

Aneta L. Zygulska

Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

# Leczenie raka płuca u chorych w podeszłym wieku

## *Treatment of lung cancer in the elderly patients*

### Abstract

Lung cancer is the most common malignant neoplasm both in the world and Poland. More than half of non-small-cell and small-cell cancer cases are diagnosed in the over 65 years old patients. Although large number of the incidence in the population of elderly persons the standards of treatment are not established. In this article locoregional treatment (surgery, radiotherapy) and systemic treatment (chemotherapy, target therapy) in the elderly patients with non-small-cell and small-cell cancer are discussed.

*Gerontol. Pol. 2012; 20, 3: 81–90*

**Key words:** lung cancer, elderly, surgery, radiotherapy, systemic treatment

### Wstęp

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym zarówno na świecie, jak i w Polsce. Rocznie diagnozowanych jest około 1,2 mln nowych przypadków na świecie, co stanowi około 12% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe. Niemal tyle samo (ok. 1,1 mln chorych) umiera na raka płuca w skali roku. Rak niedrobnokomórkowy stanowi około 80% wszystkich raków płuca, a drobnokomórkowy — 20%. Ponad połowa przypadków niedrobnokomórkowego raka jest diagnozowana powyżej 65. roku życia, a około 1/3 przypadków — powyżej 70. roku życia [1, 2]. Również ponad połowa przypadków drobnokomórkowego raka płuca jest diagnozowana u pacjentów przeszło 65-letnich, a kolejne 30%–40% — u chorych po 70. roku życia [3,4]. Wiek 65 lat jest punktem odcięcia dla starszej populacji zgodnie z danymi epidemiologicznymi, zgodnie z kryteriami włączenia do badań klinicznych jest nim wiek powyżej 70 lat

(rzadziej 75 lat). Według danych z literaturowych, najczęściej punkt odcięcia stanowi wiek 70 lat, ponieważ większość zmian narządowych związanych z wiekiem jest stwierdzanych właśnie po 70. roku życia [5].

Na podstawie analizy badań klinicznych prowadzonych w latach 1995–2002 można stwierdzić, że istnieje duża rozbieżność między odsetkiem procentowym starszych pacjentów w całkowitej populacji a odsetkiem procentowym chorych w starszym wieku w badaniach klinicznych dotyczących raka płuca (67% v. 35%) [4]. Przyczyną takiej sytuacji jest fakt, że starsi pacjenci cierpią na wiele schorzeń współistniejących i zażywają dużo leków, co często nie pozwala im na udział w badaniach klinicznych [5, 6]. Ponadto z wiekiem zmniejsza się zarówno wydolność narządów, jak i rezerwy hematologiczne [5, 6]. Obawa przed toksycznością leczenia często stanowi przeszkodę w podjęciu leczenia zarówno ze strony pacjenta, jak i onkologa. Niemniej jednak nie ma dowodów na to, że starsi pacjenci znacznie gorzej tolerują leczenie. Dlatego starszy wiek nie powinien być jedynym czynnikiem warunkującym rezygnację z leczenia [7]. Przed włączeniem do leczenia systemowego konieczne jest uwzględnienie — oprócz stanu sprawności pacjenta — indeksu Charlsona oceniającego schorzenia współistniejące i pozwalającego na wszechstronną ocenę geriatryczną w celu zindywidualizowania leczenia chorych w podeszłym wieku [8, 9, 10, 11].

Adres do korespondencji:  
dr n. med. Aneta L. Zygulska  
Oddział Kliniczny Kliniki Onkologii Szpitala  
Uniwersyteckiego w Krakowie  
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków  
tel.: 12 424 88 88  
faks: 12 424 89 10  
e-mail: zygulska@poczta.onet.pl

Rokowanie w przypadku rozpoznania raka płuca jest złe. Wśród chorych powyżej 75. roku życia jest mniejsze prawdopodobieństwo wykonania pełnej diagnostyki i otrzymania optymalnego leczenia (zarówno chirurgicznego, napromienianiem, jak i chemioterapii) w porównaniu z młodszymi pacjentami [12].

Chorzy na raka płuca poniżej 45. roku życia częściej są objawowi w chwili diagnozy (m.in. częściej zgłaszają ból w klatce piersiowej) [13]. Wraz z wiekiem wzrasta odsetek bezobjawowych pacjentów. Szacuje się, że ten odsetek waha się między 18% (wśród pacjentów poniżej 60. roku życia) a 24% (w grupie 70-letnich i starszych chorych) [13]. Różnica ta ma związek z częstszym wykonywaniem rtg klatki piersiowej z powodu schorzeń współistniejących u osób w podeszłym wieku. To z kolei przyczynia się do wcześniejszego rozpoznania raka płuca [13, 14].

### Leczenie lokoregionalne

#### Leczenie chirurgiczne

##### *niedrobnokomórkowego raka płuca*

Resekcja płata lub oszczędzająca płuco anatomiczna resekcja z wycięciem węzłów chłonnych są rekomendowanymi rodzajami zabiegów operacyjnych wykonywanymi we wczesnych stadiach zaawansowania niedrobnokomórkowego raka płuca. W I stadium zaawansowania klinicznego 5-letnie przeżycie po lobektomii wynosi 45–65% w porównaniu do 6% odsetka przeżyć w przypadku chorych nieoperowanych. Dlatego pacjenci z dobrym stanem sprawności (PS = 0,1), brakiem przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego z przyczyn pozaonkologicznych i z odpowiednią wydolnością płuc powinni być kwalifikowani do resekcji płuca [15].

Związek między wiekiem a przeżyciem na raka płuca jest tematem wielu publikacji od kilku dekad. Wiek (70 lat i powyżej) jest znanym niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia po leczeniu chirurgicznym [16, 17, 18, 19]. Wiadomo jednak, że nie powinno się rezygnować z zabiegu operacyjnego wyłącznie z powodu podeszłego wieku pacjenta [16, 17, 20, 21]. Poza tym starsi pacjenci mają gorszy stan sprawności i często chorują na chorobę niedokrwienną serca, przeżyli zawał mózgu lub mają zaburzenia oddechowe, co zwiększa ryzyko pooperacyjne i przyczynia się do ostrożnego kwalifikowania do leczenia operacyjnego [14]. Szacuje się, że wśród chorych poniżej 45. roku życia jedynie 6% ma chorobę w I lub II stadium zaawansowania klinicznego, aż 33% chorych w tej grupie wiekowej ma wykonywane zabiegi operacyjne. Dla kontrastu: z 33% starszych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium

I lub II jedynie 6% ma przeprowadzane leczenie chirurgiczne [15]. Leczenie chirurgiczne wydaje się względnie bezpieczną metodą leczenia nawet u 71-letnich i starszych chorych [22]. Pneumonektomie i eksploratywne torakotomie częściej są przeprowadzane u chorych poniżej 60. roku życia, zaś resekcje płata płuca i segmentektomie — u chorych powyżej 70. roku życia, co wynika głównie z mniejszego stopnia zaawansowania nowotworu [13]. Wśród starszych pacjentów po przebytych bilobektomiach i pneumonektomiach odnotowano wyższy odsetek zgonów w okresie pooperacyjnym wahający się od 3,8% do 13,7% [13, 22, 23]. W związku z tym powinno się unikać, o ile jest to wykonalne, rozległych zabiegów chirurgicznych u starszych chorych [15, 24]. Wydaje się, że u chorych powyżej 75. roku życia ograniczone resekcje z zachowaniem odpowiednich marginesów mogą być rozsądną alternatywą bez istotnego wpływu na długoletnie przeżycie [19].

Schorzenia współistniejące i powikłania pooperacyjne są głównymi czynnikami pogarszającymi rokowanie u chorych powyżej 70. roku życia [25]. Pooperacyjna umieralność jest związana ze zmniejszeniem wydolności tkanki płucnej, schorzeniami kardiologicznymi i płucnymi (m.in. zapalenie płuc) [22, 26]. Dlatego starsi pacjenci po zabiegach operacyjnych powinni być wypisywani ze szpitala tak szybko, jak to jest możliwe [17, 24]. U tych, którzy przeżyli okres okołopooperacyjny, 5-letnie przeżycia są porównywalne do przeżyć w młodszych grupach wiekowych i adekwatne do stopnia zaawansowania nowotworu [27]. Tak więc stopień zaawansowania choroby nowotworowej (guz o średnicy powyżej 3 cm), występowanie powikłań kardiologicznych i płucnych są głównymi czynnikami determinującymi odległe wyniki leczenia [14, 24]. Według danych literaturowych wśród starszych pacjentów w I stadium zaawansowania odsetki całkowitych przeżyć po resekcji były podobne do przeżyć uzyskanych u młodszych chorych [14, 21, 23, 28, 29]. Również odsetek nawrotów po leczeniu chirurgicznym był taki sam i wynosił 24% [29]. W jednej publikacji odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych w I stadium zaawansowania był mniejszy u 70-letnich i starszych chorych w porównaniu do młodszej grupy wiekowej i wynosił odpowiednio 52% i 67% [29].

##### *Leczenie chirurgiczne niedrobnokomórkowego raka płuca u 80-letnich i starszych chorych*

Obecnie obserwuje się wzrost liczby nowo zdiagnozowanych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca powyżej 80. roku życia [16, 30]. Pomimo rozpoznania resekcyjnego guza płuca, inaczej jest postrze-

gane zarówno ryzyko, jak i korzyść z przeprowadzenia zabiegu operacyjnego wśród 80-letnich pacjentów. Mniejszy odsetek zabiegów chirurgicznych u starszych pacjentów jest związany głównie ze wzrostem ryzyka chirurgicznego wynikającego ze zwiększonej częstości występowania schorzeń współistniejących i większego odsetka umieralności w tej grupie wiekowej [16, 28]. W przypadku rozpoznania niezaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca odsetek resekcji u 80-letnich i starszych chorych wynosi 79% w porównaniu do 95% odsetka resekcji przeprowadzanych w młodszych grupach wiekowych [28]. Wydaje się, że wykonywanie badań kardiologicznych i redefiniowanie kryteriów oddechowych w ramach kwalifikacji do zabiegu operacyjnego mogłoby przyczynić się do znacznej poprawy przeżyć w tej grupie wiekowej [21]. Wykazano, że rodzaj histologiczny nowotworu, cukrzyca, niewydolność nerek, przebyty zawał serca i udar nie wpływały znacząco na różnice w 5-letnich przeżyciach u 80-latków [17]. Podobnie jak wartość natężonej objętości 1-sekundowej (FEV1–*forced expiratory volume in 1 second*) nie wpływała na przeżycia, jednakże pacjenci z dusznością w wywiadzie nie przeżywali 5 lat [31]. Jedynie płeć żeńska i zakres zabiegu operacyjnego są związane z wydłużeniem przeżyć [31]. Obecność chorób współistniejących i wyższy stopień zaawansowania są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi krótszego przeżycia [32]. Z kolei czynniki takie jak zaawansowany wiek (80 lat i powyżej) lub występowanie schorzeń współistniejących nie wpływają na odległe przeżycia po nieanatomicznych resekcjach [21]. Przeżycia 5-letnie 80-latków, którzy mieli wykonany zabieg operacyjny są porównywalne do odsetka przeżyć w młodszych grupach wiekowych [16, 28]. W tej grupie wiekowej 5-letnie przeżycia po lobektomii wynosiły 40–42%, a po pneumonektomii 10–11% [17, 31]. Rozległe zabiegi chirurgiczne, usunięcie węzłów chłonnych śródpiersia i schorzenia współistniejące są czynnikami zwiększającymi ryzyko powikłań pooperacyjnych (w tym umieralności) [21, 26, 32]. Odsetek umieralności okołoperacyjnej waha się w szerokim zakresie od 1,4% do 8% z eskalacją u chorych powyżej 80. roku życia i rozległością zabiegu operacyjnego [32, 33].

### **Leczenie napromienianiem niedrobnokomórkowego raka płuca**

Teleradioterapia jest standardowym postępowaniem w przypadku nieresekcyjnych raków płuca w I i II stadium zaawansowania klinicznego, jak i leczenia skojarzonego, to jest chemioradioterapii w IIIB stadium zaawansowania klinicznego. Starszy wiek nie powinien

być przeciwwskazaniem do leczenia napromienianiem pacjentów z dobrym stanem sprawności (PS = 0–1) [20, 34, 35, 36]. Posługując się wszechstronną oceną geriatryczną można oceniać i monitorować tolerancję pacjenta na leczenie napromienianiem [34, 35]. Starsi pacjenci z dobrym stanem sprawności (PS = 0–1) w stadium IIIB zaawansowania klinicznego — wprawdzie z nasileniem ostrej toksyczności — ale odnoszą korzyść ze stosowania jednoczesowej chemioradioterapii [35]. Wykazano, że u starszych chorych na nieresekcyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w I lub II stopniu zaawansowania klinicznego radioterapia wydłuża medianę całkowitych przeżyć o 6 miesięcy w porównaniu do chorych nieleczonych [37]. W kolejnym badaniu stwierdzono, że u 75-letnich i starszych chorych w I stadium zaawansowania klinicznego po radykalnym leczeniu napromienianiem całkowite przeżycia 2-letnie wynosiły 53%, a 5-letnie — 23% [20].

Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że po radykalnym leczeniu raka płuca w I stadium zaawansowania klinicznego przeżycie zależy od takich czynników, jak: całkowita dawka radioterapii, wielkość guza pierwotnego, stan sprawności i płeć pacjenta, a nie zależy od wieku chorego [20]. Również pacjenci bez schorzeń współistniejących lub przy współistnieniu schorzeń o łagodnym przebiegu mieli znacząco dłuższe przeżycie [38]. Wprawdzie nasilenie ostrej toksyczności ze strony tkanki płucnej zależało od obecności i typu schorzeń współistniejących, ale na ogół toksyczność radioterapii była akceptowalna [38]. Pozaczaskowa radioterapia stereotaktyczna porównywalna z radioterapią konwencjonalną jest ważną alternatywną metodą leczenia dla małych guzów płuca [39]. Wyniki leczenia tą metodą są obiecujące zarówno pod względem odsetka odpowiedzi lokoregionalnych, jak i długości przeżyć [39]. Opisywana dotychczas toksyczność jest umiarkowana, ale zgłaszane są przypadki uszkodzenia struktur, takich jak splot barkowy [39]. Brak jest danych na temat późnych powikłań po leczeniu [39]. W badaniu Haasbeeka u 75-letnich i starszych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stadium zaawansowania klinicznego zastosowanie stereotaktycznej radioterapii wiązało się z minimalną toksycznością. Odsetek przeżyć rocznych i 3-letnich wynosił odpowiednio: 86% i 45% [40]. Długość przeżycia była skorelowana ze stanem sprawności pacjenta i wydolnością oddechową przed rozpoczęciem leczenia [40]. Radioterapia stereotaktyczna powinna być rozważana jako alternatywa anatomicznej resekcji płatowej [39, 40]. Inną ciekawą opcją leczenia miejscowego jest radykalna radioterapia

hypofrakcjonowana. U 60-letnich i starszych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w I stadium zaawansowania klinicznego przeprowadzono radykalną radioterapię hypofrakcjonowaną (dzienna dawka frakcyjna wynosiła 2,5 Gy). Mediana całkowitych przeżyć wynosiła 21,2 miesiąca. Toksyczność związana z leczeniem napromienianiem w stopniu G3 i wyższym występowała jedynie u 3 spośród 75 leczonych. Nie stwierdzono zgonów związanych z przeprowadzonym leczeniem [41]. Również w przypadku paliatywnego napromieniania śródpiersia w przebiegu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca starszy wiek pacjenta nie powinien być przeciwwskazaniem do przeprowadzenia radioterapii [42]. Nie stwierdzono różnic zarówno pod względem odpowiedzi na przeprowadzone leczenie napromienianiem, jak i toksyczności pomiędzy chorymi w wieku powyżej 75 lat i poniżej 65 lat [42].

### Leczenie systemowe niedrobnokomórkowego raka płuca Chemioterapia

Pacjenci w podeszłym wieku stanowią heterogenną populację różniącą się stopniem pogorszenia funkcji narządów. Wiele osób, osiągając wiek starczy, nie ma ciężkich schorzeń ani niewydolności narządowej. Dlatego bardzo trudno ustalić górną granicę wieku dla stosowania chemioterapii [6]. Żeby zaplanować leczenie pacjenta w starszym wieku należy nie tylko zebrać wywiad i ocenić stopień zaawansowania procesu nowotworowego, ale należy także przeprowadzić wszechstronną ocenę geriatryczną [6]. Powinna ona uwzględniać obecność schorzeń współistniejących, warunki socjoekonomiczne, możliwości emocjonalne i poznawcze pacjenta, niezależne funkcjonowanie wraz z przewidywaną długością życia [2, 6, 11].

### Chemioterapia uzupełniająca (adjuwantowa)

W ostatnich latach kilka badań klinicznych wykazały istotnie znaczącą poprawę całkowitych przeżyć wynikającą z włączenia pooperacyjnej chemioterapii na bazie cisplatyny. Celem metaanalizy LACE (*lung adjuvant cisplatin evaluation*) było zidentyfikowanie chorych, którzy odnoszą szczególną korzyść z pooperacyjnej chemioterapii [43]. Na jej podstawie nie stwierdzono związku między skutecznością chemioterapii adjuwantowej a wiekiem, płcią, zakresem leczenia chirurgicznego lub planowaną całkowitą dawką cisplatyny [43]. U 70-letnich i starszych leczonych uzupełniająco na bazie pochodnych platyny nie zaobserwowano różnic pod względem ciężkich działań niepożądanych [44]. Nie wykazano również istotnego związku

między wiekiem pacjenta a zgonem z powodu raka płuca i z przyczyn pozaonkologicznych [44]. Z kolei na podstawie analizy danych z badania klinicznego BRJ.10 stwierdzono, iż u pacjentów powyżej 75. roku życia była zła tolerancja chemioterapii uzupełniającej na bazie cisplatyny [45].

### Chemioterapia paliatywna

W przypadku zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca podawanie chemioterapii dwulekowej na bazie pochodnych platyny skutkowało podobnym odsetkiem odpowiedzi i przeżyć oraz toksycznością u chorych powyżej i poniżej 70. roku życia [46, 47]. Również w innych doniesieniach nie wykazano różnic w odsetku całkowitych przeżyć między starszymi i młodszymi chorymi [8, 25, 48]. Natomiast sprzeczne są dane na temat tolerancji chemioterapii w starszych grupach wiekowych. Według danych literaturowych u starszych chorych była bardziej nasiloną toksyczność leczenia w postaci neutropenii, nefrotoksyczności i zespołu zmęczenia [7, 27, 47, 49]. Z kolei w badaniu Costy obserwowano większy odsetek 2- i 3-letnich przeżyć przy podobnej tolerancji leczenia na bazie pochodnych platyny w skojarzeniu z vinorelbina u chorych w wieku powyżej 70 lat w porównaniu do pacjentów młodszych [48]. Obecnie u chorych w starszym wieku z dobrym stanem sprawności jest zalecane leczenie schematem dwulekowym na bazie pochodnych platyny, ponieważ skuteczność jest porównywalna do skuteczności u młodszych chorych z dobrym stanem sprawności (PS = 0–1) przy akceptowalnej toksyczności [2, 8, 10, 47]. Chemioterapia pojedynczym lekiem III generacji (tzn. vinorelbina, gemcytabina, taksany) jest standardem dla starszych chorych w gorszym stanie sprawności (PS = 2) [1, 50]. Dotychczas przeprowadzono kilka dużych badań klinicznych z wykorzystaniem tych leków u starszych chorych na zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca. Badanie kliniczne III fazy ELVIS (*Elderly Lung cancer Vinorelbine Italian Study*) potwierdziło, iż vinorelbina w monoterapii poprawia jakość życia i wydłuża przeżycie całkowite w porównaniu do najlepszego postępowania objawowego u starszych chorych [51]. Badanie kliniczne MILES (*Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study*) nie wykazało korzyści z chemioterapii skojarzonej gemcytabiną z vinorelbina w porównaniu do chemioterapii jednolekowej vinorelbina lub gemcytabiną [52]. Kolejnym negatywnym badaniem II fazy było badanie MILES-2G. Celem tego badania była poprawa skuteczności gemcytabiny podawanej w ciągłym przedłużonym wlewie (10mg/m<sup>2</sup>/minutę)

[53]. Paklitaksel podawany w monoterapii w cotygodniowym wlewie okazał się skutecznym lekiem z dobrym profilem toksyczności dla 70-letnich i starszych chorych [54]. Również docetaksel w skojarzeniu z karboplatiną wykazał się aktywnością przy akceptowalnej toksyczności u starszych pacjentów [55].

### Chemioterapia II linii

Chorzy w starszym wieku wymagają szczególnie wnikliwej oceny pod kątem kwalifikacji do leczenia II linii. Stan sprawności pacjenta jest głównym czynnikiem warunkującym kontynuowanie leczenia. Ponadto należy ocenić indywidualnie skuteczność i toksyczność chemioterapii I linii, a także istniejące schorzenia współistniejące [56]. Di Maio opracował indeks prognostyczny dla chorych kwalifikowanych do leczenia II linii [57]. Na podstawie retrospektywnej analizy 9 badań klinicznych III fazy wykazał, że czynniki takie, jak: stan sprawności i płeć pacjenta, typ histologiczny i IV stopień zaawansowania klinicznego nowotworu oraz brak obiektywnej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie wpływają na wyniki leczenia chemicznego II linii [57]. Obecnie docetaksel i pemetreksed mają rejestrację w chemioterapii II linii niedrobnokomórkowego raka płuca. W „Journal of Clinical Oncology” zostały opublikowane wyniki retrospektywnej analizy oceniającej skuteczność i toksyczność pemetreksedu w porównaniu do docetakselu w II linii leczenia. Porównano skuteczność i profil toksyczności chorych powyżej 70. roku życia z wynikami leczenia młodszych chorych. Nie stwierdzono różnic pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, czasu wolnego od progresji i mediany czasu całkowitego i powikłań z wyjątkiem neutropenii i gorączki neutropenicznej. Nie obserwowano różnic w rocznych przeżyciach w grupie 70-letnich i starszych pacjentów leczonych docetaksem w porównaniu do leczonych pemetreksedem w tej samej grupie wiekowej. Mediana przeżyć korelowała ze stanem sprawności. Mediana czasu przeżycia dla pacjentów z dobrym stanem sprawności (PS = 0) wynosiła 11 miesięcy, dla stanu sprawności PS = 1 i PS = 2 wynosiła odpowiednio: 9 miesięcy i 4 miesiące [58].

### Chemioterapia u 80-letnich chorych

Informacje na temat stosowania chemioterapii u chorych 80-letnich i starszych są skąpe. Według danych literaturowych jedynie około 40% spośród 80-letnich chorych z rozpoznaniem niedrobnokomórkowym rakiem płuca otrzymuje chemioterapię dwuskładnikową na bazie pochodnych platyny [59]. W tej grupie chorych odsetek odpowiedzi wynosi 41%, a mediana

czasu wolnego od progresji i całkowitego przeżycia wynoszą odpowiednio: 5,5 miesiąca i 10,7 miesiąca [59]. Do dwóch badań klinicznych SWOG 0027 i LUN 6 włączono 80-letnich i starszych chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca w IIIB lub IV stadium zaawansowania klinicznego [60]. W pierwszym badaniu podawano 3 cykle vinorelbiny, następnie 3 cykle docetakselu, w drugim — pacjenci otrzymywali docetaksel. Wyniki obu badań przedstawiono zbiorczo dla dwóch grup wiekowych: powyżej i poniżej 80 roku życia [60]. U 80-letnich chorych z dobrym stanem sprawności (PS = 0–1) mediana przeżyć wynosiła 7 miesięcy, a u chorych z gorszym stanem sprawności (PS = 2) — 4 miesiące. Śmiertelność związana z leczeniem wynosiła 3,4% u chorych w wieku powyżej 80 lat [60]. Stan sprawności (a nie wiek) jest czynnikiem warunkującym wyniki leczenia w tej grupie chorych.

### Terapie celowane

Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii celowanych stanowi najbardziej obiecujące osiągnięcie poprawiające kontrolę choroby i wyniki leczenia wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [61]. Poza tym terapie celowane są istotną alternatywą dla chemioterapii z powodu lepiej tolerowanego profilu toksyczności [50]. Stosunkowo niewielka toksyczność i postać tabletki są cechami charakterystycznymi dla niektórych leków z tej grupy, co pozwala na szersze stosowanie u osób starszych [51]. Próby leczenia w ramach terapii celowanych starszych pacjentów i/lub w gorszym stanie sprawności (PS = 2) podejmowane są już od kilku lat. Pacjenci w podeszłym wieku powinni być starannie dobrani do leczenia terapiami celowanymi. Wprawdzie stwierdza się u nich zwiększony odsetek toksyczności w porównaniu z młodszymi pacjentami, niemniej jednak są w stanie tolerować to leczenie [61]. Konieczne są dalsze badania kliniczne III fazy z doborem losowym w celu optymalizacji leczenia w starszych grupach wiekowych [50].

### Erlotynib

Erlotynib jest doustnym, wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) wykazującym aktywność w monoterapii u przeleczonych chorych [2, 6]. Jest lekiem zarejestrowanym jako II lub kolejna linia leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [2, 6]. Badanie rejestracyjne BR.21 zostało przeanalizowane pod względem wyników leczenia w grupie chorych powyżej 70. roku życia, którzy stanowili 22% pacjentów włączonych do badania [62]. Wykazano, że wiek nie wpływa na odsetek obiektyw-

nych odpowiedzi na leczenie, czas wolny od progresji, czas całkowitego przeżycia i jakość życia. U starszych chorych obserwowano bardziej nasilone powikłania leczenia skłaniające badaczy częściej do przerwania leczenia w porównaniu do młodszych pacjentów (12% v. 5%) lub zredukowania dawki do 80% zaplanowanej dawki (30% v. 14%) [62]. W badaniu włoskim, do którego zostali włączeni chorzy w wieku między 65. a 85. rokiem życia wykazano, iż kliniczne korzyści odniosły: kobiety, chorzy z rakiem gruczołowym i u których, wystąpiła wysypka skórna, co pozostaje w zgodzie z wcześniejszymi danymi opublikowanymi na ten temat. Mediana przeżyć wynosiła 9 miesięcy [63]. Na podstawie badania II fazy wykazano, że erlotynib jest również skuteczny i dobrze tolerowany w I linii leczenia wśród 70-letnich i starszych chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w III lub IV stadium zaawansowania klinicznego. Częściową remisję uzyskano w 10% przypadków, a stabilizację (trwającą 2 miesiące lub dłużej) — u 41%. Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 10,9 miesiąca. U wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie występowała wysypka [64].

### Gefitynib

Gefitynib — podobnie jak erlotynib — jest doustnym selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR [2, 6]. Lek jest zarejestrowany w leczeniu I linii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. Skojarzenie gefitynibu z vinorelbina lub gemcytabiną u nieleczonych w wieku 70 lat i powyżej chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca wykazało niewielką skuteczność, ale dobrą tolerancję w ramieniu z gemcytabiną [65]. W ramieniu z vinorelbina u 72% pacjentów obserwowano nasiloną toksyczność w stopniu G3/G4. Nie było obiektywnych odpowiedzi na leczenie [85]. W dużym badaniu klinicznym II fazy z doborem losowym INVITE (*Iressa in NSCLC versus Vinorelbine Investigation in The Elderly*) porównywano gefitynib z vinorelbina jako I linię leczenia u starszych pacjentów [66]. Obydwa leki wykazały podobną skuteczność z mniejszą toksycznością i poprawą jakości życia w grupie leczonej gefitynibem [66]. W kolejnym badaniu klinicznym gefitynib był podawany chorym 70–80-letnim leczonym wcześniej jedną lub więcej linią chemioterapii. Mediana czasu do progresji wynosiła 7,2 tygodnia, a mediana całkowitych przeżyć — 8,8 tygodnia. Leczenie było dobrze tolerowane [1].

### Cetuksymab

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim skierowanym przeciwko

receptorowi naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) wykazującym aktywność w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca [5]. W ubiegłym roku w „Lung Cancer” ukazały się wyniki badania klinicznego II fazy z doborem losowym (CALC1-E), którego celem był dobór optymalnego dawkowania gemcytabiny z cetuksymabem u 70-letnich i starszych pacjentów [67]. Gemcytabiną podawano do 6 cykli, a cetuksymab do progresji. Oba leki były stosowane jednocześnie lub naprzemiennie. W ramieniu, w którym oba leki podawano jednocześnie, odsetek rocznych przeżyć wynosił 41,4%, a dłuższe przeżycie odnosiło się do pacjentów z toksycznością skórną występującą w trakcie dwóch pierwszych cykli leczenia. Wśród pacjentów, którym podawano leki sekwencyjnie, odsetek rocznych przeżyć wynosił 31% [67].

### Bewacyzumab

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF) podawanym dożylnie i wykazującym skuteczność w skojarzeniu z chemioterapią u chorych w stadium zaawansowania klinicznego IIIB i IV [5]. Na podstawie retrospektywnej analizy badania klinicznego ECOG 4599 porównującej skojarzenie bewacyzumabu z karboplatyną i paklitaksem z samodzielną chemioterapią oceniono wyniki leczenia wśród chorych w podeszłym wieku. W przypadku dodania bewacyzumabu do chemioterapii nie obserwowano wydłużenia przeżycia wśród osób starszych [68]. Co można częściowo wytłumaczyć faktem, że aż u 87% starszych chorych stwierdzono toksyczność w stopniu G3 i G4 w porównaniu do 61% odsetka w grupie leczonej samodzielną chemioterapią [68]. Z kolei w badaniu ARIES wykazano, że mediana czasu do progresji i roczne całkowite przeżycia są porównywalne, zarówno wśród 70-letnich i starszych, jak młodszych pacjentów leczonych chemioterapią w skojarzeniu z bewacyzumabem [69]. W 2009 roku za prezentowano wyniki badania ARIES dotyczące bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu u pacjentów 75-letnich i starszych. Poważne epizody zakrzepowo-zatorowe stwierdzono u jedynie 2,7%, a nadciśnienie wymagające interwencji medycznej tylko u 3% leczonych bewacyzumabem [70]. Jednak ze względu na profil toksyczności bewacyzumabu, należałoby szczególnie ostrożnie kwalifikować do tego leczenia starszych pacjentów, u których większy jest odsetek schorzeń sercowo-naczyniowych [6, 50]. W odniesieniu do bewacyzumabu postać doustna i możliwość podawania w monoterapii (tj. bez konieczności skojarzenia

z chemioterapią) niektórych leków z grupy terapii celowanych są czynnikami zachęcającymi do ich użycia przez starszych chorych [50].

### Leczenie systemowe drobnokomórkowego raka płuca

W postaci ograniczonej (LD) drobnokomórkowego raka płuca mediana przeżyć waha się od 12 do 16 miesięcy, z 4–5-procentowym odsetkiem długoletnich przeżyć [4]. W postaci rozległej (ED) mediana przeżyć wynosi 7–11 miesięcy [4]. Podstawowym leczeniem zarówno w postaci ograniczonej, jak i rozległej jest chemioterapia ze względu na chemiowrażliwość nowotworu [4]. Odsetek odpowiedzi na chemioterapię wynosi 70–80% w postaci ograniczonej i 60–70% w postaci rozległej, co niestety nie przekłada się na wydłużenie przeżyć [4]. Wiek pacjenta jest niepewnym czynnikiem prognostycznym i dlatego nie powinien stanowić ograniczenia kwalifikacji do chemioterapii [4,71]. Ważniejszym czynnikiem warunkującym rokowanie jest wszechstronna ocena geriatryczna indywidualnego pacjenta. Wykazano, że wśród pacjentów w podeszłym wieku leczonych chemicznie (wg schematu cisplatyna i etopozyd-EP lub winkrystyna, doksorubicyna i cyclofosfamid — VAC) uzyskano dłuższe przeżycia całkowite w porównaniu do grupy nielezionej [42]. Zarówno w przypadku postaci ograniczonej, jak i rozległej postaci całkowite przeżycie korelowało silnie z podaną chemioterapią [71]. Mediana przeżyć wynosiła 10,7 miesiąca (w postaci ograniczonej — 15 miesięcy i w postaci rozległej — 8,6 miesiąca) w grupie, która otrzymała od 4 do 6 cykli chemoterapii [71]. Wykazano wprost proporcjonalną zależność między przeżyciem a stopniem zaawansowania klinicznego i leczeniem chemicznym, a tylko marginalny związek ze stanem sprawności [71]. Jednak pacjenci powyżej 75. roku życia z postacią ograniczoną raka drobnokomórkowego płuca są na ogół rzadziej leczeni chemicznie i napromienianiem śródpiersia skojarzonym z chemioterapią i znacznie rzadziej mają przeprowadzane elektryczne napromienianie mózgowia [9]. Schematy chemioterapii stosowane dla ogólnej populacji są adekwatne dla starszych chorych z dobrym stanem sprawności (PS = 0–1), z prawidłową wydolnością narządową i bez schorzeń współistniejących [72]. Karboplatyna z etopozydem wydaje się najbardziej skutecznym schematem u starszych chorych. Schemat ten wydaje się mniej toksyczny od pozostałych. Podanie pierwszych 3–4 cykli chemioterapii w dawkach należnych i bez odraczania leczenia jest podstawą skuteczności wdrożonego leczenia. Na podstawie

wieloczynnikowej analizy wiek i obecność schorzeń współistniejących nie mają istotnego wpływu na odpowiedź na leczenie i całkowite przeżycie [9]. Dobry stan sprawności, prawidłowy poziom dehydrogenazy mleczanowej, brak wysięku opłucnowego i podanie 4 lub więcej cykli chemioterapii były niezależnymi czynnikami prognostycznymi [9].

### Chemioterapia u 80-letnich chorych

W piśmiennictwie medycznym jest bardzo mało doniesień na temat podawania chemioterapii u 80-letnich i starszych chorych na drobnokomórkowego raka płuca. W 2010 roku ukazała się publikacja w „Journal of Thoracic Oncology” dotycząca skuteczności i toksyczności chemioterapii wśród chorych w wieku: 70–79 lat i w grupie 80-letnich i starszych [73]. Mediana przeżyć i odsetek rocznych przeżyć wynosiły odpowiednio 13 miesięcy i 57% w postaci ograniczonej oraz 10,3 miesięcy oraz 40% w postaci rozległej. Pomimo podawania zredukowanych dawek u 80-letnich chorych przeżycia w tej grupie były podobne do uzyskanych w młodszej grupie wiekowej. Również odsetek toksyczności hematologicznej w stopniu G3/G4 był porównywalny dla obu grup. Standardowa chemioterapia z lub bez radioterapii śródpiersia jest dobrze tolerowana przez pacjentów 80-letnich i starszych będących nawet w gorszym stanie sprawności (PS = 2) i ze współistniejącymi schorzeniami [73].

### Leczenie napromienianiem drobnokomórkowego raka płuca

Skojarzenie chemioterapii według schematu cisplatyna z etopozydem z radioterapią śródpiersia i następowym elektrycznym napromienianiem mózgowia jest obecnie uważane za standardowe leczenie postaci ograniczonej drobnokomórkowego raka płuca. Retrospektywna analiza przeprowadzona na ponad 1200 chorych, u których przeprowadzono radykalne napromienianie śródpiersia, wykazała, że podeszły wiek (tj. powyżej 70 lat) nie ma wpływu na ostrą i późną toksyczność [74]. Skuteczność napromieniania śródpiersia jest porównywalna u starszych, jak i młodszych chorych [75]. U starszych pacjentów występuje zwiększona, ale akceptowalna toksyczność [75]. Na podstawie metaanalizy odnoszącej się do skuteczności elektrycznego napromieniania mózgu stwierdzono, że napromienianie mózgu przyczynia się do nieznacznej poprawy przeżyć (5,4% w ciągu 3 lat) bez względu na wiek pacjenta [76]. Z uwagi jednak na opisywane w piśmiennictwie zaburzenia neuropsychologiczne po przebytej radioterapii, konieczne jest przeprowadzenie

badania neurologicznego i oceny stanu psychicznego starszego wiekiem pacjenta przed zakwalifikowaniem go do elektrycznego napromieniania mózgu [4]. Metaanaliza przeprowadzona przez Pignon'a nie wykazała poprawy przeżyć całkowitych po chemioradioterapii w porównaniu z samodzielną chemioterapią u 70-letnich i starszych chorych na drobnokomórkowego raka płuca z postacią ograniczoną [77]. Jednakże prowadzone w ostatnich latach badania kliniczne udowadniają większą skuteczność leczenia skojarzonego w porównaniu z samodzielną chemioterapią w grupie starszych chorych z dobrym stanem sprawności [47, 78]. Ważną kwestią pozostaje prospektywne zdefiniowanie „sprawnych” starszych pacjentów, którzy są kandydatami do chemioradioterapii [79]. W dwóch badaniach klinicznych III fazy pacjenci, którym podawano chemioterapię z jednoczesnym napromienianiem śródpiersia mieli podobne przeżycia bez względu na wiek [74, 79]. Bardziej nasilona toksyczność w stopniu G3/G4, głównie hematologiczna występowała u pacjentów w starszej grupie wiekowej (tzn. powyżej 70. roku życia) [79]. W badaniu przeprowadzonym przez *North Central Cancer Treatment* analizowano wpływ wieku na przeżycia chorych leczonych chemioradioterapią. Odsetki 2-letnich i 5-letnich przeżyć dla młodszych chorych wynosiły odpowiednio: 48% i 22%, a w grupie

powyżej 70. roku życia: 33% i 17% [78]. Obserwowano zwiększoną toksyczność płucną i większy odsetek zgonów związanych z leczeniem u starszych chorych [78]. Dane z retrospektywnych badań i ograniczona liczba badań prospektywnych wskazują, że obecnie przyjęte standardy postępowania terapeutycznego dla drobnokomórkowego raka płuca dotyczą również pacjentów w podeszłym wieku, którzy, ostrożnie kwalifikowani do leczenia, mogą odnieść korzyść z leczenia.

### Podsumowanie

Mimo dużej zachorowalności na raka płuca w starszych grupach wiekowych nadal nie ma wypracowanego standardu postępowania. Zaistniała sytuacja może częściowo wynikać ze słabego rekrutowania do badań klinicznych pacjentów w starszym wieku. Sam wiek nie powinien być czynnikiem dyskwalifikującym pacjenta w podeszłym wieku od leczenia zarówno niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca. Jednak z uwagi na dysfunkcję narządową postępującą z wiekiem i obecność schorzeń internistycznych, co wpływa na skuteczność i tolerancję wdrożonego leczenia onkologicznego, należy każdego starszego chorego na raka płuca ostrożnie i indywidualnie kwalifikować do leczenia. W tej kwalifikacji pomocna jest całościowa ocena geriatryczna jest pomocna.

### Streszczenie

*Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie i w Polsce. Ponad połowa przypadków zarówno niedrobnokomórkowego, jak drobnokomórkowego raka płuca jest rozpoznawana u pacjentów powyżej 65. roku życia. Mimo dużej liczby zachorowań w populacji ludzi starszych wciąż nie ma wypracowanych standardów leczenia w tej grupie wiekowej. W pracy omówiono leczenie lokoregionalne (chirurgia, radioterapia) i leczenie systemowe (chemioterapia, terapie celowane) u osób starszych chorych na niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca.*

*Gerontol. Pol. 2012; 20, 3: 81–90*

**Słowa kluczowe:** rak płuca, starość, chirurgia, radioterapia, leczenie systemowe

### PIŚMIENNICTWO

1. Gridelli C., Maione P., Castaldo V., Rossi A. Gefinitib in elderly and unfit patients affected by advanced non-small-cell lung cancer. *B. J. Cancer.* 2003; 89: 1827–1829.
2. Rossi A., Gridelli C. Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann. Oncol.* 2006;17: ii58–ii60.
3. Owonikoko T.K., Ramalingam S. Small cell lung cancer in elderly patients: a review. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008; 6: 333–344.
4. Rossi A., Maione P., Colantuoni G. i wsp. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *Oncologist.* 2005; 10: 399–411.
5. Gridelli C., Massarelli E., Maione P. i wsp. Potential role of molecularly targeted therapy in the management of advanced non-small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer.* 2004; 101: 1733–1744.
6. Gridelli C., Rossi A., Maione P. Challenges treating older non-small cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2008; 19: vii109–vii 113.
7. Clement D., Miron L., Marınca M. Age-related prognostic factors and treatment results for advanced non-small cell lung cancer. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi.* 2007; 111: 856–863.
8. Lilebaum R.: Management of advanced non-small-cell lung cancer in elderly populations. *Clinical. Lung. Cancer.* 2003; 5: 169–173.
9. Ludbrook J.J., Troung P.T., MacNeil M.V. i wsp. Do age and comorbidity impact treatment allocation and outcomes in limited stage small-cell lung cancer? a community-based population analysis. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 2003; 1:1321–1330.
10. Pentheroudakis G., Fountzilas G., Kalofonos H.P. i wsp. (Hellenic Cooperative Oncology Group): Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic malignancies: A Hellenic Cooperative Oncology Group registry analysis of



- management, outcome and clinical benefit predictors. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2008; 66: 237–247.
11. Rossi A., Maione P., Gridelli C. Safety profile of platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Expert. Opin. Drug. Saf.* 2005; 4: 1051–1067.
  12. Higton A.M., Monach J., Congleton J. Investigation and management of lung cancer in older adults. *Lung. Cancer.* 2010; 69: 209–212.
  13. de Perrot M., Licker M., Reymond M.A., Robert J., Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J* 1999, 14: 419–422.
  14. Yamamoto K., Padilla Alarcón J., Calvo Medina V. i wsp. Surgical results of stage I non-small cell lung cancer: comparison between elderly and younger patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23: 21–25.
  15. Dexter E.U., Jahangir N., Kohman L.J. Resection for lung cancer in the elderly patient. *Thorac. Surg. Clin.* 2004; 14: 163–171.
  16. Dillman R.O., Zusman D.R., McClure S.E. Surgical resection and long-term survival for octogenarians who undergo surgery for non-small-cell lung cancer. *Clinical. Lung. Cancer.* 2009; 10: 130–134.
  17. Gonzalez-Aragoneses F., Moreno-Mata N., Simon-Adiego C., Penálver-Pascual R., Gonzalez-Casaurran G., Perea L.A. Lung cancer surgery in the elderly. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009; 71: 266–271.
  18. Iyoda A., Hiroshima K., Moriya Y. i wsp. Predictors of postoperative survival in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Surg. Today.* 2010; 40: 725–728.
  19. Mery C.M., Pappas A.N., Bueno R. i wsp.: 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.
  20. Palma D.A., Tyldesley S., Sheehan F. i wsp. Stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) in patients aged 75 years and older: does age determine survival after radical treatment? *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 818–824.
  21. Spaggiari L., Scanagatta P. Surgery of non-small cell lung cancer in the elderly. *Curr. Opin. Oncol.* 2007; 19: 84–91.
  22. Rostad H., Naalsund A., Strand T.E., Jacobsen R., Talleraas O., Norstein J. Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. *Eur J Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 325–328.
  23. Bernet F., Brodbeck R., Guenin M.O. i wsp. Age does not influence early and late tumor-related outcome for bronchogenic carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 913–918.
  24. Stamatielopoulou A., Kadjianis F., Zoganas L. Non small cell lung cancer: surgical treatment in the elderly. *J. BOUN.* 2009; 14: 381–389.
  25. Yazgan S., Gursoy S., Yaldiz S., Basok O. Outcome of surgery for lung cancer in young and elderly patients. *Surg. Today.* 2005; 35: 823–827.
  26. Janssen-Heijnen M.L., Maas H.A., Houterman S., Lemmens V.E., Rutten H.J., Coebergh J.W. Comorbidity in older surgical cancer patients: influence on patient care and outcome. *Eur. J. Cancer.* 2007; 43: 2179–2193.
  27. Gridelli C., Langer C., Maione P., Rossi A., Schild S.E. Lung cancer in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2007; 10: 1898–1907.
  28. Sigel K., Bonomi M., Paker S., Wisnivesky J. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 1912–1917.
  29. Goodgame B., Viswanathan A., Zoole J. i wsp. Risk of recurrence of resected stage I non-small cell lung cancer in elderly patients as compared with younger patients. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 1370–1374.
  30. Blanchard E.M., Arnaoutakis K., Hesketh P.J. Lung cancer in octogenarians. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 909–916.
  31. Dominguez-Ventura A., Cassivi S.D., Allen M.S. i wsp. Lung cancer in octogenarians: factors affecting long-term survival following resection. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32: 370–374.
  32. Okami J., Higashiyama M., Asamura H. i wsp. Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 1247–1253.
  33. Thomas P., Piroux M., Jacques L.F. i wsp. Clinical patterns and trends of outcome of elderly patients with bronchogenic carcinoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 13: 266–274.
  34. Bayman N., Alam N., Fèvre-Finn C. Radiotherapy for lung cancer in the elderly. *Lung. Cancer.* 2010; 68: 129–136.
  35. Casas F., Kępka L., Agarwal J.P. i wsp. Radiochemotherapy in the elderly with lung cancer. *Expert. Rev. Anticancer. Ther.* 2009; 9: 1405–1411.
  36. Weinmann M., Jeremic B., Toomes H., Friedel G., Bamberg M. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung. Cancer.* 2003; 39: 233–253.
  37. Wisnivesky J.P., Halm E., Bonomi M., Powell C., Bagiella E. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2010; 181:264–269.
  38. Fiorica F., Cartei F., Ursino S. i wsp. Safety and feasibility of radiotherapy treatment in elderly non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2010; 50: 185–191.
  39. Jiwani S., Karimundackal G., Pramesh C.S. Stereotactic radiotherapy versus sublobar lung resection in medically unfit patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: e569–570.
  40. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Antonisse M.E., Slotman B.J., Senan S.: Stage I non-small-cell lung cancer in patients aged > or = 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer.* 2010; 116: 406–416.
  41. Ahmad E., Sandhu A.P., Fuster M.M. i wsp. Hypofractionated Radiotherapy as Definitive Treatment of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in Older Patients. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011; 34: 254–258.
  42. Turner N.J., Muers M.F., Haward R.A., Mulley G.P. Do elderly people with lung cancer benefit from palliative radiotherapy? *Lung. Cancer.* 2005; 49: 193–202.
  43. Pignon J.P., Tribodet H., Scagliotti G.V. i wsp.: Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3552–3559.
  44. Fruh M., Rolland E., Pignon J.P. i wsp. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3573–3581.
  45. Pepe C., Hasan B., Winton T.L. i wsp. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1556–1561.
  46. Honecker F., Wedding U., Bokemeyer C. Chemotherapy in elderly patients with advanced lung cancer. Part II: Treatment of non-small cell lung cancer. *Onkologie.* 2004; 27: 583–588.
  47. Langer C.J.: Elderly patients with lung cancer: biases and evidence. *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2002; 3: 85–102.
  48. Costa G.J., Fernandes A.L., Pereira J.R., Curtis J.R., Santoro I.L. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lung. Cancer.* 2006; 53:171–176.
  49. Kępka L. Dylematy radykalnego leczenia onkologicznego chorych na raka płuca w okresie starości. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 166–172.
  50. Gridelli C., Maione P., Rossi A. i wsp. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Lung. Cancer.* 2009; 66: 282–286.
  51. 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: 4–7.
  52. Gridelli C., Perrone F., Gallo C. i wsp. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multi-center Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES). Phase III randomized trial. *J.N.C.I.* 2003; 95: 362–372.
  53. Gridelli C., De Maio E., Barbera S. i wsp. The MILES-2G phase 2 study of single-agent gemcitabine with prolonged constant infusion in advanced non-small cell lung cancer elderly patients. *Lung. Cancer.* 2008; 61: 67–72.
  54. Rossi D., Denzetta D., Ugolini M. i wsp. Weekly paclitaxel in elderly patients (aged > 70 years) with advanced non-small-cell lung cancer: an alternative choice? Results of a phase II study. *Clinical. Lung. Cancer.* 2008; 9: 280–284.

55. Yoshimura N., Kudoh S., Kimura T. i wsp. Phase II study of docetaxel and carboplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 371–375.
56. Knetki-Wróblewska M., Płuzański A., Krzakowski M. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowania u osób starszych. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7: 1–8.
57. Di Maio M., Lama N., Morabito A. i wsp. Clinical assessment of patients with advanced non-small cell lung cancer eligible for second-line therapy: a prognostic score from individual data of nine randomised trials. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46: 735–734.
58. Weiss G., Langer C., Rossel R. i wsp. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4405–4411.
59. Altundag O., Stewart D.J., Fossella F.V. i wsp. Many patients 80 years and older with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) can tolerate chemotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 141–146.
60. Hesketh P.J., Lilenbaum R.C., Chansky K. i wsp.: Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 494 - 498.
61. Owonikoko T.K., Ramalingam S. The role of targeted agents in the treatment of elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Curr. Treat. Options. Oncol.* 2008; 9: 313–325.
62. Wheatley-Price P., Ding K., Seymour L. i wsp. Erlotinib for advanced non-small cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study Br.21. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2350–2357.
63. Rossi D., Denzetta D., Ugolini M. i wsp.: Activity and safety of erlotinib as second and third-line treatment in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *Target. Oncol.* 2010; 5: 231–235.
64. Jackman D, Yeap YB, Lindeman IN i wsp. Phase II clinical trial of chemotherapy naive patients >\_ 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25: 760–766.
65. Scagliotti G., Rossi A., Novello S. i wsp. Gefitinib (ZD1839) combined with gemcitabine or vinorelbine as single-agent in elderly with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). (abstract 7081). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 636s.
66. Crino L., Zatloukal P., Reck M. i wsp. Gefitinib (IRESSA) versus vinorelbine in chemo-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized phase II study. (abstract B3-04). *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: S341.
67. Gridelli C., Morabito A., Gebbia V. i wsp. Cetuximab and gemcitabine in elderly or adult PS2 patients with advanced non-small-cell lung cancer: The cetuximab in advanced lung cancer (CALC1-E and CALC1-PS2) randomized phase II trials. *Lung. Cancer.* 2010; 67: 86–92.
68. Ramalingam S.S., Dahlberg S.E., Langer C.J. i wsp. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 60–65.
69. Wozniak A.J., Garst J.L., Jahanzeb M. i wsp. Clinical outcomes for special populations of patients with advanced non-small cell lung cancer: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study.(abstract) *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: S100.
70. Fischbach N.A., Spigel D., Brahmer J. i wsp. Preliminary safety and effectiveness of bevacizumab based treatment in subpopulations of patients with non-small-cell lung cancer from the ARIES study: A bevacizumab treatment observational cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 416 s (abstract).
71. Shepherd F.A., Amdemichael E., Evans W.K. i wsp. Treatment of small cell lung cancer in the elderly. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42: 64-70.
72. Sekine I., Yamamoto N., Kunitoh H. i wsp. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer. Treat. Rev.* 2004; 30: 359–368.
73. Noguchi T., Mochizuki H., Yamazaki M. i wsp.: A retrospective analysis of clinical outcomes of patients older than or equal to 80 years with small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1081–1087.
74. Takada M., Fukuoka M., Kawahara M. i wsp. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3054–3060.
75. Li J., Chen P., Dai C.H., Li X.Q., Bao Q.L. Outcome and treatment in elderly patients with small lung cancer: a retrospective study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2009; 9: 172–182.
76. Redmond K.J., Song D.Y.: Thoracic irradiation in the elderly. *Thorac. Surg. Clin.* 2009; 19: 391–400.
77. Auperin A., Arriagada R., Pignon J.P. i wsp. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 476–484.
78. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. i wsp.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1618–1624.
79. Schild S.E., Stella P.J., Brooks B.J. i wsp. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer.* 2005; 103: 2349–2354.