

Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski

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

Leczenie chorych w podeszłym wieku — niedrobnokomórkowy rak płuca

Elderly patients treatment with non-small-cell lung cancer

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Dariusz M. Kowalski
Klinika Nowotworów Płuca
i Klatki Piersiowej
Centrum Onkologii — Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
e-mail: coval@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W Polsce rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W zdecydowanej większości (80–85%) rozpoznawany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Podczas podejmowania decyzji o leczeniu — oprócz klasycznych czynników prognostycznych (stan sprawności fizycznej, stopień zaawansowania klinicznego, stopień utraty masy ciała) — u chorych starszych należy wziąć pod uwagę czynniki dodatkowe. Należą do nich: choroby współwystępujące, stan czynnościowy i mentalny, sprawność pod względem funkcji poznawczych, stan odżywienia i zapotrzebowanie na pomoc socjalną. Są to elementy tak zwanej całościowej oceny geriatrycznej i mogą one wpływać na czas przeżycia chorych na NDRP. W pracy przedstawiono poszczególne metody leczenia NDRP w aspekcie wieku chorego.

Słowa kluczowe: niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP), wiek podeszły, chemioterapia, leki ukierunkowane molekularnie, radioterapia

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of death from malignant neoplasms. Non-small-cell lung cancer (NSCLC) is diagnosed in the vast majority (80–85%) of patients. When treatment decisions are being made — in addition to classical prognostic factors (performance status, clinical stage or weight loss) — in elderly patients additional factors should be considered. These include co-morbidities, functional status, mental status, cognitive status, nutritional status and demand for social assistance. These are known elements for comprehensive geriatric assessment and may affect survival of patients with NSCLC. The paper presents various methods of treatment non-small-cell lung cancer in terms of patient's age.

Key words: non-small-cell lung cancer (NSCLC), elderly patients, chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2012; 8, 1: 29–35

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2012, tom 8, nr 1, 29–35
Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

W Polsce rak płuca jest najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. W zdecydowanej większości (80–85%) rozpoznawany jest niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP). Rak drobnokomórkowy (DRP) stanowi około 15–20% nowych rozpoznań [1]. Obecnie ponad połowa chorych z rozpoznaniem zaawansowanym NDRP przekroczyła 65. rok życia [1]. W Stanach Zjednoczonych średni wiek chorego w chwili rozpoznania NDRP wynosi 70 lat [2]. Ze względu na ograniczone

rezerwy czynnościowe i często znaczące obciążenia internistyczne, które mogą zwiększać ryzyko powikłań leczenia przeciwnowotworowego, planowanie terapii chorych w zaawansowanym wieku wymaga szczególnej rozważliwej.

Przy kwalifikacji do leczenia — oprócz klasycznych czynników prognostycznych (stan sprawności fizycznej oceniony w skali Karnofsky'ego lub Światowej Organizacji Zdrowia, stopień zaawansowania klinicznego i stopień utraty masy ciała) — u chorych starszych należy wziąć pod uwagę czynniki dodatkowe. Należą do nich: choroby współwystępujące, stan funkcjonalny,

stan umysłowy i sprawność funkcji poznawczych, stan odżywienia i zapotrzebowanie na pomoc socjalną. Są to elementy tak zwanej całościowej oceny geriatrycznej (*geriatric assessment*) [3]. Niektóre z nich wpływają na czas przeżycia chorych na NDRP.

Szacunkową ocenę ryzyka wpływu obciążeń internistycznych u chorych z rozpoznaniem NDRP najczęściej przeprowadza się z użyciem skali Charlsona zawierającej punktową ocenę wpływu zawału serca, zastoinowej niewydolności serca, chorób naczyń obwodowych, chorób naczyniowych ośrodkowego układu nerwowego, zespołu otępienia, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, chorób układowych tkanki łącznej, choroby wrzodowej oraz cukrzycy [4]. Do oceny stopnia sprawności — oprócz wymienianej wcześniej skali sprawności fizycznej — najczęściej używane są skala Katza, czyli Skala Diennej Aktywności Życiowej (ADL, *Activities of Daily Living*) oraz skala Lawtona, czyli Instrumentalna Skala Aktywności Diennej (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*).

Skala ADL obejmuje ocenę podstawowych czynności (np. mycie, ubieranie, zdolność do poruszania się po domu, jedzenie), natomiast IADL określa czynności bardziej złożone (np. używanie telefonu, samodzielne zakupy, przygotowanie posiłków, sprzątanie, pranie, prawidłowe stosowanie zapisanych leków) [3, 5, 6]. Wszystkie wymienione metody oceny służą do przeprowadzenia Całościowej Oceny Geriatrycznej (*Geriatric Assessment*) [3]. Na podstawie danych uzyskanych z badania III fazy (566 chorych) wykazano korzystną wartość rokowniczą dobrej jakości życia ($p = 0,0003$) i wysokiego wskaźnika IADL ($p = 0,04$) wobec czasu przeżycia całkowitego. Nie stwierdzono znamiennego wpływu oceny dokonanej według skali Charlsona (ocena wpływu chorób towarzyszących na czas przeżycia całkowitego) i skali ADL. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi była duża liczba okolic zajętych przerzutami ($p = 0,02$) i zły stan sprawności ogólnej ($p = 0,006$) [3].

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest podstawową metodą leczenia NDRP w niskich stopniach zaawansowania klinicznego (I, II i część IIIA). Lobektomia oraz — rzadziej — bilobektomia lub pneumonektomia są zabiegami rekomendowanymi w chirurgicznym leczeniu NDRP. Zabiegi oszczędzające (tumorektomia, segmentektomia) w codziennej praktyce — poza badaniami klinicznymi — nie są zalecane. Odsetek przeżyć 5-letnich po doszczętnym wycięciu miąższu płucnego mieści się w granicach 20–60% i zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania pooperacyjnego. W większości cytowanych prac wiek nie był czynnikiem wpływającym na czas przeżycia całkowitego chorych poddawanych chirurgicznemu leczeniu [7]. Tylko w jednym badaniu,

w którym analizowano wpływ wieku na odsetek przeżyć wieloletnich po leczeniu chirurgicznym chorych na NDRP w stopniu zaawansowania klinicznego I, wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść chorych starszych [8]. Obserwacja nie znalazła potwierdzenia w dwóch innych badaniach [9, 10]. Negatywne znaczenie wieku jako czynnika rokowniczego u chorych poddanych chirurgicznemu leczeniu można tłumaczyć mniejszym odsetkiem radykalnych resekcji wykonywanych u chorych starszych oraz większą częstością zgonów pooperacyjnych [7, 11]. W największej analizowanej grupie chorych operowanych z powodu NDRP w stopniu zaawansowania I i II ($n = 14\ 555$) porównano przeżycia w 3 grupach wiekowych: < 65 lat, 65–74 lat i > 75 lat. Radykalne wycięcie przeprowadzono odpowiednio u 92%, 86% i 70% chorych ($p < 0,0001$). Aż u 30% chorych starszych wobec 8% chorych młodszych (< 65 lat) wykonano jedynie operacje zwiadowcze lub o charakterze paliatywnym ($p < 0,0001$). Mediany czasu przeżycia dla grup < 65 lat, 65–74 lat i > 75 lat wyniosły odpowiednio 71, 47 i 28 miesięcy ($p < 0,0001$). Chorzy starsi częściej poddawani byli suboptymalnym zabiegom oszczędzającym (8% — chorzy młodszy, 17% — chorzy starsi; $p < 0,0001$). W grupach chorych < 65 lat oraz między 65. i 74. rokiem życia wykazano znamiennej różnicę w medianie przeżycia na korzyść lobektomii wobec operacji oszczędzających (odpowiednio: $p = 0,03$ i $p = 0,0009$). Różnicy takiej nie wykazano w grupie chorych > 75 lat [10].

Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna

Dane z badań klinicznych III fazy oraz metaanalizy pozwoliły na wprowadzenie do standardu leczenia pooperacyjnego chemioterapii uzupełniającej. Metaanaliza 5 badań randomizowanych nie wykazała różnic dotyczących toksyczności i czasu przeżycia całkowitego w grupach chorych < 65 lat, 65–69 lat i > 70 lat. Chorzy > 70 . roku życia w porównaniu z młodszymi otrzymywali znamiennej mniejszą dawkę całkowitą cisplatyny oraz mniejszą liczbę cykli chemioterapii ($p < 0,0001$). Zmniejszenie intensywności dawki nie wpłynęło na medianę czasu przeżycia całkowitego [7, 12]. Podobne wyniki uzyskano w analizie badania JBR 10 [13].

Uzupełniająca radioterapia pooperacyjna

Obecnie — na podstawie wyników badań z losowym doborem chorych i metaanalizy — przyjmuje się, że jedynym wskazaniem do pooperacyjnej radioterapii jest stwierdzenie cechy R1 (zabieg mikroskopowo niedoszczętny). Nie ma wskazań do napromieniania

w grupie chorych po zabiegach radykalnych (R0) oraz z cechą N0 lub N1 [14].

Radiochemioterapia w stadium zaawansowania miejscowego

Brak jest prospektywnych badań klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego z udziałem radioterapii i chemioterapii dedykowanych chorym w zaawansowanym wieku. Dostępne dane kliniczne pochodzą z dodatkowych analiz podgrup. W badaniu grupy RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), porównującym samodzielną radioterapię konwencjonalną z radioterapią hiperfrakcjonowaną i radiochemioterapią (749 chorych), zidentyfikowano jedynie 15% chorych > 70. roku życia. Nie wykazano różnicy pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego w analizowanej populacji [15]. Odsetek przeżyć 2- i 5-letnich w grupie chorych < 70. roku życia wyniósł odpowiednio 39% i 18%, a w grupie > 70. roku życia odsetki wyniosły odpowiednio 36% i 13% (różnica nieznamienista) [1]. W innych analizowanych 4 badaniach potwierdzono korzyści z leczenia skojarzonego u chorych starszych, kosztem większej częstości powikłań w 3.–4. stopniu nasilenia [7].

Chemioterapia w stadium uogólnienia — pierwsza linia leczenia

Chemioterapia pierwszej linii — schematy dwulekowe zawierające pochodną platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i lek cytotoksyczny nowej generacji — wpływa na wydłużenie mediany czasu przeżycia oraz poprawę jakości życia chorych na NDRP [16]. Dane dotyczące wartości chemioterapii u chorych w wieku podeszłym pochodzą przede wszystkim z analizy podgrup badań ogólnopopulacyjnych i systematycznego przeglądu. Tylko nieliczne badania z losowym doбором chorych przygotowano wyłącznie dla chorych w zaawansowanym wieku.

Na podstawie analizy danych bazy SEER (*National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results*) obejmującej 21 285 chorych w wieku 66 lat lub starszych wykazano, że niewiele osób (25%) otrzymuje chemioterapię pierwszej linii. Najczęściej stosowano schematy jednolekowe (63%) z gemcytabiną (31%), docetakselem (33%) lub winorelbiną (24%). Schematy dwulekowe z pochodną platyny otrzymało 23% chorych, a dwulekowe schematy bez pochodnej platyny stosowano u 14% osób. Z tej grupy tylko 37% chorych poddano chemioterapii drugiej linii. Wykazano przewagę chemioterapii wobec najlepszego leczenia wspomagającego (BSC, *best supportive care*) oraz chemioterapii dwulekowej wobec monoterapii (mediana przeżycia całko-

witego odpowiednio: 7 wobec 2,5 miesiąca i 7,7 wobec 5,3 miesiąca) [16]. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że rosnący wiek, choroby towarzyszące i zły stan ogólny były niezależnymi czynnikami ograniczającymi stosowanie chemioterapii dwulekowej [16].

Wartość chemioterapii jednolekowej winorelbiną wobec BSC oceniano w badaniu klinicznym III fazy ELVIS (*Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group Study*) w grupie 154 chorych, którzy mieli 70 lub więcej lat. Winorelbinę stosowano w dawce 30 mg/m² i.v. w dniu 1. i 8. 21-dniowego cyklu. Wykazano znamiennej różnicę pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego na korzyść leczenia winorelbiną (28 wobec 21 tygodni; p = 0,03). Odsetek przeżyć 6- i 12-miesięcznych wyniósł 55% i 32% dla winorelbiny oraz 41% i 14% dla BSC. Leczenie z udziałem winorelbiny wiązało się również ze znamiennej poprawą jakości życia chorych [17]. W badaniu II fazy z winorelbiną w postaci doustnej (60 mg/m² w dniu 1. i 8. co 21 dni) u chorych z medianą wieku 77 lat i w niskim stopniu sprawności (2. lub 3. stopień wg skali WHO) mediana czasu przeżycia do progresji choroby wyniosła 4 miesiące (zakres 2–22), a mediana czasu przeżycia całkowitego osiągnęła 8 miesięcy (zakres 3–35). Z wyjątkiem pojedynczego epizodu neutropenii 3. stopnia nie obserwowano toksyczności w stopniu 3. i 4. [18].

W celu identyfikacji leku o największej aktywności i najmniejszej toksyczności u chorych w podeszłym wieku przeprowadzono kilka badań porównawczych. Monoterapia docetakselem (60 mg/m² — dzień 1. w rytmie co 21 dni) wobec winorelbiny (25 mg/m² — dzień 1. i 8. co 21 dni) wydłużała czas przeżycia wolnego od progresji (5,5 wobec 3 miesięcy; p < 0,001) bez znamiennego wpływu na czas przeżycia całkowitego. U leczonych docetakselem stwierdzono także większy odsetek obiektywnych odpowiedzi (23% wobec 10%; p = 0,019). Odsetek działań niepożądanych był podobny w obu grupach, z wyjątkiem neutropenii występującej częściej w grupie chorych leczonych docetakselem (83% wobec 69%; p = 0,03) [19].

Próbą oceny skuteczności chemioterapii bez pochodnej platyny było badanie SICO (South Italian Cooperative Oncology Group), w którym porównano monoterapię winorelbiną (30 mg/m² — dzień 1. i 8. co 21 dni) wobec winorelbiny z gemcytabiną (VNR — 30 mg/m², GCB — 1200 mg/m²; oba leki podawane w dniu 1. i 8. co 21 dni). Po zaplanowanej analizie wstępnej badanie zostało przedwcześnie zamknięte ze względu na wykazaną różnicę na korzyść schematu dwulekowego (mediana przeżycia 29 wobec 19 tygodni). Odnotowano również różnicę w odsetkach przeżyć 6-miesięcznych i 1-roczych — odpowiednio dla schematu 2-lekowego wyniosły one 56% i 30% oraz dla monoterapii 32% i 13% (p < 0,01) [22]. Wyniki nie zostały potwierdzone w badaniu MILES (*The Multicenter Italian Lung Cancer Elderly Study*), któ-

re jest największą próbą oceny chemioterapii u chorych na NDRP w wieku podeszłym ($n = 698$, 70 lub więcej lat), analizującą wartość monoterapii winorelbina lub gemcytabiną wobec skojarzenia obu leków. Nie wykazano różnicy w czasie przeżycia całkowitego (mediana 36 tygodni wobec 28 tygodni wobec 30 tygodni odpowiednio dla winorelbiny, gemcytabiny i obu leków) [23]. Porównanie wyników cytowanych badań budzi wątpliwości. W badaniu SICOG mediana przeżycia dla winorelbiny była identyczna z medianą dla BSC w badaniu MILES. Różnica wynika najprawdopodobniej z doboru chorych do badań. W badaniu SICOG dopuszczano udział chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, co mogło znacznie pogorszyć rokowanie.

Podobnie jak w innych grupach wiekowych, u chorych starszych standardem leczenia NDRP w stadium rozsiewu są schematy dwulekowe zawierające cisplatynę lub karboplatinę. Tylko w jednym badaniu z randomizacją próbowano porównać monoterapię docetaksemem wobec docetakselu z cisplatyną. Próbę zaplanowano na 115 chorych, jednak badanie zakończono przedwcześnie z powodu wykazania korzyści w ramieniu chorych leczonych schematem dwulekowym [7, 20].

Skuteczność i tolerancję paliatywnej chemioterapii z pochodną platyny w populacji chorych starszych potwierdzają 2 przeglądy systematyczne i analizy podgrup randomizowanych badań. Wyniki analizy zbiorczej 9 badań III fazy wykazały, że chorzy w wieku podeszłym wobec młodszych odnoszą porównywalne korzyści z leczenia. Zarówno współczynniki odpowiedzi, jak i czas przeżycia wolnego od progresji, a także czas całkowitego przeżycia nie różniły się znamienne między grupami [7].

Wyniki oceny bezpieczeństwa paliatywnej chemioterapii u chorych w wieku podeszłym są niejednoznaczne. W 3 badaniach znamienne częściej obserwowano poważne powikłania leczenia (> 3 . stopnia) w tej grupie, a w 5 innych doświadczeniach nie wykazano różnic [7].

Podstawowym celem paliatywnego leczenia oprócz wydłużenia czasu przeżycia jest uzyskanie poprawy jego jakości (QoL, *quality of life*). W tym świetle QoL jest ważnym parametrem oceny w próbach klinicznych. Równie istotna jest identyfikacja chorych, którzy odnoszą korzyści z leczenia. Wyniki badania porównującego 2 schematy 2-lekowe z pochodną platyny — karboplatinę z gemcytabiną wobec karboplatyny i paklitakselu w grupie 181 chorych w wieku ≥ 70 lat wykazały podobny wpływ obu schematów chemioterapii na QoL oraz porównywalną skuteczność leczenia (czas przeżycia wolnego od progresji 4,7 wobec 4,5 miesiąca; czas przeżycia całkowitego 8,6 wobec 6,9 miesiąca) [21]. Znaczenie rokownicze miał stan ogólny chorych. Mediana czasu przeżycia całkowitego dla chorych w stopniach sprawności 0, 1 i 2 wyniosła odpowiednio 9,4 oraz 7,2 i 3,5 miesiąca ($p < 0,0001$). Podobne znaczenie miał wynik oceny w skali GFI (*Groningen Frailty Indicator*) oraz skali GDS (*Geriatric*

Depression Scale). U chorych z GFI poniżej 3 punktów mediana przeżycia wyniosła 9,2 miesiąca wobec 5,9 miesiąca dla chorych z punktacją powyżej 3 ($p = 0,0002$). W przypadku GDS różnica w medianie przeżycia wyniosła 2,4 miesiąca (9,2 wobec 6,8 miesiąca; $p = 0,001$) dla wartości punktowej poniżej i powyżej 2 [21].

Ze względu na znaczną częstość występowania innych chorób w populacji chorych starszych, ich zwykle niższy stan sprawności fizycznej i konieczność stosowania dodatkowych leków podejmuje się próby minimalizowania toksyczności leczenia przez zastąpienie cisplatyny karboplatiną. Chemioterapię z karboplatiną powinno się prowadzić u wybranych chorych w dobrym stanie sprawności.

Korzyści z paliatywnej chemioterapii wykazano także w 2 przeglądach systematycznych porównujących skuteczność leczenia chorych starszych wobec młodszych. W analizie greckiej w grupie 858 chorych uczestniczących w 6 badaniach klinicznych nie wykazano wpływu wieku ($< i > 70$ lat) na odsetek odpowiedzi (30,3% wobec 30,2%), czas przeżycia do progresji choroby (4,1 wobec 4,5 miesiąca) i medianę czasu przeżycia całkowitego (9,9 wobec 9,2 miesiąca). Niezależnymi czynnikami wpływającymi na ryzyko zgonu był stan sprawności fizycznej i stopień zaawansowania klinicznego [7, 24].

Podobne wyniki uzyskali badacze hiszpańscy, analizując grupę 1653 chorych z 6 badań klinicznych. Mediana czasu przeżycia do progresji choroby (4,4 wobec 4,5 miesiąca), mediana czasu przeżycia całkowitego (7,6 wobec 7,5), odsetek przeżyć 1-roczych (35% wobec 42%) i odsetek przeżyć 2-letnich (14% wobec 16%) nie różniły się w grupach poniżej i powyżej 70. roku życia. Odnotowano jedynie większą częstość neutropenii 3. i 4. stopnia u chorych starszych (26% wobec 20%) [7, 25].

Chemioterapia i leki ukierunkowane molekularnie w stadium uogólnienia — pierwsza linia leczenia

Obecnie jedynym lekiem z grupy leków stosowanych w terapiach ukierunkowanych molekularnie dopuszczonym do leczenia NDRP w połączeniu z chemioterapią jest bewacyzumab, który jest monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). W badaniu III fazy (ECOG 4599, *Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599*) — prowadzonym w Ameryce Północnej — porównano paklitaksel oraz karboplatinę wobec tego samego schematu z bewacyzumabem i wykazano znamienne wydłużenie czasu całkowitego przeżycia o 2 miesiące oraz czasu do progresji o 1,5 miesiąca [26]. Wyników nie udało się potwierdzić w podobnym badaniu europejskim (AVAiL) z cisplatyną i gemcytabiną samodzielnie lub w skojarzeniu z bewacyzumabem. Wykazano jedynie znamienne wydłużenie czasu przeżycia do pro-

gresji choroby bez wpływu leczenia bewacyzumabem na czas przeżycia całkowitego [27].

W badaniu ECOG 4599 chorzy 70-letni lub starsi stanowili 26% (224). W tej grupie nie wykazano korzyści z dodania bewacyzumabu do chemioterapii. Odsetek powikłań w stopniu 3. lub wyższym był większy w grupie otrzymującej bewacyzumab [28]. Niezależnie od wieku chorego — ze względu na duże ryzyko powikłań i stosunkowo niewielkie korzyści — stosowania bewacyzumabu nie zaleca się w praktyce klinicznej [29].

Chemioterapia lub leki ukierunkowane molekularnie w stadium uogólnienia — druga linia leczenia

Kwalifikacja chorych w wieku podeszłym do leczenia systemowego pierwszej linii ograniczona jest wieloma wymienionymi uprzednio czynnikami, a przede wszystkim stanem sprawności oraz obecnością schorzeń współwystępujących. Wyczerpanie rezerw szpikowych oraz powikłania neurologiczne, kardiologiczne i inne spowodowane chemioterapią pierwszej linii w znacznym stopniu ograniczają stosowanie systemowego leczenia drugiej linii, które otrzymuje tylko około 30% chorych w wieku podeszłym [16]. Dostępne dane pochodzą wyłącznie z analiz podgrup badań, a ich wartość ogranicza niewielki udział tej populacji w próbach klinicznych. Możliwe opcje leczenia obejmują stosowanie monoterapii pemetreksedem, docetaksel, erlotynibem lub gefitynibem. W drugiej linii leczenia chorych na NDRP nie zaleca się schematów wielolekowych oraz stosowanych w pierwszej linii (reindukcja) [29].

Docetaksel i pemetreksed

Wyniki badania III fazy porównującego docetaksel wobec pemetreksedu wykazały porównywalną skuteczność obu leków oraz lepszą tolerancję hematologiczną pemetreksedu [30]. W analizie wyników leczenia w grupie chorych 70-letnich lub starszych wobec młodszych także nie stwierdzono różnic. Mediany czasu przeżycia całkowitego chorych starszych wyniosły odpowiednio dla pemetreksedu i docetakselu 9,5 i 7,7 miesiąca, a dla chorych młodszych osiągnęły 7,8 i 8,0 miesiąca. Tolerancja chemioterapii w grupach wiekowych była jednakowa [31].

Erlotynib

Erlotynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej hamującym domenę wewnątrzkomórkową receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *Epidermal Growth Factor Receptor*). Lek został zarejestrowany na podstawie badania III fazy do leczenia

chorych po niepowodzeniu chemioterapii pierwszej lub drugiej linii. Wykazano wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego o 2 miesiące i czasu przeżycia wolnego od progresji o 1,5 tygodnia w grupie chorych leczonych erlotynibem. Odsetek odpowiedzi obiektywnych nie przekroczył 9% [32]. W analizie podgrupy chorych powyżej 70. roku życia (163) nie stwierdzono różnic w przeżyciu całkowitym (6,4 wobec 7,6 miesiąca), czasie do progresji i wskaźnikach odpowiedzi wobec chorych młodszych. Odnotowano znamienne częstszą liczbę powikłań 3. stopnia lub bardziej nasilonych w grupie chorych starszych (35% wobec 18%) [33].

Gefitynib

Gefitynib jest kolejnym inhibitorem kinazy tyrozynowej EGFR stosowanym w leczeniu uogólnionego NDRP podczas pierwszej i kolejnych linii leczenia. Leczenie gefitynibem — podobnie jak stosowanie erlotynibu — powinno być prowadzone u chorych z mutacją aktywującą w genie *EGFR*, która jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wobec płci, statusu palenia, wieku czy typu histologicznego (obecność mutacji warunkuje uzyskanie korzyści) [36]. W 3 badaniach klinicznych III fazy wykazano przewagę gefitynibu wobec chemioterapii w postaci zwiększenia częstości odpowiedzi i wydłużenia czasu przeżycia do progresji chorych z obecnością mutacji aktywującej w genie *EGFR* [34–36]. Gefitynib w porównaniu z chemioterapią nie wydłuża czasu przeżycia ogólnego, natomiast jest dość dobrze tolerowany i leczenie zmniejsza nasilenie objawów.

Podsumowanie

Chemioterapia NDRP w stadium miejscowego zaawansowania i stadium rozsiewu jest jedną z podstawowych metod leczenia. Racjonalne wykorzystanie poprawia jakość życia chorych oraz wydłuża czas przeżycia. Zakres korzyści z leczenia nie zależy od stanu metrykalnego, ale od szeregu czynników (przede wszystkim stopnia sprawności fizycznej, zakresu utraty masy ciała i stopnia zaawansowania klinicznego). U niektórych chorych w wieku podeszłym, zwłaszcza w niskim stopniu sprawności, obciążonych chorobami towarzyszącymi, przed leczeniem wartościowe jest przeprowadzenie całościowej oceny geriatrycznej. Podobnie jak u chorych młodszych, w pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie chemioterapii 2-lekowej opartej na pochodnych platyny (cisplatyna, karboplatyna) w połączeniu z jednym z nowych leków (winorelbina, gemcytabina, pemetreksed, docetaksel lub paklitaksel). W wybranej grupie chorych, szczególnie powyżej 75. roku życia, racjonalną metodą postępowania może być monoterapia winorelbina lub gemcytabiną. W sytuacji stwierdzenia

mutacji aktywującej w genie *EGFR* podczas pierwszej i kolejnych linii leczenia należy rozważyć stosowanie gefitynibu lub erlotynibu. Leczenie systemowe drugiej linii (decetaksel, pemetreksed) powinno być ograniczone do chorych rokujących korzyści. Podstawą kwalifikacji jest wówczas ocena toksyczności i skuteczności poprzedniego leczenia oraz przewidywany czas przeżycia. Kierując się tymi zasadami, należy pamiętać o doborze leczenia z uwzględnieniem typu histologicznego. Pemetreksed powinien być zarezerwowany jedynie dla typów raka niepłaskonabłonkowego (rak gruczolowy, wielkokomórkowy).

Poza leczeniem systemowym wartościową metodą leczenia paliatywnego jest radioterapia. U chorych w złym stanie ogólnym optymalnym postępowaniem może być leczenie objawowe. Pomimo licznych dowodów wskazujących na fakt, że starsi chorzy odnoszą korzyści z przeciwnowotworowego leczenia, należy pamiętać o tym, że przeżycie w tej grupie ogranicza także oczekiwana długość życia niezwiązana z chorobą nowotworową. W retrospektywnej analizie porównującej wyniki leczenia 3 grup chorych (> 80. rż. poddanych chemioterapii — grupa A, 75–79 lat również otrzymujących chemioterapię — grupa B i > 75. rż. leczonych objawowo — grupa C) nie wykazano różnic w odsetku odpowiedzi, czasie wolnym od progresji i przeżyciach całkowitych pomiędzy grupą A i B. Natomiast mediana przeżycia u chorych aktywnie leczonych w dobrym stanie sprawności (grupa A i stopień sprawności 0–2) wobec podobnej grupy leczonej objawowo (grupa C i stopień sprawności 0–2) była identyczna (237 wobec 232 dni) [37].

Piśmiennictwo

- Gridelli C., Langer C., Maione P. i wsp. Lung cancer in the elderly. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1898–1907.
- 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.
- Maione P., Perrone F., Gallo C. i wsp. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 6865–6872.
- Charlson M.E., Pompei P., Ales K. i wsp. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic Dis.* 1987; 40: 373–383.
- Katz S. Assessing self maintenance: Activities of daily living, mobility and instrumental activities of daily living. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1983; 31: 721–727.
- Lawton M.P., Brody E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179–186.
- Pallis A.G., Gridelli C., van Meerbeeck J.P. i wsp. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) expert's opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 692–706.
- Cerfolio R.J., Bryant A.S. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small-cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82: 424–429.
- Kamiyoshihara M., Kawashima O., Ishikawa S. i wsp. Long term results after pulmonary resection in elderly patients with non-small-cell lung cancer. *J. Cardiovasc. Surg.* 2000; 41: 483–486.
- 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 results database. *Chest* 2005; 128: 237–245.
- Rostad H., Strtand T.E., Naalsund A. i wsp. Lung cancer surgery: the first 60 days. A population-based study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 824–828.
- 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.
- 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: 1553–1561.
- Burdet S., Stewart L. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47: 81–83.
- Langer C., Scott C., Curran W. i wsp. Effect of advanced age on outcome in Radiation Therapy Oncology Group studies of locally advanced NSCLC (LA-NSCLC). *Lung Cancer* 2000; 29: 104.
- Davidoff A.J., Tang M., Seal B. i wsp. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2191–2197.
- Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 66–72.
- Camerini A., Valusani C., Mazzoni F. i wsp. Phase II trial of single-agent oral vinorelbine in elderly (≥ 70 years) patients with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1290–1295.
- Kudoh 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 9004). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3657–3663.
- Tsukada H., Yokoyama A., Nishiwaki Y. i wsp. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)- cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) JCOG 0207. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007; 25: abstr. 7629.
- Biesma B., Wymenga N.M., Vincent A. i wsp. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann. Oncol.* 2011 (w druku).
- Frasco G., Lorusso V., Panza N. i wsp. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 2529–2536.
- 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.
- 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.
- Provencio M., Camps C., Cantos B. i wsp. Non-small-cell lung cancer in the elderly. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2: abstr PD 4–2–7.
- 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.
- Reck M., von Pawl J., Zatloukal P. i wsp. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1227–1234.
- 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.

29. 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.
30. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V. i wsp. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1589–1597.
31. Weiss G.J., Langer C., Rosell 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.
32. Shepherd F.A., Rodrigues P.J., Ciuleanu T. i wsp. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 123–132.
33. 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.
34. Mok T., Wu L.Y., Thongprasert S. i wsp. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 947–957.
35. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. i wsp. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2380–2388.
36. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. i wsp. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG 3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 121–128.
37. Tamiya A., Naito T., Ono A. i wsp. Evaluation of the efficacy and safety of chemotherapy for patients with wet stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer aged 80 years old or more. *Lung Cancer* 2011; 71: 173–177.