

Geriatrik Hastalarda Onkolojik Yaklaşım

Ömür Alan, Özge Gürsel, Mustafa Ünsal, Süleyman Altın, Sevil Kılçksız

SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği

ÖZET

Kanser sıklığı yaşla birlikte artar. Tüm kanser vakalarının % 60'ı ve kanserden ölümlerin % 70'i altmışbeş yaş ve üzerinde meydana gelir. Onkologlar güvenilir ve etkili bir kanser tedavisi yapmak için, yaşlı hastaların fizyolojik ve fonksiyonel kapasitelerini saptamada çok becerikli olmalıdırlar. Yaşlı hastalar, kanserle birlikte yaşlılığın getirdiği sorunlarla mücadele etmektedirler. Yaşla birlikte fizyopatolojilerde değişmektedir. Bu nedenle hastaya yaklaşım farklı olmalıdır. Genel olarak yaşlı hastaların agresif tedavileri tolere edemeyecekleri düşünülür, ancak yaştan daha çok fizyolojik durumları ve tedaviye kişisel yanıtları önemlidir. Yaşlı hastalarda, kanser sıklığı fazla olduğu halde, tarama ve erken tanı çalışmalarına yeterince önem verilmemektedir. Kanser çalışmalarında bir çok hasta fizyolojik durumları uygun olsa da çalışmalara alınmamaktadır. Kanser Hastalarının % 60'ını oluşturan bu hasta grubu daha fazla çalışmalarda yer almalıdır.

Anahtar kelimeler: geriatrik hastalar, onkoloji

SUMMARY

Oncologic Approach in Geriatric Patients

Cancer incidence increases with age. % 60 of all cancers and % 70 of cancer-related deaths occur in persons age 65 and older. Oncologists need to adept at assessing physiologic and fuctional capacity in older to provide safe and efficacious cancer treatment. Old patients struggle with cancer and problems caused from their old age. With age physiopathology changes, so approach to the patient must be different. Usually old patients are thought to be not tolerating aggressive therapies, but their phsiologic status and their individual response is important. In old patients cancer incidence is high, but clinicians don't appreciate early diagnose and scanning programs. Although many patients physiologic status are available, they don't gather clinical studies. This group forms % 60 of cancer patients and must enter to the clinical studies more.

Key words: geriatric patients, oncology

GİRİŞ

Yaklaşık olarak tüm kanserlerin % 60'ı ve kanserden ölümlerin % 70'i altmış beş yaş ve üzerinde meydana gelmektedir ⁽¹⁾. Yaşlı hasta tanımı ne olmalıdır? Altmış? Yetmiş? Seksen?. Genellikle bu, hasta popülasyonun sağlık durumunun onkolojik tedavi kılavuzlarıyla birbirine ters düştüğü zamandır. Hastanın kronolojik yaşından ziyade biyolojik yaşı (performans durumu ve eşlik eden hastalıklar) önemlidir. Tedavi ettiğimiz kanserin kendisi değil, kanser hastasıdır.

Altmış beş yaş üzerinde, kanserlerin % 60'ı ve kanserden ölümlerin 2/3'si görülür. Ancak bu hasta grubu farklı özelliklere sahip olduğundan bir sınıflandırma yapmamız gereklidir. Yaşın sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmektedir ⁽²⁾.

Yaşlı ileri evre kanserli hastalarda sağlık durumunu saptamak çok önemlidir, çünkü bu hastalarda tedavi kazancı az ve tedavi toksisitesi fazladır. Tedaviyi et-

kileyen faktörler evre, komorbid hastalıklar, azalan ve bozulan organ fonksiyonları, hastanın psikolojik durumu, küratif veya palyatif yaklaşım niyeti ve tedavinin yaşam kalitesine etkisidir ⁽¹⁾.

Tablo 1. Yaşın sınıflandırılması.

Grup	Özellikler
Primer	Fonksiyonel bağımlılık yok
İntermedier	Günlük yaşamı etkileyen morbidite
Sekonder veya kırılğan	Yaşam süresini etkileyen morbidite
	Üçten fazla morbidite
	Bir veya birden fazla geriatrik sendrom
Ölüme yakın	

Kapsamlı geriatrik araştırma bu hastalarda çok önemlidir. Kapsamlı geriatrik araştırma (Tablo 2) hastanın fonksiyonel durumunu, komorbiditelerini, mental durumunu, beslenmesini ve kullandığı ilaçları ortaya koymaktadır. Böylelikle bu hastalar kategorilere ayrılıp hem kemoterapi toksisite riskleri tayin edilebilir hem de tedavi sonuçları tayin edilebilir. Ayrıca kapsamlı geriatrik araştırma, tedavi sonucu oluşan

Alındığı Tarih: Kasım 2013

Kabul Tarihi: Aralık 2013

Yazışma adresi: Dr. Ömür Alan, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği, Şişli-İstanbul

e-posta: omur_alan@yahoo.com

muhtemel fonksiyonel sonuçların tanınıp takip edilmesinde de önemlidir.

Tablo 2. Detaylı geriatrik değerlendirme.

Fonksiyonel durum	Günlük aktiviteler
Komorbidite	Komorbid hadiselerin sayısı
Mental durum	Folstein mini mental durum
Emosyonel durum	Geriatrik depresyon skalası
Beslenme durumu	
Çoklu ilaç kullanımı	İlaç etkileşimleri
Geriatrik sendromlar	Deliryum, demans, depresyon, düşme, inkontinans, spontan kırık, ihtiyaç duyulmama

İki önemli çalışmada kapsamlı geriatrik araştırmanın kemoterapiye bağlı ciddi yan etkilerini saptamak açısından prediktif önemi gösterilmiştir. Bu çalışmalardan biri Cancer and Aging Group tarafından 7 klinikte yürütülmüştür⁽³⁾. Kemoterapi öncesi kapsamlı geriatrik araştırma 500 altmış beş yaş ve üstü hastada yapılmıştır. Grade 3-5 toksisite % 53 hastada saptanmıştır (% 50 grade 3, % 12 grade 4, % 2 grade 5). Grade 3-5 toksisite için risk faktörleri 73 yaş ve üzeri olunması, kanser tipi (gastrointestinal ve genitoüriner), standart doz, polikemoterapi, 6 ay içinde düşme, günlük aktivitelerde desteğe gereksinim, azalmış sosyal aktivite bulunmuştur.

İkinci çalışmada yaşlı hastalarda kemoterapi risk tayini skalası 70 ve üzeri 500 hastada denenmiştir. Kemoterapi rejiminin toksitesi MAX 2 indeks kullanılarak ayarlanmıştır böylece her hasta için kemoterapi toksisite riski tahmin edilebilmiştir. Hematolojik olmayan toksisiteyi tayin için performans durumu, mini mental durum skoru ve beslenme durumu skoru uygun bulunmuştur⁽⁴⁾.

Komorbid hastalıkların sıklığı yaşla birlikte artar ve ileri evre kanserlerde yaşam süresini etkiler. On dokuz bin iki yüz altmış sekiz yeni tanı konmuş hastayla yapılan bir çalışmada komorbid koşullarda yaşam süresinin azaldığı görülmüştür⁽⁵⁾.

Yaşlı hastalarda kemoterapide bir çok ilaç kullanım oranı % 15 ile % 94 arasında değişmektedir. Birden fazla ilaç kullanımını kemoterapiye bağlı toksisiteyi arttırmaktadır⁽⁶⁾.

Mental durum bozukluklarının, olması özellikle de ileri evre hastalarda yaşam beklentisini azaltır⁽¹⁾. Mental durum değerlendirmesinin ayrıntılı olması

önemlidir, böylelikle hastalardan kapsamlı onay alınıp alınmayacağı bilinebilir. Aynı zamanda bu hastalar tedaviye bağlı yan etkileri ifade edemeyebilirler.

Depresyon ve sosyal izolasyon, kanser tedavisi alan yaşlı hastalarda önemli prognostik faktörlerdir⁽¹⁾.

Kanesveran ve arkadaşları ileri evre kanserli hastalarda klinisyenler için sağkalımı gösteren prognostik bir skorlama sistemi yapmışlardır ve düşük albumin seviyesi, ECOG performans durumu 2 ve üstü olması, geriatrik depresyon, ileri evre hastalık, malnutrisyon ve ileri yaşı sağ kalımla alakalı bulmuşlardır⁽⁷⁾.

İleri evre hastalarda geriatrik ve onkolojik yaklaşımlar beraber değerlendirilmiştir ve % 20 hastanın ilk kanser tedavi planı değiştirilmiştir ve tedavi yoğunluğu azaltılmıştır⁽⁸⁾.

Başka bir çalışmada kanser tedavi planı hastaların % 49'unda değiştirilmiştir ve bu grubun % 50'si ileri evredir⁽¹⁾.

Pek çok geniş toplum bazlı çalışmada, artan yaşın düşük doz yoğunluğu açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir, ancak bu konuda metastatik hastalıkta çok az veri vardır. Retrospektif tek enstitüde yapılan bir çalışmada (ortalama yaş 74, ECOG skor 0-2) ileri evre kanserde % 44 hastada ya tedavi başında ya da toksisite nedeniyle doz modifikasyonu yapılmıştır⁽⁹⁾. Gajra ve ark. palyatif tedavi gören hastalarda tek başına doz azaltma faktörlerini incelemişlerdir, % 29 hastada primer dozun azaltıldığını görmüşlerdir ileri yaş, akciğer kanseri tanısı ve komorbid hastalıkların etkili olduğunu saptamışlardır⁽¹⁰⁾.

Yaşlı hastalarda en çok soruna neden olan yan etkiler kaşeksi, sarkopeni, kemoterapiye bağlı periferik nöropati, düşmeler ve kansere bağlı halsizliktir. Çeşitli organizasyonlar NCCN ve ASCO sık görülen yan etkilerin tedavisi için rehberler düzenlemişlerdir⁽¹⁾.

Geriatrik onkolojide beslenme yetersizliğinin tedavisi, hastanın rehabilitasyonu ve tedavisi için büyük önem taşır. Yaşlılarda beslenme destek ekibi hekim, beslenme uzmanı ve psikolog olmalıdır. Kilo kaybı beslenmenin bozulduğunun ilk işaretidir ve geriatrik hastalarda çok sık gözlenir⁽¹¹⁾.

Kilosunun % 5'ini kaybedenlerde iki kat daha fazla ölüm riski gözlenmiştir ⁽¹²⁾.

Kanserli hastalarda tanı öncesinde kilo kaybı, malnutrisyon, günlük yaşam aktivitelerinde eksiklikler olduğunda daha kısa yaşam sürelerine sahip olmaktadır ⁽⁷⁾.

Sarkopeni iskelet kas kitlesinin, kuvvetinin ve fonksiyonlarının progresif olarak kaybıdır. Kaşeksinin tek bir tanımı yoktur, kompleks metabolik bir sendromdur ve % 10'un üzerinde kilo kaybı, azalmış gıda alımı (1500 kalori altı) ve sistemik inflamasyon ile karakterizedir. Seksen yaş ve üzeri insanların % 50'sinde sarkopeni vardır. Kanser hastalarının yarısı kilo kaybeder. Üçte biri tüm ağırlığının % 5'ini kaybeder ve kanser ölümlerinin % 20'si kaşeksiden dolayıdır. Sarkopeni ve kaşeksinin yaşlılardaki sonuçları halsizlik, depresyon, mobilitede azalma ve düşmelerdir. Bu güne kadar klinik olarak uygulanan ve tam başarılı olarak kansere bağlı kas ve kilo kaybını düzelteren ajan yok ⁽²⁾.

Kanser tedavisine bağlı periferik nöropati sıklığı % 30-40 arasında değişir. Nöropati önce distal etkiler ve kümülatif dozlar arttıkça semptomların ciddiyeti de artar. Periferik nöropati kısmi olarak geriler, yaşlı hastalarda uzun süreli morbiditeye neden olur. Düşme riski her kemoterapiyle birlikte artar ve periferik nöropatisi en ağır olanlarda daha fazladır. Bu hastalarda ciddi kas güçsüzlüğü, denge kaybı, yürümede bozukluk meydana gelir. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati için kanıtlanmış farmakolojik ajan yoktur. Neden olan ajanın kesilmesi veya dozun azaltılması yararlı olmaktadır. Kemoterapiye bağlı periferik nöropati kısmi reverzibl ve kalıcı olduğundan pek çok çalışma koruyucu önlemleri bulmak amacıyla yapılmaktadır ⁽²⁾.

NCCN kansere bağlı halsizliği yapılan işle orantılı olmayan devamlı yorgunluk olarak tanımlamıştır. Kansere bağlı malign hastalığın erken bulgusudur ve hastaların % 40'ında bulunur. Kemoterapi alan hastaların % 80'inde ve radyoterapi alan hastaların % 90'ında halsizlik vardır. Bir çalışmada yaşla halsizlik arasında bağlantı gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Bugüne kadar FDA tarafından onaylanmış, kanser halsizliğine iyi gelen ilaç yoktur ⁽²⁾.

Yaşlı Hastalarda En Sık Görülen Kanserlerde Yaklaşım

Yaşlı, akciğer kanseri ön tanısı alan hastalarda ek hastalıklar ve yaş nedeni ile cerrahi ve kemoterapinin tam uygulanmayacağı şüphesi ile histolojik tanı daha az aranmakta, daha az küratif rezeksiyon girişimi ve daha az yoğun kemoterapi önerisi gelmektedir. Ancak, altmış beş yaş üzerinde akciğer kanseri gençlere oranla sınırlıdır. Yaş akciğer kanseri hastalarda tedavi seçimini etkileyecek ilk faktör olarak ele alınmamaktadır. Yaşın prognostik bir faktör olup olmadığı tartışmalıdır. Radyasyon pnömonisinin sıklığı yaşlılarda aynıdır, ancak akciğer rezervinin azlığı ve ek hastalıklar nedeniyle daha ciddi seyretmektedir. Kemoterapi sırasında da kemik iliği depresyonu sıkır ⁽²⁾.

Kolorektal kanser görülme sıklığı 65-84 yaş arasında gençlere göre 6 kat fazladır. Yaşlı gastrointestinal kanserli hastalarda radyoterapinin daha az kullanılma nedenleri gençlere göre yaşam beklentilerinin az olması, teşhis anında hastalığın ileri safhada olduğuna inanılması, toksitenin yüksek olacağı düşünülmesidir ⁽²⁾.

Meme kanserli kadınlarda yapılan EORTC çalışmasında, yaş lokal nüks etkili bir faktör olarak değerlendirilmiştir (gençlerde nüks daha sıkır). Radyoterapi tüm gruplarda nüks riskini azaltır yani yaşlılar da radyoterapiden yarar görmektedir ⁽²⁾.

Baş ve boyun kanserli olgularda daha az radyoterapi endikasyonu konulmaktadır, çünkü akut radyasyon reaksiyonları ve geç radyoterapi komplikasyonlarının yaşlı hastalarda daha ciddi olduğu hakkında yaygın düşünceler mevcuttur. Hastanın performans durumu ve genel sağlık durumuna bakılarak karar verilmesi uygundur. Yaşlılarda tümör erken evrede bile olsa sıklıkla geç kalınmış olduğu ve radyoterapinin en son çare olduğu düşünülmektedir. Ancak yaşlı hastaların tedaviye daha iyi uyum sağladıkları bilinmekte ve yaşlı hastalar ağrıyı daha az hissettiklerinden tedaviyi daha iyi tolere etmektedirler. Yaşlı hastalarda radyoterapiye engel oluşturan diğer önemli faktör; sosyal faktörlerdir. Hastanın bir radyoterapi merkezine 6-7 hafta süresince taşınması için başka bir insana gerek duyulmaktadır. Yalnız ve yardımsız yaşayan hastaların çoğu radyoterapi programını tamamlayamamaktadırlar. Hasta ve yakın çevresinin tedaviyi kabul etme ve kabullenme problemleri vardır. İleri derece anla-

ma ve kavrama bozukluğu olan yaşlı hastalar radikal radyoterapiye uygun aday değillerdir. Bu hastalarda kısa süren radyoterapi programlarına alınması önerilmelidir. Yaşlı baş boyun kanserli hastalarda akut geç reaksiyonlar artmamaktadır (2).

Prostat kanseri 40 yaş altında ender ancak yaşla artan bir kanserdir. Hastaların % 80'i 65 yaş üstündedir (2).

Yaşam süresinin uzamasıyla birlikte yaşlı nüfus özellikle gelişmiş ülkelerde artmaktadır. Yaşamın uzaması kanser insidansını artırır. Çünkü karsinojenlere daha uzun maruz kalınır, immünite azalır, karsinojenlere direnç düşer ve tümör supresör genlerde defektler oluşur. Önümüzdeki 25 yılda altmışbeş yaş üzerinde artış % 15-20 olacaktır, bu açıdan yaş en önemli kanser risk faktörüdür (2).

Ancak, ileri yaşta kanserli hastalarla ilgili literatürde bilgiler yetersizdir, çünkü Faz 3 çalışmalarda 70 yaş ve üzeri hastalar fizyolojik durumları uygun olsa da çalışma dışı bırakılmaktadır (2).

Yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ve komorbid hastalıklar kemoterapi toksisitesini arttırmaktadır. Tedavi riskleriyle potansiyel kazanç arasındaki denge küratif amaçla tedavi yapılmadığında zorlayıcı olmaktadır (2).

Prediktif risk göstergeleriyle klinisyenler kemoterapi toksisitesi açısından riskli hastaları tanımlayabilir ve gelecekte bu kolay incinebilir grupta kemoterapi toksisitesini azaltmak için işlemler uygulanabilir.

İleri evre yaşlı hastalarda kısa ve basit yöntemlerle ölüm ve morbidite riski taşıyan hastalar tanımlanmalı ve hiç tedavi vermemektense kişiye özgü tedaviler uygulanmalıdır.

Yaşlı hasta grubunda fizyolojik değişiklikler ve komorbid hastalıklar nedeniyle doz modifikasyonları yapılmaktadır. Doz modifikasyonlarının ana amacı toksisiteyi azaltmak için dozu düşürmektir, yalnız bu şekilde tedavi etkinliğinde azalmaktadır. NCCN ilk başlangıç tedavisinde eğer hasta sağlıklıysa doz değişikliğini önermemektedir. Ancak, klinik uygulamada görülen pek çok hasta, klinik çalışmalara alınanlardan daha az sağlıklıdır. Böylelikle kar zarar hesabını yapmak daha zorlaşmaktadır. Tedavi özelliklerinede bağlı olarak hem standart doz kemoterapi, hem de

birkaç ajanın kullanıldığı polikemoterapi yaşlı onkolojik hastalarda artmış toksisiteyle birlikte (3). Bu nedenle toksik tedavilerin negatif etkilerini azaltmak için doz modifikasyonu çok önemlidir. İleri evre hastalarda ilk tedavide klinik çalışma çok az olduğundan doz modifikasyonu konusunda yanıtın çok soru vardır.

Yaşlı hastalarda yaşla birlikte gelişen fizyolojik değişiklikler kemoterapi toksisitesinde etkilidir. Yaşla birlikte bağırsaktan emilim azalır, dağılımda değişiklikler olur, karaciğer metabolizması azalır ve renal atım azalmaktadır. Yaşlılarda bu değişikliklerin klinik önem derecesi kişiye göre değişir. Bu değişikliklerden böbrek fonksiyonlarındakiler en iyi tanımlananıdır ve dozu ayarlarken göz önüne alınmalıdır. Kemoterapi ilaçlarının çoğu böbreklerden atılır ancak yaşlı hastalarda serum kreatininin düzeyi böbrek fonksiyonları konusunda yeterli bilgi vermemektedir. Kreatinin klirensi yaşlı hastalarda kemoterapi başlamadan hesaplanmalı ve böbrekten atılan ilaçlar için doz ayarlaması yapılmalıdır. SIOG'un böbrek doz ayarlaması konusunda bir rehberi vardır (13).

Kanser sıklığı yaşla birlikte artar, ancak yaşlı hastanın kronolojik yaşı kişinin sağlık durumunun tam olarak göstergesi değildir. Bu nedenle onkologlar yaşlı hastaların fonksiyonel ve fizyolojik kapasitelerini saptamada yetkin. Kapsamlı geriatrik araştırmayla hastalar risk kategorilerine ayrılıp kemoterapi toksisitesi ve sağkalım tahmin edilebilir. Yaşlı hastalar sık olarak toksisite nedeniyle daha az doz yoğunluğunda tedaviler alırlar. Bu nedenle yaşlı hastalarda doz yoğunluğunda modifikasyonlar ve tedavi şemaları için klinik çalışmalara gerek vardır.

Yaşlı kanserli hastalarda kansere bağlı semptomları önlemek için destek tedavisi gereklidir. Yaşlı onkolojik hastalarda, multidisipliner uzmanların (Örn. sosyal hizmet, fizik tedavi, iş sağlığı, diyetisyen) desteği önemlidir. Kaşeksi, sarkopeni, kemoterapiye bağlı periferik nöropati ve kansere bağlı halsizliği yaşlı hastalarda tanımak içinde daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Yaşlılık yaşamın günbatımıdır ve ondan da alınacak tatlar vardır. İyi tedavi seçeneği yaşlıların da hakkıdır.

KAYNAKLAR

1. Mohila G, Klepin H, Rao A. Considerations and controversies in the management of older patients with advanced cancer. ASCO 2012 educational book; 321-327.
2. Geriatrik Onkoloji Sempozyumu Silivri 11-14 Aralık 2003.
3. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-3465. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.34.7625> PMID:21810685 PMCID:PMC3624700
4. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. Epub 2011 Nov 9. PMID:22072065
5. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291: 2441-2447. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.20.2441> PMID:15161894
6. Buck MD, Atraja A, Bruncker CP, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic records. *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7: 84-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjopharm.2009.03.001> PMID:19447361
7. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3620-3627. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0796> PMID:21859998
8. Cailliet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3636-3642. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.0664> PMID:21709194
9. Luciani A, Marussi D, Ascione C, et al. Do elderly cancer patients achieve an adequate dose in common clinical practice? *Oncology* 2006; 71: 382-387. <http://dx.doi.org/10.1159/000108386> PMID:17851263
10. Gajra A, Hardt W, Tew W, et al. Primary dose Reduction (PDR) of chemotherapy (chemo) in patients (Pts) older than age 65 with advanced cancer (Ca) and toxicity outcomes. *J Clin Oncol* 2011: 9037.
11. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585-592. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.8.585> PMID:9486752
12. Diehr P, Bild DE, Harris TB, et al. Body mass index and mortality in nonsmoking older adults. *Am J Pub Health* 1998; 88: 623-629. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.88.4.623>
13. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Wacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007; 43: 14-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2006.11.004> PMID:17222747