

NÁDORY PLŮC V STARŠOM VEKU

Mária Wagnerová

Klinika rádioterapie a onkológie VOÚ, a.s., Košice

Karcinóm pľúc zaujíma popredné miesto v úmrtnosti ako v Európe, tak v USA. Medián veku v čase diagnózy predstavuje 69 rokov a postupne sa zvyšuje so zmenou geriatrickej demografie. Nemalobunkový karcinóm pľúc sa vyskytuje v 40 % vo veku nad 70 rokov. Vek nie je významný prognostický faktor ani u karcinómu pľúc, má však význam v korelácii s výkonnostným stavom a rozsahom ochorenia.

Aj u karcinómu pľúc je jasné, že starší pacienti môžu mať rovnaký benefit z liečby ako mladší. Zdá sa, že seniori s pľúcnym karcinómom sú nedostatočne vedení od diagnostiky cez komplex liečebných postupov ako je operácia, rádioterapia, chemoterapia nezávisle od výkonnostného stavu a komorbidít. Seniori s pľúcnym karcinómom nemajú ani dostatočné zastúpenie v klinických triáloch. V prehľade sa uvádzajú v súčasnosti známe skutočnosti o karcinóme pľúc v geriatrickom veku.

Kľúčové slová: pľúcný karcinóm, senior, liečba.

Kľúčové slová MeSH: nádory pľúc – farmakoterapia, chirurgia, ľudia vyššieho veku; nádory pľúc – rádioterapia, ľudia vyššieho veku.

LUNG CANCER IN ELDERLY

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in Europe and USA. The median age of diagnosis is currently 69 years, however this is gradually increasing with the aging population. Patients over age of 70 represent 40 % of all patients with non-small cell lung cancer. Age alone has not been found to be a significant prognostic factor in many malignancies, including lung cancer with performance status and stage being of greater importance. In lung cancer it is also evident that older patients gain equivalent benefit from cancer therapies as their younger counterparts. Elderly patients are under-treated in all aspects of their disease course from histological diagnosis to active therapy with surgical resection, radiotherapy or chemotherapy, irrespective of performance status or co-morbidities. Elderly patients are also underrepresented in lung cancer clinical trials. In this review is presented knowledge's about lung cancer in elderly.

Key words: lung cancer, elderly, treatment.

Key words MeSH: lung neoplasms – drug therapy, surgery, aged; lung neoplasms – radiotherapy, aged.

Onkologie, 2007, roč. 1 (1): 28–31

Karcinóm pľúc je hlavnou príčinou úmrtia na nádorové ochorenia. Je jedným z najčastejších a súčasne najobávanejších nádorových ochorení (36, 41). Nemalobunkový pľúcný karcinóm vrátane epidermoidného, adenokarcinómu a veľkobunkového karcinómu tvorí viac ako 85 % všetkých pľúcnych nádorov. (4, 15)

Zavedenie moderných vedeckých poznatkov do bežnej klinickej praxe sa priaznivo odzrkadlilo aj vo zvyšovaní priemerného veku života. Zmena geriatrickej demografie v posledných rokoch spôsobila aj nárast incidencie pľúcnych karcinómov. Seniori predstavujú najrýchlejšie sa meniacu zložku populácie s očakávaním zdvojnásobenia počtu do roku 2020. Viac ako 50 % pľúcnych nádorov sa vyskytuje vo veku nad 65 rokov. Asi 30 – 40 % je diagnostikovaných vo veku nad 70 rokov. Medián veku v čase diagnózy je 69 rokov. (47)

Väčšina pacientov s pľúcnym karcinómom v geriatrickom veku je zachytená v pokročilom štádiu ochorenia s mediánom prežívania 9 – 10 mesiacov, takže ťažiskovou liečbou je prevažne paliácia. (38, 21)

Tento vek je charakterizovaný zmenou fyziologických funkcií, znížením funkčných homeostatických rezerv, ktorá sa dramaticky mení medzi 70 – 75 rokom života. Preto aj seniori s pľúcnym karcinómom vyžadujú individualizáciu diagnostiky a liečby. (17)

Hodnotenie by malo zahŕňať:

- chronologický vek,
- diverzitu predpokladaného života,
- funkčné rezervy,
- komorbiditu,
- sociálnu podporu,
- preferencie pacienta.

Veľmi častým sprievodným znakom, ktorý môže významne ovplyvniť funkčný stav, výkonnostný stav a symptómy ochorenia, je komorbidita. Práve komorbidita spôsobuje polypragmáziu v liečbe seniorov. (16) Navyše aj biologická povaha malígnych nádorov pľúc u seniorov má svoje špecifiká. V tomto veku sa častejšie vyskytujú indolentné nádory. (24, 33)

Albain a Stanley analýzou 77 faktorov u 5 000 zúčastnených identifikovali prognostické faktory pre prežívanie u geriatrických pľúcnych pacientov s pokročilým ochorením. Ako nezávislý prognostický faktor sa potvrdil výkonnostný stav, rozsah ochorenia a strata na váhe za posledných 6 mesiacov. (1, 46)

Earlie a spolupracovníci sledovali 6 308 pacientov viac ako 65 ročných s pokročilým karcinómom pľúc v 4. klinickom štádiu. Len 21,5 % z nich absolvovalo chemoterapiu. (11, 12)

Pre liečbu seniorov je bezpodmienečne nutné určenie tzv. staging potenciálu pre liečbu. Najčastejšie sa používa Hammermanove odporúčanie rozdelenia do 4 skupín z roku 1999. Primárnu skupinu predstavujú pacienti so 100 % výkonnostným stavom, ktorí sú

vhodní na kuratívnu liečbu. Najväčší problém v určení stratégie liečby predstavuje intermediárna skupina, kam patria pacienti s miernymi funkčnými odchýlkami. Tu možno zvážiť aj kuratívnu liečbu. K presnejšej indikácii slúži niekoľko ďalších skórovacích režimov. Sekundárna skupina je charakterizovaná slabosťou, neschopnosťou samostatného života s možnosťou len paliatívnej liečby. Do terciárnej skupiny sú zaradení pacienti v terminálnom stave. (15, 37, 33, 39)

Medzinárodný panel expertov, ktorý zasadal v Neapoli v roku 2004, sa pokúsil identifikovať kritériá výberu pre stratégiu liečby seniorov s pľúcnym karcinómom. Dvanásť onkológov z 5 krajín hodnotilo prehľad publikácií od roku 1995 do 2004. Zistilo sa, že pacienti nad 65 rokov s pľúcnym karcinómom sa zúčastňujú len v 39 % v klinických triáloch. Pacienti nad 70 rokov sú na tom ešte horšie. Informácie o pacientoch 80- a viacročných neexistujú už vôbec. (19)

Geriatrickí onkologickí pacienti s pľúcnym karcinómom predstavujú veľmi heterogénnu skupinu. Chronologický vek nie je ukazovateľom pre plánovanie stratégie liečby, preto každý pacient by mal byť povinne podrobený súhrnnému multidimenzionálnemu hodnoteniu (tabuľka 1) s cieľom lepšie definovať prognózu, predikciu tolerability a selekciu liečebného režimu.

Chirurgická liečba

Dopad rozvoja anesteziológie a intenzívnej medicíny umožnilo aj v geriatrickom veku použitie

Tabuľka 1. Hodnotenie geriatrického stavu.

Faktor	Spôsob posúdenia	Iné spôsoby
Funkčný stav	Aktivity denného života Pomocné aktivity Výkonnostný stav	
Komorbidity	Charlsonov index komorbidít Škála kumulatívneho hodnotenia chorobnosti	
Socio-ekonomický aspekt		fyzická kondícia; ošetrovateľská starostlivosť; finančné zázemie; možnosť – spôsobnosť transportu
Nutričný stav	Minimálne hodnotenie nutricie	
Polypragmasia		počet liekov lieková interakcia
Geriatrické syndrómy	Hodnotenie stavu depresie Mentálny stav podľa Folsteina	delírium; osteoporóza; zanedbanosť a abusus; zlyhanie

Tabuľka 2. Fáza II monochemoterapie u pokročilých NSCLC seniorov nad 70 rokov.

Autor	CHT	Pct.	RR	M. SVL
Buccheri	Vin	46	5	7,9
Gridelli	Vin PO	58	10,7	8,2
Martoni	Gem	46	22	9
Bianco	Gem	52	38	7,9
Garbo	Pac	60	3,3	8,2
Lillenbaum	Doc	96	15	NR

Tabuľka 3. Randomizované triály pokročilých NSCLC u seniorov nad 70 rokov.

Triál		Pct.	RR	Med. SVL [td]	1 r. SVL [%]
ELVIS	BSC	78	NA	21	14
	Vin	78	20	28	32
SICOG	VIN	60	15	18	13
	V+G	60	22	29	30
MILES	Vin	233	18	36	38
	Gem	233	16	28	28
	V+G	232	21	30	30

Tabuľka 4. Triály fázy III NSCLC – analýza podskupín seniorov – CHT na báze platiny.

Autor	Terapia	Pct.	Vek	RR
Nguyen	CDDP/GEM	53 (20 %)	> 70	15 %
		207 (80 %)	< 70 r.	29 %
Lilenbaum	CBDCA/PAC	77 (27 %)	>70 r.	36 %
		207 (73 %)	< 70 r.	30 %
Langer	CDDP/VP	86 (15 %)	> 70 r.	23 %
ECOG 5592	CDDP/PAC	488 (85 %)	< 70 r.	21 %
Hensing	CBDCA/PAC	67 (29 %)	> 70 r.	27 %
		163 (71 %)	< 70 r.	20 %

agresívnejších výkonov. Zavedenie videotorakoskopie či začlenenie minimálne invazívnych postupov významne znížilo operačnú záťaž. V súčasnosti sú možné aj kuratívne výkony u starých pacientov s pľúcny limitovaným ochorením, ktoré boli v minulosti indikačne limitované vekom. (3)

Rádioterapia

Radikálna rádioterapia pľúcnych karcinómov je možná u pacientov s dobrou funkčnou rezervou, spred-

pokladanou dobrou liečebnou odpoveďou a dobrým sociálnym zázemím bez zjavnej komorbidít či bez rozvinutých geriatrických symptómov. U geriatrických pacientov nie je vhodná konkomitantná chemorádioterapia, individuálne však možno aj tento liečebný postup zvážiť. Tri štúdie porovnávali konkomitantnú chemorádioterapiu u mladších a starších pacientov. Design triálov pozostával z agresívnej chemoterapie s konkomitantnou rádioterapiou. Výsledok štúdií poukázal na podobné liečebné odpovede v oboch

skupinách pri podstatne vyššej hematologickej aj nehematologickej toxicite u seniorov. Ďalšie dve štúdie poukázali na zlepšenie prežívania pri konkomitantnej chemorádioterapii oproti sekvenčnej liečbe alebo len pri samotnej rádioterapii. (3, 48)

Na rádioterapiu sa odporúča použitie štandardných frakcionálnych režimov. Paliatívna rádioterapia u symptomatických seniorov sa používa na zlepšenie kvality života (ovplyvnenie dýchavičnosti, bolesti, krvácania, intrakraniálnej hypertenzie). V takom prípade sú vhodné individualizované frakcionálne režimy (hypofrakčné, jednorázové).

Farmakologická liečba

Základnou otázkou farmakologickej liečby seniorov je priaznivý terapeutický index chemoterapie. (29) Vek významne ovplyvňuje farmakokinetiku a farmakodynamiku, ktorých zmena má dramatické následky. Excesívna plazmatická koncentrácia má za následok výrazné nežiaduce účinky a subterapeutické hladiny sú neefektívne. A keďže chýbajú skúsenosti z klinických štúdií, je nutné dodržiavať odporúčania, ktoré sa premietli do NCCN guidelineov na chemoterapiu seniorov:

- adjustácia dávkovania podľa renálnych parametrov,
- profylaktické použitie rastových faktorov,
- udržanie hladiny Hb nad 12 g/dl,
- prednostné použitie cytostatík s nízkou hematologickou toxicitou (gemcitabín, vinorelbín, taxány).

Úloha monochemoterapie u seniorov s pľúcny karcinómom

Monochemoterapia bola jedným z prvých liečebných prístupov pokročilých nádorov pľúc u seniorov (tabuľka 2).

Z treťogeneračných cytostatík sa najviac skúseností získalo z aplikácie vinkaalkaloidu vinorelbínu s liečebnou odpoveďou v rozmedzí 5–39 % a s mediánom prežívania 5–10 mesiacov. Profil toxicity bol únosný pre túto skupinu pacientov. Gemcitabín je ďalší z cytostatík, ktorý vykázal aktivitu a efektivitu pri veľmi dobrej tolerancii. (40) Liečebná odpoveď kolíše od 16–33 % a medián prežívania od 29–32 týždňov. Sľubné dáta fázy II klinického skúšania monochemoterapie odštartovali sériu trojfázových randomizovaných klinických štúdií (tabuľka 3).

Pri porovnávaní najlepšej podpornej liečby oproti chemoterapii vinorelbínom v klinickej štúdií ELVIS (*Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*) boli výsledky jednoznačné v prospech chemoterapie. (13) Táto klinická štúdia okrem toho potvrdzuje aj zlepšenie liečebných výsledkov pri monochemoterapii neplatínom derivátom, čo je v skupine seniorov významnou skutočnosťou. U seniorov s pľúcny karcinómom bolo testované aj podanie perorálnej

formy vinorelbínu s akceptovatelnou toxicitou a porovnatelným prežíváním. (9, 22)

Klinické štúdie kombinácie neplatinových režimov ako gemcitabín a vinorelbín ukázali aktivitu a toleranciu v niekoľkých druhých fázach klinického skúšania. Široko koncipovaná klinická štúdia MILES (*Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study*) za účasti viac ako 700 pacientov nepotvrdila lepšie výsledky kombinácie ani v liečebnej odpovedi, ani v čase do progresie, ani v celkovom prežívaní, ani v kvalite života (23, 20). V bežnej klinickej praxi sa preto pre seniorov s pľúcny karcinómom odporúča monochemoterapia. (5, 7)

Úloha platinových režimov u seniorov

Platinové režimy na podklade analýz výsledkov klinických štúdií fázy III so štatisticky signifikantne zlepšeným prežívaním a zlepšenou kvalitou života sú odporúčané všeobecne ako štandard liečby pokročilých nemalobunkových karcinómov pľúc. (2, 14, 35) Aplikácia cis-platiny je spojená so značnou hematologickou aj nehematologickou toxicitou (nefrototoxicita, ototoxicita, neurotoxicita), a preto hodnotenie benefitu oproti riziku toxicity by malo byť u seniorov dôslednejšie. Retrospektívne analýzy platinových režimov odhalili signifikantné zvýšenie rizika úmrtia počas 30 dní od začatia liečby v závislosti na veku (0,5 % do 55 rokov až po 12,5 % u starších ako 70 rokov) (34, 26).

Tabuľka 4 poukazuje na podobné liečebné výsledky, celkové prežívanie s podobnou toxicitou pri porovnaní rôznych vekových skupín pacientov s nemalobunkovým pokročilým pľúcny karcinómom. Liečebné režimy však nemajú rovnomerne zaradených pacientov ako ukazuje % vekovej kategórie v tabuľke. Porovnanie cisplatinových režimov proti karboplatinovým vyznieva v prospech karboplatiny pre nižšiu toxicitu. (28) Kombinácia platinových a taxánových dubletov prináša zisk pre pacientov s pokročilým pľúcny karcinómom, nie je však dostatok relevantných dôkazov pre skupinu seniorov. Na indikáciu platinových režimov a ich kombinácií v tejto vekovej kategórii sú nutné ďalšie klinické štúdie (31, 32).

Prehľad aplikácie taxánových preparátov vo fáze II klinického skúšania odhaľuje síce rovnaké liečebné výsledky rôznych vekových kategórií, ale v skupine pacientov nad 70 rokov je významný rozdiel v oveľa vyššej toxicite. Monoterapia taxánmi je v kategórii seniorov s pľúcny karcinómom tolerovaná oveľa lepšie v týždennej aplikácii. (18, 25, 30)

Z nových antineoplastických látok multitargetových antilátok je nádejný pemetrexed. Pemetrexed je charakterizovaný dobrým toxickým profilom. Klinické skúšania fázy II u pacientov s pľúcny karcinómom nad 70 rokov potvrdili jeho aktivitu a dobrú toleranciu.

Adjuvantná chemoterapia po resekcii limitovaného ochorenia v súčasnosti predstavuje už štandardný liečebný postup so signifikantným benefitom na prežívaní. Či sa táto skutočnosť premietne aj do liečby seniorov, nie je momentálne jasné, a nie je jasné ani to, či seniori môžu tolerovať adjuvantnú chemoterapiu na báze platiny. Preto otázka adjuvantnej liečby u seniorov s pľúcny karcinómom ostáva otvorená. (21)

Cielená liečba u seniorov s pokročilým pľúcny karcinómom

Cielená liečba je potenciálne ideálna liečba pre seniorov. Je rozhodne menej toxická (cytostatický efekt) a jej perorálna forma je prijateľnejšia. Z nových biologických látok EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) tyrozín-kinázové inhibítory gefitinib a erlotinib, charakterizované vynikajúcim toxickým profilom, prinášajú uspokojivé výsledky. (8) Gefitinib vykazuje aktivitu pri dobrej tolerancii ako záchranná liečba u pokročilých nemalobunkových karcinómov pľúc (6, 10, 42, 45). Kombinácie týchto látok s gemcitabínom alebo vinorelbínom však neprinášajú benefit. Erlotinib bol testovaný v prvej línii seniorov s pokročilým pľúcny karcinómom. Dosiahnutá liečebná odpoveď predstavuje 11 %, medián prežívania 10,5 mesiaca pri dobrej tolerancii. (27, 42)

Mnoho ďalších anti-EGFR, antiangiogénnych látok, proteázomových inhibítorov čaká na klinické skúšanie. Z antiangiogénnych látok ZD 1271 sa zdá byť užitočná pre seniorov. Nové látky s mnohonásobným cieľom sú perspektívne aj v tejto vekovej

skupine pacientov. ZD 6474, malá molekula, ktorá inhibuje VEGF a EGFR, sorafenib s cieľom VEGF, PDGF a c-kit sú takisto perspektívne pre geriatrických pľúcnych pacientov.

Optimalizácia liečby u seniorov s pokročilým pľúcny karcinómom

Pre bežnú klinickú prax je nutná optimalizácia liečby. Pre pacientov s výkonnostným stavom 0 ÷ 2 je odporúčaná monochemoterapia s cytostatikami 3. generácie (gemcitabín, vinorelbín, taxán). Chemoterapia na báze platiny (CDDP, CBDCA) a ich dublety sú indikované pre pacientov výkonnostného stavu 0 ÷ 1. U seniorov je mimoriadne dôležité dbať na normálne hodnoty hepatálnych a renálnych funkcií. Pre pacientov s výkonnostným stavom viac ako 2 je rezervovaná najlepšia podporná liečba.

Záverom možno prehlásiť, že od r. 1990 začala nová éra v liečbe nemalobunkových pokročilých pľúcnych karcinómov, z ktorej kategóriu seniorov nie je možné vylúčiť. K zabezpečeniu adekvátnej liečebnej stratégie sú však nutné klinické triály hodnotiace úlohu platinových režimov a ich kombinácií, nových biologických látok. Klinické triály by mali byť orientované aj na hodnotenie geriatrického skríningu, podpornej liečby, ale tiež genomickej charakteristiky nádorovej choroby seniorov. (4, 43, 44)

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.
Klinika rádioterapie a onkológie
VOU, a.s., Košice
e-mail: wagnerova@vou.sk

Literatúra

1. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1618–1626.
2. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer: Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997, 15: 2996–3018.
3. Balducci L. New paradigms for treating elderly patients with cancer: the Comprehensive Geriatric Assessment and guidelines for supportive care. *J Support Oncol* 2003, 1 (suppl 2): p. 30–37.
4. Balducci L. Geriatric oncology: Challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000, 36: 1741–1754.
5. Beretta GD, Michetti G, Belometti MO, et al. Gemcitabine plus vinorelbine in elderly or unfit patients with non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2000, 83: 573–576.
6. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli GL, et al. Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2004, 90: 82–86.
7. Chen YM, Perng RP, Chen MC, et al. A phase II trial of vinorelbine plus gemcitabine in previously untreated inoperable (stage IIIb/IV) non-small-cell lung cancer patients aged 80 or older. *Lung Cancer* 2003, 40: 221–226.
8. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA approval summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 2003, 8: 303–306.
9. Colleoni M, Galon F, Nelli P, et al. Weekly vinorelbine in elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Tumori* 1994, 80: 448–452.
10. Copin M, Kommarreddy A, Behnken D, et al. Gefitinib in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22: 758 (abstr. 3048).
11. Earle CC, Neumann PJ, Gelber RD, et al. Impact of referral patterns on the use of chemotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20: 1786–1792.
12. Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, et al. Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer? *Chest* 2000, 117: 1239–1246.
13. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 66–72.
14. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2001, 12: 1049–1050.
15. Extermann M, Aapro M. Assessment of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14: 63–77.
16. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000, 36: 453–471.
17. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: Why so badly treated? *Lancet* 1990, 335: 1020–1022.
18. Fidas P, Supko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001, 7: 3942–3949.
19. Gridelli C, Ardizzone A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: Results of an European Experts Panel. *Ann Oncol* 2004, 15: 419–426.
20. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: Phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer* 2001, 31: 277–284.

21. Gridelli C, Maione P, Barletta E. Individualized chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2002, 14: 199–203.
22. Gridelli C, Manegold C, Mali P, et al. Oral vinorelbine given as monotherapy to advanced, elderly NSCLC patients: A multicentre phase II trial. *Eur J Cancer* 2004, 40: 2424–2431.
23. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95: 362–372.
24. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S: Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 33:2313–2314, 1997
25. Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000, 89: 328–333.
26. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, stage IIIB or IV non-small cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003, 98: 779–788.
27. Johnson BE, Lucca J, Rabin MS, et al. A phase II trial of erlotinib in previously untreated elderly patients (> 70 years) with advanced NSCLC: Preliminary results. *Ann Oncol* 2004, 15: 169 (suppl 3; abstr 639 PD).
28. Kelly K, Giarritta S, Akerley W, et al. Should older patient (pts) receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC)? An analysis of Southwest Oncology Trials 9509 and 9308. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001, 20: 329a (abstr 1313).
29. Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. *Cancer Control* 2000; 7: 548–556.
30. Lilienbaum RC, Herndon J, List M, et al. Single-agent (SA) vs combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Oncol* 2002, 21: 1a (abstr 2).
31. Maestu IC, Gómez-Aldaraví L, Torregrossa MD, et al. Gemcitabine and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003, 42: 345–354.
32. Molinier O, Milleron B, Breton JL, et al. Multicenter phase II trial of carboplatin and weekly paclitaxel as first-line treatment in elderly patients with non small cell lung cancer: Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22: 693 (abstr 2786).
33. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996, 77: 395–401.
34. Nguyen B, Sandler A, Denham C. The safety and efficacy of gemcitabine plus cisplatin in the elderly chemo-naïve NSCLC patients (age ≥ 70 years) as compared to those with age < 70 years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 471a (abstr 1818).
35. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995, 311: 899–909.
36. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001, 2: 533–543.
37. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002, 20: 494–502.
38. Repetto L, Venturino A, Fratino L, et al. Geriatric oncology: A clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39: 870–880.
39. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol* 2003, 1 (suppl 2): 18–24.
40. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicentre phase II study. *Lung Cancer* 2000, 27: 75–80.
41. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975 – 2000. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2003. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2000
42. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 622S (abstr 7022).
43. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Descriptive study based on scripted interviews. *BMJ* 1998, 317: 771–775.
44. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, et al. Attitudes to chemotherapy: Comparing view of patients with cancer with those of doctors, nurses and general public. *BMJ* 1990, 300: 1458–1460.
45. Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, et al. Lessons from the "Iressa" Expanded Access Programme: Gefitinib in special non-small-cell lung cancer patient populations. *Br J Cancer* 2003, 89: S19–S23 (suppl 2).
46. Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980, 65: 25–32.
47. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long term trends in cancer mortality in the United States. *Cancer* 2003, 97: 3133–3275 (suppl 12).
48. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaaji GV, et al. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 39: 1125–1129.