Eur J Cancer* 2014;50:1276-83

22. Inoyue SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalised patients. *JAMA* 1998;279:1187-93
23. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996;77:395-401
24. Picirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer* 1996;77:834-42
25. Balducci L, Wallace C, Khansur T, Vance RB, Thigpen JT, Hardy C. Nutrition, cancer, and aging: an annotated review. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:127-36
26. Vulto JC, Lybeert ML, Louwman MW, Poortmans PM, Coebergh JW. Population-based study of trends and variations in radiotherapy as part of primary treatment of cancer in the southern Netherlands between 1988 and 2006, with an emphasis on breast and rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:464-71
27. Olmi P, Cefaro GA. Radiotherapy in the elderly: A multicentric prospective study on 2060 patients referred to 37 Italian radiation therapy centers. *Rays* 1997; 22 (suppl):53
28. Yamakawa M, Shiojima K, Takahashi M, Saito Y, Matsumoto H, Mitsuhashi N. Radiation therapy for esophageal cancer in patients over 80 years old. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1225-32
29. Camilon PR, Stokes WA, Nguyen SA, Lentsch EJ. Are the elderly with oropharyngeal carcinoma undertreated? *Laryngoscope*. 2014 [Epub ahead of print]
30. Chargari C, Moriceau G, Auberdic P, Guy JB, Assouline A, Tunquaut F, et al. Feasibility of radiation therapy in patients 90 years of age and older: A French multicentre analysis. *Eur J Cancer* 2014; epub
31. Balzi M, Mauri P, Boanini P. Multivariate analysis of prognostic value of 3H-thymidine labeling index (TLI) in laryngeal carcinoma. *Int Biol Markers* 1993;8:42-3
32. Becciolini A, Balzi M, Boanini P, Maugeri A, Pacini P, Bianchi S, et al. Cell kinetics in breast cancer. *In Vivo* 1993;7:627-30
33. Bentsen SM, Overgaard M. Early and late normal tissue injury after post-mastectomy radiotherapy. In Hinkelbein W, Bruggmoser G, Frommhold H, et al (eds): *Acute and Long Term Side Effects of Radiotherapy. Recent results in Cancer Research* 1993;130:59-78
34. Turesson L, Nyman J, Holmberg E, Oden A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1065-75
35. Pignon T, Gregor A, Schaake Koning C, Roussel A, Van Glabbeke M, Scalliet P. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996;46:239-48
36. Pignon T, Horist JC, Bolla M, van Poppel H, Bartelink H, Roelofsen F, et al. Age is not a limiting factor. For radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 1997;42:107-20
37. Pignon T, Horiot JC, Van den Bogaert W, Van Glabbeke M, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2075-81. Margalit DN, Mamon HJ, Ancukiewicz M, Kobayashi W, Ryan DP, Blaszkowsky LS et al. Tolerability of combined modality therapy for rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:205-12
38. Fiorica F, Cartei F, Carau B, Berretta S, Spartà D, Tirelli U, et al. Adjuvant radiotherapy on older and oldest elderly rectal cancer patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:54-9
39. Spyropoulou D, Pallis AG, Leotsinidis M, Kardamakis D. Completion of radiotherapy is associated with the Vulnerable Elders Survey-13 score in elderly patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2014; 5:20-5
40. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1691-9
41. Goodswain JS, Samet JM, Hunt WC. Determinations of survival in older cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1031-8
42. Ragde H, Elgamal AA, Snow PB, Brandt J, Bartolucci AA, Nadir BS, et al. Ten year disease free survival after transperineal sonography guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-Gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localised low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 1998;83:989-1002
43. Yoshio Hishikawa, Koichi Kurisu, Midori Taniguchi, Norihiko Kamikonya, Takashi Miura. Radiotherapy for carcinoma of the esophagus in patients aged eighty or older. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:685-8
44. Sandhu AP, Symonds RP, Robertson AG, Reed NS, McNee SG, Paul J, et al. Interstitial iridium-192 implantation combined with external radiotherapy in anal cancer. Ten years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:575-81