

Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium zaawansowanym u osób starszych

Magdalena Knetki-Wróblewska, Adam Płużański, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom 7, nr 1, 1–8

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) stanowi 80% pierwotnych nowotworów płuca. Obecnie szacuje się, że około 50% chorych z tym rozpoznaniem stanowią osoby powyżej 65. roku życia. Wiek nie stanowi kryterium dyskwalifikującego od leczenia systemowego, ale uzasadnia staranną ocenę stanu chorych. Skrócona ocena stopnia sprawności i Całościowa Ocena Geriatryczna u wybranych chorych umożliwiają wstępne wyodrębnienie grupy, którą można zakwalifikować do leczenia systemowego. Wyniki randomizowanych badań klinicznych uzasadniają stosowanie chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny w pierwszej linii leczenia u chorych z dobrym stopniem sprawności. Opcją pozostaje monoterapia lekami nowej generacji, a u wybranych chorych — leczenie gefitynibem. U pacjentów w podeszłym wieku wykazano również skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii drugiej linii. Większość doniesień dotyczących leczenia systemowego zaawansowanego NDRP ma charakter retrospektywny. W celu jednoznacznego określenia skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii oraz praktycznej wartości testów oceny geriatrycznej konieczne jest przeprowadzenie większej liczby prospektywnych badań z losowym doбором chorych w podeszłym wieku.

Medycyna Wieku Podeszłego 2012, 2 (1), 12–20

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca, chemioterapia, podeszły wiek, onkologia geriatryczna

Adres do korespondencji:

lek. Magdalena Knetki-Wróblewska
Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: +48 (22) 546 27 39
Faks: +48 (22) 546 23 36
e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

WSTĘP

Każdego roku w Polsce notuje się około 21 tysięcy nowych zachorowań na pierwotne nowotwory płuca, z czego ponad 80% stanowi niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) [1].

Wraz z wydłużeniem średniego czasu życia społeczeństwa rośnie liczba osób starszych z rozpoznaniem NDRP. Obecnie szacuje się, że około 50% chorych na NDRP stanowią osoby powyżej 65. roku życia [2], a mediana wieku w momencie ustalenia rozpoznania — według informacji pochodzących z analizy bazy *Surveillance, Epidemiology and End Result* (SEER) — wynosi 69 lat [3].

Z prognozy demograficznej dla Polski wynika, że w 2030 roku co czwarta kobieta i co piąty mężczyzna będą w wieku przynajmniej 65 lat, a liczba osób 65-letnich lub starszych zwiększy się z około 5 do około 8,2 mln [4]. Należy więc przypuszczać, że w najbliższych latach liczba chorych powyżej 65. roku życia będzie wzrastać.

Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia systemowego (chemioterapia i leki ukierunkowane molekularnie) u osób w wieku starszym z rozpoznaniem NDRP.

KWALIFIKACJA DO LECZENIA

Umowną granicą starszego wieku jest 65. rok życia, jednak w piśmiennictwie coraz częściej stanowi ją 70. rok życia. Wiek nie powinien być kryterium dyskwalifikującym chorych od leczenia przyczynowego, ale uzasadnia staranną ocenę ich stanu. Podstawowymi kwestiami, które należy wyjaśnić, rozważając leczenie systemowe w grupie chorych powyżej 65.–70. roku życia, są najistotniejsze różnice w odniesieniu do populacji młodszej oraz metody wiarygodnej oceny aktualnego stanu zdrowia.

Stosowane w praktyce klinicznej skale oceny sprawności — system Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) lub skala według Karno-

fsky'ego — u chorych w podeszłym wieku nie są wystarczające. W tej grupie pacjentów objawy związane z chorobą nowotworową nakładają się na te wynikające z postępującego starzenia organizmu. Szacuje się, że stan sprawności 20% chorych w podeszłym wieku jest średni lub zły (stopień ≥ 2), 20–30% wymaga pomocy innych osób w wykonywaniu codziennych czynności, a współistniejące choroby występują aż u 90% chorych (w tym poważne u 30–40%). Dodatkowo, u 20–40% chorych rozpoznaje się zaburzenia depresyjne lub poznawcze, a niemal u połowy stwierdza się zaburzenia stopnia odżywienia [5]. Wraz ze starzeniem się organizmu dochodzi do upośledzenia istotnych funkcji — tzn. obniżenia rezerw szpikowych lub pogorszenia wydolności nerek, co może zwiększyć toksyczność stosowanej chemioterapii. Populacja chorych w podeszłym wieku stanowi grupę heterogenną — zarówno pod względem stanu biologicznego, jak i dodatkowych obciążeń — istotna jest więc wiarygodna analiza stanu każdego chorego i indywidualizacja postępowania.

Najszerzej omawianą w piśmiennictwie metodą oceny chorych w podeszłym wieku jest obecnie Całościowa Ocena Geriatryczna [6]. Na podstawie kilka testów analizuje ona wybrane parametry — sprawność fizyczną, choroby współwystępujące, stan odżywienia, zaburzenia poznawcze i zaburzenia nastroju. Podstawowymi narzędziami oceny stopnia sprawności są skala ADL (*activities of daily living*) badająca podstawowe czynności życia codziennego — samodzielne odżywianie, poruszanie, zabiegi pielęgnacyjne — oraz skala IADL (*instrumental activities of daily living*) oceniająca złożone czynności życia codziennego — samodzielne dokonywanie zakupów, pranie, zarządzanie finansami, przyjmowanie leków. Wykazano korelację pomiędzy niskim stopniem samodzielności ocenianym według skali IADL i czasem przeżycia całkowitego chorych leczonych systemowo z powodu zaawansowanego NDRP [7]. Istotną rolę odgrywa też ocena współistniejących obciążeń internistycznych, której można dokonać na podstawie indeksu chorób towarzyszących Charlsona. Punkty w tej skali przyspinają się za współistnienie — między innymi — nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, cukrzycy, chorób układułowych tkanki łącznej lub otępienia.

Wpływ współwystępujących chorób na wyniki leczenia systemowego oceniano w przypadku wielu nowotworów. Wykazano między innymi, że mniejszą korzyść z leczenia uzupełniającego odnoszą chorzy na raka jelita grubego, u których rozpoznano również cukrzycę, a ro-

kowanie chorych na raka jajnika pogarsza otyłość [7]. Na podstawie analizy wyników leczenia 1255 chorych na NDRP (w tym 34% powyżej 65. roku życia) ustalono, że wiek nie jest niezależnym czynnikiem rokowniczym, natomiast istotnie gorsze rokowanie dotyczyło chorych, którzy w skali Charlsona uzyskali 1 lub więcej punktów [8].

Przeprowadzenie Całościowej Oceny Geriatrycznej wymaga wykonania wielu testów i jest czasochłonne. Podejmowano w związku z tym próby wypracowania algorytmu, który ułatwiłby ocenę chorych w podeszłym wieku w codziennej praktyce klinicznej. Stosowano między innymi skrócone skale ADL i IADL lub zestaw wybranych pytań analizujących wszystkie wymieniane wcześniej parametry [7]. W pierwszym etapie można oprzeć się na wynikach prostego testu VES-13 (*vulnerable elders survey 13*), a do Całościowej Oceny Geriatrycznej kwalifikować jedynie chorych, którzy w teście uzyskali 3 lub więcej punktów [6]. W teście VES-13 chory ocenia stopień swojej sprawności w odniesieniu do codziennych czynności (np. zakupy lub prace domowe) [9].

W piśmiennictwie dogłębnie omówiono również zagadnienie zespołu wyczerpania rezerw — zespołu kruchości (*frailty syndrome*), czyli objawów związanych ze zmniejszeniem rezerw narządowych i osłabieniem układów zjologicznych, które występują niezależnie od objawów wynikających ze współwystępujących chorób. Zespół wyczerpania rezerw sprawia, że chory jest nadmiernie wrażliwy na czynniki stresogenne, a choroba nowotworowa lub ewentualne leczenie mogą doprowadzić do gwałtownej dekompensacji stanu chorego. U chorych z zespołem kruchości obserwuje się zwiększone stężenie niektórych cytokin o działaniu katabolicznym, np. interleukiny 6 (*IL-6, interleukin 6*) lub czynnika martwicy guza typu alfa (*TNF α , tumor necrosis factor alpha*), oraz obniżenie stężenia hormonów anabolicznych, a także liczne zaburzenia w układzie immunologicznym i neuroendokrynnym [10]. Prowadzi to do rozwoju osteopenii, sarkopenii, zaburzeń poznawczych i postępującej utraty sprawności chorego. Zespół kruchości rozpoznaje się, dokonując analizy pięciu parametrów — ocenia się stopień obniżenia aktywności fizycznej, spowolnienie chodu, wyczerpanie, osłabienie i utratę masy ciała [10]. Obecność trzech z wyżej wymienionych objawów potwierdza rozpoznanie zespołu kruchości, co kwalifikuje chorego do przeprowadzenia Całościowej Oceny Geriatrycznej. Chorzy, u których potwierdzono zespół kruchości, nie powinni być kandydatami do leczenia przyczynowego, a jedynie do postępowania paliatywnego [6].

LECZENIE PIERWSZEJ LINII

Większość dowodów naukowych dotyczących leczenia pierwszej linii NDRP stanowią wyniki randomizowanych badań klinicznych i ich metaanaliz. Niezależnie od przyjętych kryteriów włączenia zaobserwowano, że chorzy powyżej 65. roku życia stanowią mniej niż 25% populacji osób uczestniczących w badaniach klinicznych [2]. Ponadto szansa na zakwalifikowanie do chemioterapii chorych na zaawansowanego NDRP zmniejsza się wraz z wiekiem [12]. Stwierdzono, że jedynie 42% chorych powyżej 75. roku życia jest kwalifikowanych do chemioterapii, co stanowi istotnie niższy odsetek w porównaniu z chorymi młodszymi (78% poniżej 65. roku życia) [12]. U chorych w starszym wieku rzadziej stosuje się chemioterapię z udziałem pochodnych platyny, która obecnie stanowi standard leczenia osób młodszych. Niewielki udział osób starszych w badaniach powoduje trudności w odnoszeniu standardów postępowania opracowanych na podstawie wyników pochodzących od ogółu chorych do omawianej grupy. Dotychczasowe zalecenia przede wszystkim opierają się na retrospektywnych analizach i badaniach obserwacyjnych.

W ostatnim dziesięcioleciu zmieniło się podejście do leczenia zaawansowanego NDRP. Kilkanaście lat temu do leczenia pierwszej linii kwalifikowano przede wszystkim chorych młodszych i z bardzo dobrym stanem sprawności, a podejmowanie chemioterapii w chwili nawrotu było sporadyczne. Umiarkowany wpływ chemioterapii na wydłużenie czasu przeżycia i obawa przed zwiększoną toksycznością leczenia u osób starszych podawały w wątpliwość zasadność takiego postępowania, co powodowało kwalifikowanie do najlepszego postępowania objawowego.

W celu ustalenia roli chemioterapii u starszych osób w zaawansowanym stadium NDRP przeprowadzono badanie *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study* (ELVIS), w którym uczestniczyło 191 pacjentów w wieku powyżej 70. roku życia. Chorych przydzielano losowo do grupy przyjmującej winorelbinę w dawce 30 mg/m² (dni 1. i 8.) lub grupy objętej najlepszą opieką objawową. Zaobserwowano istotny wzrost odsetka przeżyć jednorocznych w grupie chorych leczonych eksperymentalnie (32%) w porównaniu z uzyskanym u pacjentów leczonych objawowo (14%) [13]. Stwierdzono istotną poprawę jakości życia oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego o około 2 miesiące (5 vs. 7 miesięcy) na korzyść chorych leczonych winorelbiną z względnym obniżeniem ryzyka zgonu o 35%. Pacjenci dobrze tolerowali chemioterapię i nie stwierdzono zgonów związanych z leczeniem.

Kolejnym lekiem o znanym i stosunkowo dobrym profilu bezpieczeństwa u osób starszych — stosowanym w monoterapii — jest gemcytabina. Podanie gemcytabiny w dawce 1000–1200 mg/m² w dniach 1. i 8. co 21 dni umożliwia uzyskanie odpowiedzi u 18–22% chorych i czasu przeżycia 6–9 miesięcy [14–16].

W celu określenia najskuteczniejszej chemioterapii jednolekowej u chorych powyżej 70. roku życia przeprowadzono randomizowane badanie II fazy porównujące docetaksel (60 mg/m² — dzień 1.) z winorelbiną (25 mg/m² — dni 1. i 8.). Czas przeżycia całkowitego nie różnił się w obu grupach, natomiast odnotowano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (5,5 vs. 3 miesiące) oraz zwiększenie odsetka odpowiedzi (23% vs. 10%) na korzyść chorych leczonych docetakselem. Pomimo porównywalnej tolerancji w obu badanych grupach, leczenie taksoidem wiązało się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia neutropenii (83% vs. 69%) [17].

Kwestia wyboru leku trzeciej generacji w monoterapii była przedmiotem analizy w randomizowanym badaniu II fazy porównującym gemcytabinę, winorelbinę i docetaksel u osób powyżej 70. roku życia lub u chorych z gorszym stanem sprawności. Spośród 134 chorych włączonych do badania 88 (66%) stanowiły osoby starsze. Zaobserwowano, że wszystkie trzy leki wykazują porównywalną skuteczność w zakresie częstości odpowiedzi (16–22%), czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (około 3 miesiące) i czasu całkowitego przeżycia (5–7 miesięcy) [18].

Podsumowując, żaden z leków trzeciej generacji nie wykazał istotnej przewagi u zakwalifikowanych do monoterapii chorych w podeszłym wieku. Uwzględniając podobną skuteczność leków, w wyborze terapii należy rozważyć profil toksyczności oraz zmiany farmakokinetyki związane z naturalnym procesem starzenia organizmu, chorobami współistniejącymi i interakcje z przyjmowanymi lekami.

Bezpośrednie porównanie monoterapii z dwulekowym schematem było przedmiotem kilku badań III fazy. Dodanie docetakselu do gemcytabiny wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (5 miesięcy) w porównaniu z samą gemcytabiną (3 miesiące). Nie zanotowano natomiast wpływu na czas przeżycia całkowitego chorych, przy istotnie zwiększonej toksyczności hematologicznej 3. i 4. stopnia w grupie pacjentów przyjmujących wielolekową chemioterapię [19].

Wieloośrodkowe randomizowane badanie III fazy *Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study* (MILES) z udziałem 698 chorych powyżej 70. roku życia dotyczyło porównania monoterapii gemcytabiną (1200 mg/m² — dni 1. i 8.) lub winorelbina (30 mg/m² — dni 1. i 8.) ze schematem dwulekowym (gemcytabina 1000 mg/m² i winorelbina 25 mg/m² — dni 1. i 8.) [20]. Wbrew wcześniejszym doniesieniom nie stwierdzono istotnych różnic między grupami chorych poddanych monoterapii oraz grupą leczoną schematem dwulekowym (czas przeżycia całkowitego wyniósł odpowiednio 36 tygodni dla winorelbiny, 28 tygodni dla gemcytabiny i 30 tygodni dla leczenia winorelbina i gemcytabiną). Czas przeżycia wolnego od progresji choroby i szacowane odsetki przeżyć rocznych nie różniły się istotnie. W grupie pacjentów leczonych chemioterapią wielolekową stwierdzono większą częstość małopłytkowości, neutropenii, hepatotoksyczności i osłabienia w porównaniu z grupami poddanymi monoterapii. Na podstawie wyników badania MILES Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2004 roku zarekomendowało monoterapię lekiem trzeciej generacji jako leczenie z wyboru u osób w starszym wieku [21].

Schemat chemioterapii rekomendowany obecnie u chorych na NDRP zawiera pochodną platyny oraz cytotoksyczny lek trzeciej generacji [22]. Większość wniosków dotyczących zastosowania pochodnych platyny u osób starszych pochodzi z analizy podgrup chorych włączanych do badań klinicznych niezależnie od wieku. W praktyce klinicznej według danych pochodzących z analizy bazy SEER ponad 50% chorych powyżej 66. roku życia kwalifikuje się do chemioterapii z pochodnymi platyny [23]. Ponadto autorzy podają, że zastosowanie u chorych po 65. roku życia schematów dwulekowych zawierających pochodną platyny w porównaniu z monoterapią istotnie wydłuża odsetek przeżyć jednorocznych o około 10% (20% vs. 30%) i zmniejsza względne ryzyko zgonu o 27%.

Spośród 1218 włączonych do badania TAX 326 — oceniającego 3 schematy: cisplatyna/docetaksel, karboplatyna/docetaksel, cisplatyna/winorelbina przeprowadzono retrospektywną analizę podgrupy 401 chorych po 65. roku życia. Różnice w medianach przeżycia dla poszczególnych schematów nie były istotne statystycznie i wyniosły odpowiednio 12,6 miesiąca, 9,9 miesiąca i 9 miesięcy [24]. Ponadto zaplanowana wcześniej analiza porównawcza zależności wyników leczenia od wieku chorych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie żadnego z parametrów czasu przeżycia chorych przed

65. rokiem życia i starszych. Stwierdzono natomiast nieco większą toksyczność hematologiczną 3. i 4. stopnia u osób starszych (neutropenia 81% i 70%, gorączka neutropeniczna — 8% i 3%). Brak różnic pod względem czasu przeżycia niezależnie od wieku i w niewielkim stopniu większą toksyczność hematologiczną u chorych starszych zaobserwowano także w retrospektywnej analizie danych z randomizowanego badania III fazy oceniającego trzy schematy z zastosowaniem gemcytabiny, karboplatyny i paklitakselu [25].

Pomimo danych na temat braku wpływu wieku na farmakokinetykę cisplatyny [26] badania kliniczne potwierdzają zwiększenie toksyczności hematologicznej u osób starszych [27]. Potencjał emetogenny i neurotoksyczny karboplatyny, będącej alternatywą dla cisplatyny, jest mniejszy. Problemem pozostaje toksyczność hematologiczna szczególnie nasilona w połączeniu z innymi lekami o mielotoksycznym działaniu (np. gemcytabina). Analizując retrospektywnie dane z kilku dużych badań klinicznych, porównano cztery schematy leczenia z pochodnymi platyny i lekiem trzeciej generacji: cisplatyna/docetaksel, cisplatyna/gemcytabina, karboplatyna/paklitaksel ze schematem z zastosowaniem cisplatyny i paklitakselu. Skuteczność wszystkich schematów w grupie osób starszych była porównywalna, natomiast tolerancja leczenia ściśle wiązała się ze stanem sprawności. Stan sprawności był także jednym z istotniejszych czynników rokowniczych w tej grupie chorych. Mediana czasu przeżycia chorych w pełni sprawnych (stopień 0) wyniosła około 11 miesięcy w porównaniu z około 4 miesiącami wśród chorych, których stopień sprawności wynosił 2, a różnica była znamienna [28].

Podczas spotkania ASCO w 2010 roku zaprezentowano wyniki randomizowanego badania III fazy zaprojektowanego w celu wykazania wpływu schematu dwulekowego na czas przeżycia chorych powyżej 70. roku życia z rozpoznaniem zaawansowanego NDRP. Do badania włączono 451 z planowanych 522 chorych i stosowano monoterapię gemcytabiną (1150 mg/m²) lub winorelbina (30 mg/m²) w dniach 1. i 8. co 3 tygodnie oraz karboplatynę (6AUC) i paklitaksel (90 mg/m² — dni 1., 8., 15.) w rytmie co 4 tygodnie. Rekrutację wstrzymano po przeprowadzeniu wstępnej analizy z powodu wykazania istotnej statystycznie przewagi schematu dwulekowego pod względem czasu przeżycia całkowitego. W grupie chorych przyjmujących karboplatynę/paklitaksel czas przeżycia całkowitego wyniósł około 10 miesięcy, podczas gdy u chorych poddawanych monoterapii 6 miesięcy (różnica znamien-

na). Podobnie mediana czasu do progresji choroby była o około 3 miesiące dłuższa w grupie otrzymującej schemat dwulekowy (około 6 i 3 miesięcy, co było różnicą znamionną). Wśród chorych przyjmujących karboplatinę i paklitaksel istotnie częściej stwierdzano toksyczność hematologiczną 3. i 4. stopnia (54% i 38%). Podsumowując, badanie to jest jednym z nielicznych randomizowanych badań prospektywnych, które stanowi istotny głos w dyskusji na temat zmiany podejścia do leczenia zaawansowanego NDRP u chorych w starszym wieku. Według autorów uzyskane różnice potwierdzają zasadność rozważania chemioterapii dwulekowej opartej na pochodnych platyny u osób starszych w dobrym stanie sprawności [29].

LEKI UKIERUNKOWANE MOLEKULARNIE

W grupie leków mających rejestrację w pierwszej linii leczenia zaawansowanego NDRP znajdują się obecnie bewacyzumab oraz gefitynib.

Bewacyzumab

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które, łącząc się z czynnikiem wzrostu śródbłonna naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), blokuje jego wiązanie z receptorami VEGFR-1 i VEGFR-2 na powierzchni komórek śródbłonna. Prowadzi to między innymi do zahamowania neoangiogenezy, co w konsekwencji potencjalnie uniemożliwia wzrost nowotworu. Podstawą do rejestracji bewacyzumabu w NDRP były wyniki badania ECOG 4599 opublikowane w 2006 roku [30]. Chorym w grupie eksperymentalnej podawano 6 cykli chemioterapii (paklitaksel i karboplatyna) w połączeniu z bewacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. co 21 dni, a następnie bewacyzumab w monoterapii aż do progresji choroby lub wystąpienia toksyczności leczenia. Uzyskano istotną statystycznie różnicę w zakresie mediany przeżycia całkowitego (12 vs. 10 miesięcy), a w populacji chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka różnica była większa (14 vs. 10 miesięcy). Wśród chorych, którzy otrzymywali bewacyzumab, istotnie dłuższy był również czas przeżycia do wystąpienia progresji choroby oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio 6 vs. 4 miesięcy i 27% vs. 10%). W grupie chorych leczonych bewacyzumabem istotnie częściej występowały powikłania 3. i 4. stopnia (nadciśnienie tętnicze, powikłania krwotoczne i neutropenia).

Opublikowano wyniki retrospektywnej analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii w grupie chorych powyżej 70. roku życia, którzy stanowili 26% całej badanej populacji [31]. Porównano wyniki uzyskane u chorych

w wieku podeszłym, którzy otrzymywali chemioterapię i bewacyzumab, w odniesieniu do pacjentów przyjmujących jedynie chemioterapię. Nie wykazano istotnych korzyści w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, wydłużenia czasu do progresji choroby ani wydłużenia mediany przeżycia całkowitego. Istotnie częściej natomiast (87% vs. 61%) obserwowano poważne powikłania leczenia pod postacią gorączki neutropenicznej, białkomoczu, małopłytkowości i nadciśnienia tętniczego. Odnotowano również 7 zgonów związanych z leczeniem (krwotok płucny, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, infekcje oraz udary niedokrwienne mózgu). W grupie chorych powyżej 70. roku życia leczonych bewacyzumabem toksyczność chemioterapii obserwowano istotnie częściej niż w populacji młodszej. Retrospektywny charakter omawianej analizy ogranicza jej wartość — wydaje się jednak, że dostępne dane nie uzasadniają stosowania bewacyzumabu w pierwszej linii zaawansowanego NDRP w populacji chorych powyżej 70. roku życia.

Gefitynib

Gefitynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), a stwierdzenie obecności mutacji aktywującej w genie *EGFR* jest warunkiem niezbędnym przy kwalifikacji do leczenia. Gefitynib uzyskał rejestrację w leczeniu NDRP na podstawie wyników badania IPASS, które opublikowano w 2009 roku [32]. Porównywano skuteczność gefitynibu wobec chemioterapii paklitakselem i karboplatiną. Wykazano różnice pod względem odsetka przeżyć rocznych na korzyść gefitynibu (25% vs. 7%) i istotne wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie chorych, u których stwierdzono obecność aktywującej mutacji w genie *EGFR*. Nie stwierdzono różnicy w zakresie mediany czasu przeżycia całkowitego. Korzyści z terapii gefitynibem oceniano również w populacji chorych w podeszłym wieku. W randomizowanym badaniu II fazy (INVITE) porównano wyniki leczenia gefitynibem i winorelbina w grupie 196 chorych powyżej 70. roku życia z dobrym stopniem sprawności [33]. W populacji niewyselekcjonowanej pod względem obecności czynników predykcyjnych nie obserwowano różnic w zakresie czasu do progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego i odsetka obiektywnych odpowiedzi, jednak tolerancja leczenia była lepsza u chorych otrzymujących gefitynib.

W innym badaniu II fazy oceniano skuteczność gefitynibu u chorych w podeszłym wieku, u których ze względu na niski stopień sprawności (stopień 3.–4.) nie zastosowano chemioterapii [34]. Warunkiem włączenia do badania było oznaczenie stanu *EGFR*. W grupie 29 chorych, u których stwierdzono obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR*, obserwowano 65% całkowitych i częściowych odpowiedzi, a stabilizację choroby u kolejnych 24%. Poprawę stanu ogólnego zanotowano u 80% chorych. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 6,5 miesiąca, a czasu przeżycia całkowitego — 18 miesięcy. Nie obserwowano zgonów związanych z leczeniem, a do najczęstszych toksyczności należały podwyższona aktywność transaminaz i niedokrwistość. Autorzy badania, podsumowując wyniki, stwierdzają, że u chorych kwalifikowanych do leczenia gefitynibem niski stopień sprawności nie powinien być czynnikiem wykluczającym, a obecność mutacji aktywującej stanowi czynnik predykcyjny i prognostyczny. U chorych bez mutacji osiągnięto istotnie gorsze wyniki terapii (mediana czasu do progresji choroby — 3,5 miesiąca).

Wprawdzie większość opublikowanych badań oceniających skuteczność gefitynibu w leczeniu NDRP prowadzono w populacji azjatyckiej, wydaje się jednak, że czynnikiem decydującym o powodzeniu postępowania jest obecność mutacji w genie *EGFR*. W przypadku jej potwierdzenia można rozważyć zastosowanie w ramach pierwszej linii leczenia gefitynibu, a skuteczność takiego postępowania wykazano również w populacji chorych w podeszłym wieku.

LECZENIE DRUGIEJ LINII

Chemioterapia pierwszej linii chorych na zaawansowanego NDRP pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u około 30% osób i stabilizację choroby u kolejnych 30% [35]. Niestety w ciągu 3–6 miesięcy po zakończeniu leczenia niemal u wszystkich chorych dochodzi do progresji choroby nowotworowej, często z towarzyszącym pogorszeniem stanu ogólnego [36]. Stopień sprawności stanowi istotny czynnik uwzględniany przy kwalifikacji do ewentualnej chemioterapii drugiej linii. Podjęto próbę opracowania indeksu prognostycznego dla chorych kwalifikowanych do leczenia [37]. Na podstawie retrospektywnej analizy 1197 chorych (9 randomizowanych badań III fazy) wykazano, że oprócz niższego stopnia sprawności na gorsze wyniki chemioterapii wpływały płeć męska, utkanie nowotworu inne niż gruczolakorak, wyjściowo IV stopień zaawansowania choroby oraz

brak uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie pierwszej linii. Kwalifikacja do leczenia drugiej linii powinna być zatem wyjątkowo staranna i nie należy rozpoczynać chemioterapii u chorych, u których przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 3 miesiące. Szacuje się, że aż 20% chorych leczonych w drugiej linii otrzymało chemioterapię w ostatnich dwóch tygodniach życia [37].

Chorzy w podeszłym wieku wymagają szczególnie rozważnej kwalifikacji do leczenia drugiej linii. Obok czynników wymienionych powyżej należy dokładnie ocenić przebieg chemioterapii pierwszej linii, jej toksyczność i skuteczność oraz wpływ na istniejące obciążenia internistyczne. W przypadku zakwalifikowania do ponownego leczenia systemowego należy podawać leki uznane w tym wskazaniu. Nie rekomenduje się obecnie reindukcji schematami stosowanymi w pierwszej linii [22], a żaden spoza leków wymienionych poniżej nie uzyskał rejestracji w leczeniu drugiej linii NDRP.

Obecnie w leczeniu drugiej linii zarejestrowane są docetaksel i pemetreksed oraz erlotynib (drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej *EGFR*). Nie przeprowadzono prospektywnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia w populacji osób w podeszłym wieku. Istniejące dane pochodzą z analiz retrospektywnych, a dodatkowe ograniczenie wiąże się z niewielkim udziałem chorych powyżej 70. roku życia w badaniach randomizowanych.

Opublikowano wyniki retrospektywnej analizy randomizowanego badania III fazy, które stało się podstawą do zarejestrowania w tym wskazaniu pemetreksedu [38]. Oceniono skuteczność i pro.1 toksyczności chemioterapii w populacji chorych powyżej 70. roku życia. Celem tej analizy było ustalenie predykcyjnego znaczenia wieku chorych.

Chorzy powyżej 70. roku życia stanowili 15% całej badanej populacji. Porównując wyniki leczenia tej grupy z wynikami młodszych chorych, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi, czasu do progresji choroby i mediany czasu przeżycia całkowitego. Wśród chorych powyżej 70. roku życia nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka przeżyć rocznych w grupach leczonych pemetreksedem i docetaksem, chociaż zauważono tendencję do lepszych wyników w grupie chorych leczonych pemetreksedem w zakresie czasu przeżycia do progresji choroby. Czynnikiem determinującym wyniki leczenia był natomiast stopień sprawności. Dla chorych z dobrym stanem sprawności (stopień 0) mediana czasu przeżycia cał-

kowitego wyniosła około 11 miesięcy, a dla chorych w stopniu 1. i 2. odpowiednio około 9 i 4 miesiące. Podobne zależności obserwowano w grupie chorych młodszych. Analizie poddano również toksyczność stosowanej chemioterapii. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie takich powikłań, jak niedokrwistość, małopłytkowość czy osłabienie mięśni, jednak w grupie chorych powyżej 70. roku życia istotnie częściej występowały neutropenie 3. i 4. stopnia oraz gorączka neutropeniczna. Powikłania te obserwowano przede wszystkim wśród chorych leczonych docetaksem (około 19% u chorych powyżej 70. roku życia *vs.* około 12% u chorych młodszych). Podsumowując, należy więc stwierdzić, że docetaksel i pemetreksed mogą stanowić opcję terapeutyczną dla chorych powyżej 70. roku życia z nawrotowym NDRP. Przy kwalifikacji do leczenia kluczową rolę odgrywa stopień sprawności pacjenta. Istotne jest też uwzględnienie współistniejących obciążeń internistycznych. U osób starszych szczególną uwagę należy zwrócić na ocenę stopnia wydolności nerek. Pemetreksed jest wydalany przez nerki w formie niezmienionej — nie rekomenduje się stosowania tego leku u chorych, u których klirens kreatyniny wynosi mniej niż 45 ml/min. U wszystkich chorych kwalifikowanych do chemioterapii należy odstawić niesteroidowe leki przeciwzapalne o długim działaniu (piroksykam, rofekoksyb) od co najmniej 5 dni przed podaniem pemetreksedu do 2 dni po podaniu leku, a krócej działające (ibuprofen, kwas acetylosalicylowy) należy odstawić 2 dni przed chemioterapią [40]. Należy również starannie ocenić, czy chory w pełni rozumie i stosuje się do zaleceń związanych z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B12. Codziennie należy podawać doustnie kwas foliowy (350–1000 µg). W ciągu 7 dni poprzedzających podanie pierwszej dawki pemetreksedu chory powinien przyjąć co najmniej 5 dawek kwasu foliowego, a następnie stosować go przez cały cykl leczenia i przez 21 dni po podaniu ostatniej dawki pemetreksedu [39].

U chorych powyżej 65. roku życia docetaksel stosuje się według ogólnie przyjętych zasad. Należy jednak zwrócić szczególną uwagę na przeciwwskazania do podawania deksametazonu — dawka rekomendowana w premedykacji wynosi 16 mg deksametazonu doustnie w dniu poprzedzającym wlew docetakselu, w dniu podania chemioterapii oraz dzień po (deksametazon stosuje się w tym samym schemacie podawania, w dawce 2 × 4 mg doustnie w trakcie leczenia pemetreksedem). Kortykosteroidy podaje się między innymi w celu zmniejszenia ryzyka retencji płynów, która może się manifestować pod posta-

cią obrzęków obwodowych, wysięku w osierdziu lub opłucnej oraz wodobrzusza. Stwarza to ryzyko zaostrzenia przewlekłej niewydolności krążenia, co ma szczególne znaczenie w populacji chorych w podeszłym wieku [40]. Należy również pamiętać, że ta grupa pacjentów jest szczególnie narażona na wystąpienie neutropenii i gorączki neutropenicznej. Wybitnie paliatywny charakter chemioterapii drugiej linii rozsianego NDRP nie uzasadnia jednak rutynowego stosowania czynników wzrostu granulocytów w profilaktyce pierwotnej tych powikłań. Względne wskazania do takiej praktyki istnieją jedynie w grupie chorych, u których epizod gorączki neutropenicznej wystąpił w trakcie chemioterapii pierwszej linii [41].

Kolejnym lekiem zarejestrowanym w leczeniu drugiej i trzeciej linii NDRP jest erlotynib. W badaniu rejestracyjnym BR.21, którego wyniki opublikowano w 2005 roku [42], wykazano obiektywną odpowiedź na leczenie u 9% chorych, stabilizację choroby u kolejnych 34%. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio około 7 oraz 5 miesięcy (różnica znamienne). Przeanalizowano również wyniki leczenia w grupie chorych powyżej 70. roku życia [43]. Chorzy w podeszłym wieku stanowili 22% pacjentów włączonych do badania. Wykazano, że wiek nie jest czynnikiem determinującym odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, czas do progresji choroby, czas przeżycia całkowitego czy jakość życia. U chorych w podeszłym wieku istotnie częściej występowały powikłania pod postacią odczynów skórnych, zmęczenia, zapalenia błony śluzowej żołądka czy odwodnienia, w związku z czym aż u 30% chorych w tym przedziale wiekowym podano mniej niż 80% zaplanowanej dawki niż w grupie młodszych pacjentów (14%). U 12% chorych toksyczność leczenia stała się powodem do jego zakończenia, co stanowiło istotną różnicę w odniesieniu do młodszych chorych (5%). Ważnym aspektem leczenia są interakcje lekowe związane z metabolizmem erlotynibu, który jest silnie działającym inhibitorem CYP1A1 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 i CYP2C8. Zagadnienie to szczegółowo omówiono w charakterystyce produktu leczniczego [44] — w populacji chorych w podeszłym wieku najistotniejsze wydają się interakcje z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi i statynami (erlotynib może nasilić toksyczność).

PODSUMOWANIE

Osoby w podeszłym wieku stanowią istotny odsetek chorych z rozpoznaniem NDRP. W tej grupie kwalifikacja do leczenia systemowego powinna być szczególnie staranna. Postępujący proces starzenia organizmu prowa-

dzi do dysfunkcji wielu narządów, co może wpływać na tolerancję i skuteczność leczenia systemowego. Istotną rolę odgrywają współistniejące obciążenia internistyczne, zaburzenia poznawcze lub zaburzenia nastroju typowe dla starszych pacjentów. Niezwykle istotna jest adekwatna ocena stanu chorego. Pomocne może być wykorzystanie Całościowej Oceny Geriatrycznej. Stosowanie jej w codziennej praktyce klinicznej nie zawsze jest jednak możliwe. Opracowanie innych prostszych testów wiarygodnie oceniających stan chorych powyżej 65. roku życia wymaga dalszych badań i walidacji tych testów w badaniach prospektywnych.

Wiek nie jest niezależnym negatywnym czynnikiem prognostycznym w zaawansowanym NDRP, natomiast mediana czasu przeżycia całkowitego istotnie różni się w zależności od stanu sprawności i stopnia zaawansowania choroby [45]. Chorzy powyżej 65. roku życia, których stopień sprawności jest dobry, są kandydatami do leczenia systemowego. Na podstawie wyników badań przedstawionych w niniejszym opracowaniu można stwierdzić, że chorzy w podeszłym wieku odnoszą korzyść z chemioterapii pierwszej linii (zarówno monoterapii lekami nowej generacji, jak i chemioterapii dwulekowej z udziałem związków platyny). Wybranych pacjentów można także zakwalifikować do terapii gefitynibem. U chorych w podeszłym wieku wykazano również skuteczność i bezpieczeństwo chemioterapii drugiej linii.

Większość doniesień poruszających zagadnienie leczenia systemowego zaawansowanego NDRP ma charakter analiz retrospektywnych. Istnieje potrzeba prowadzenia kolejnych dużych badań prospektywnych z losowym doбором chorych, które poświęcono by chorym powyżej 65. roku życia. Pozwolą one na jednoznaczne ustalenie skuteczności i bezpieczeństwa chemioterapii w tej populacji chorych.

Piśmiennictwo

- Didkowska J. Epidemiologia i etiopatogeneza nowotworów płuca i opłucnej. W: Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory płuca i opłucnej. Via Medica, Gdansk 2008; 1–23.
- Gridelli C., Perrone F., Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 2313–2314.
- Havlik R.J., Yancik R., Long S. i wsp. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994; 74: 2101–2106.
- Dostępne na: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_L_progniza_ludnosci_na_lata2008_2035.xls (dane na listopad 2010 r.)
- Extermann M. Evaluation of the senior cancer patient: comprehensive geriatric assessment and screening tools for the elderly. W: Schrijves D., Aapro M. i wsp. (red.). ESMO Handbook of cancer in the senior patient. Informa Healthcare, Nowy Jork, Londyn 2010; 13–21.
- Krzemieński K. Całosciowa ocena geriatryczna i jej znaczenie kliniczne w onkologii — systematyczny przegląd piśmiennictwa. *Onkol. Prak. Klin.* 2010; 6: 91–96.
- Extermann M., Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for older patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1824–1831
- Asmis T., Ding K. i Seymour L. i wsp. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non-small cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 54–59.
- Dostępne na: http://www.rand.org/content/dam/rand/www/external/health/projects/acove/docs/acove_ves13.pdf.
- Zyczkowska J., Gradalski T. Frailty — zespół kruchości, zespół wyczerpania rezerw. *Onkol. Prakt. Klin.* 2010; 6: 79–84.
- Hutchins L.F., Unger J.M., Crowley J.J., Coltman C.A., Jr., Albain K.S. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 2061–2067.
- Chrischilles E.A., Pendergast J.F., Kahn K.L. i wsp. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 620–627.
- The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study 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.
- Gridelli C., Cigolari S., Gallo C. i wsp. 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.
- Martoni A., Di Fabio F., Guaraldi M. i wsp. Prospective phase II study of single-agent gemcitabine in untreated elderly patients with stage IIIb/IV non-small-cell lung cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2001; 24: 614–617.
- Ricci S., Antonuzzo A., Galli L. i wsp. Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *Lung Cancer* 2000; 27: 75–80.
- Kudo S., Takeda K., Nakagawa K. i wsp. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3657–3663.
- Leong S.S., Toh C.K., Lim W.T. i wsp. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: 230–236.
- Hainsworth J.D., Spigel D.R., Farley C. i wsp. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007; 110: 2027–2034.
- Gridelli C., Perrone F., Gallo C. i wsp. 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.
- Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G. i wsp. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 330–353.
- Jassem J., Biernat W., Drosik K. i wsp. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. *Nowotwory. J. Cancer* 2010; 60: 258–270.
- Davidoff A.J., Tang M., Seal B., Edelman M.J. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* [ROK] 28: 2191–2197.
- Belani C.P., Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 2005; 104: 2766–2774.
- Ansari R., Socinski M. Elderly subgroup analysis of randomized phase 3 trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel compared to paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2007; 7665.

26. Minami H., Ohe Y., Niho S. i wsp. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2901–2908.
27. Langer C.J., Manola J., Bernardo P. i wsp. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94: 173–181.
28. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. i wsp. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 92–98.
29. Quoix E.A., Oster J., Westeel V. i wsp. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28: 2.
30. Sandler A., Gray R., Perry M.C. i wsp. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2542–2550.
31. Ramalingam S., Dahlberg S., Langer C. 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.
32. Mok T., Wu Y.-L., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Eng. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
33. Crino L., Capuzzo F., Zatlok P. i wsp. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (INVI-TE): a randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 4253–4260.
34. Inoue A., Kobayashi K., Usui K. i wsp. First-line gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1394–1400.
35. Krzakowski M. Leczenie drugiej linii w niedrobnokomórkowym raku płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 1: 1–8.
36. Caponi S., Vasile E., Ginocchi i wsp. Second-line treatment for non-small cell lung cancer: one size does not fit all. *Clinical Lung Cancer* 2010; 11: 320–327.
37. DiMaio 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: 735–743.
38. 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.
39. Dostepne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
40. Dostepne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf.
41. Crawford J., Caserta C., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 248–251.
42. Shepherd F., Rodrigues P., Ciuleanu T. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
43. 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.
44. Dostepne na: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf.
45. Pallis A.G., Polyzos A., Boukovinas I. i wsp. Pooled analysis of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with front line docetaxel/gemcitabine regimen: the Hellenic Oncology Research Group experience. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3: 505–510.