

Liečba pokročilého, metastatického karcinómu pľúc u starších pacientov

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada, Zobor, Nitra

Výsledky liečby u starších pacientov s pokročilým, metastatickým karcinómom pľúc sa v priebehu posledných rokov zlepšili. Chemoterapia predlžuje prežitie a zlepšuje kvalitu života tak pri nemalobunkovom, ako aj pri malobunkovom karcinóme pľúc. Navyše, cieľené lieky, obzvlášť EGFR TKIs (inhibítory tyrozínkinázy receptora epidermálneho rastového faktora), sú rovnako účinné u starších pacientov ako u mladších. Napriek tomu pesimizmus pracovníkov v zdravotníctve a verejnosti, týkajúci sa významu liečby, prinajmenšom do istej miery pretrváva. Na zmenu tohto pesimistického pohľadu potrebujeme nielen nové lieky predlžujúce prežitie, ale aj lepšiu starostlivosť o symptomatických pacientov s vyčerpanými možnosťami protinádorovej liečby.

Kľúčové slová: karcinóm pľúc, starší pacienti, chemoterapia, cieľená liečba.

Treatment of advanced metastatic lung cancer in older patients

Treatment results in older patients with advanced metastatic lung cancer have changed to better during the last years. Chemotherapy prolongs survival and improves quality of life both in non-small cell and small-cell lung cancer. In addition, targeted therapies, especially EGFR TKIs (tyrosine kinase inhibitors of epidermal growth factor receptor) are as effective in the older patients as in the younger ones. In spite of this, pessimism of the health care professionals and publics regarding treatment relevance remains, at least in part. To change this pessimistic view we need not only the new drugs prolonging survival but also the better care for the symptomatic patients with exhausted anticancer treatments.

Key words: lung cancer, older patients, chemotherapy, targeted therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(5): 307–312

Úvod

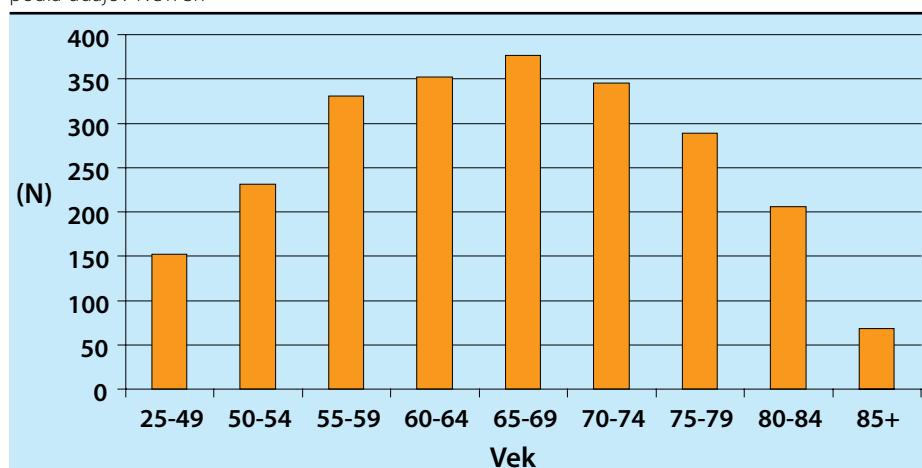
Karcinóm pľúc je dlhodobou vedúcou príčinou úmrtí na nádorové ochorenia globálne. V roku 2008 spôsobil smrť asi 1,4 miliónu ľudí (1). Viac ako 50 % prípadov karcinómu pľúc je diagnostikovaných

u pacientov vo veku nad 65 rokov a viac ako 40 % vo veku nad 70 rokov (2). Situácia na Slovensku, kde sa každoročne zistí vyše 2 000 karcinómov pľúc, je v súlade s týmito údajmi – obrázok 1 (3). Približne 55 % prípadov karcinómu pľúc sa zistí u pacientov

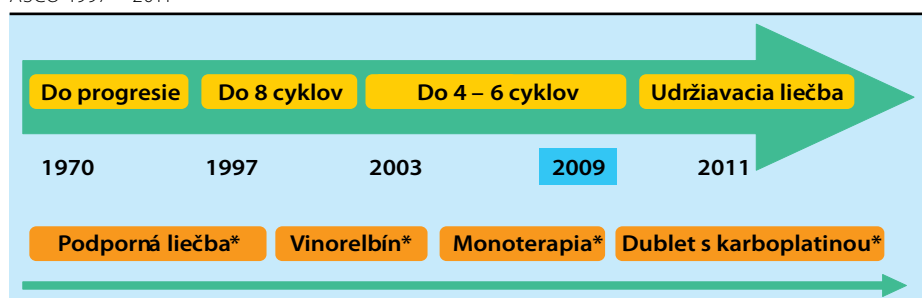
vo veku 65 rokov a viac a u pacientov vo veku 70 rokov a viac je to asi 40 % (4).

Pokročilý, metastatický karcinóm pľúc sa zistí najčastejšie. V liečbe sa uplatňuje paliatívna rádioterapia, symptomatická liečba, ale kľúčovú úlohu má systémová terapia – chemoterapia a, zatiaľ výlučne pri nemalobunkovom karcinóme pľúc, molekulárne cieľená liečba. U starších pacientov, zvlášť vo veku 70 rokov a viac, boli (a do určitej miery pretrvávajú) špecifické problémy – ageizmus a terapeutický nihilizmus. Napriek tomu, koncom 20. storočia začala stúpať pozornosť venovaná liečbe pokročilého karcinómu pľúc aj vo vyššom veku, a to tak pri nemalobunkovom karcinóme pľúc, ako aj pri malobunkovom karcinóme pľúc. Cieľom tejto práce je podať prehľad výsledkov kľúčových klinických štúdií u starších pacientov a ich implikácií pre klinickú prax.

Obrázok 1. Počet novozistených karcinómov pľúc v jednotlivých vekových skupinách. Upravené podľa údajov NOR SR



Obrázok 2. Chemoterapia pokročilého, metastatického NSCLC u starších pacientov* a odporúčania ASCO 1997 – 2011



Nemalobunkový karcinóm pľúc

Z historického pohľadu chemoterapia pokročilého, metastatického nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC) u starších pacientov, zvlášť vo veku 70 rokov a viac, prešla tromi hlavnými obdobiami: obmedzenie liečby na podpornú či symptomatickú terapiu („neliečiť“), liečba chemoterapiou v monoterapii („liečiť, ale inak“), použitie kombinácií, zvlášť na báze karboplatiny („liečiť podľa stavu a nie veku“). Skutočnosť, že výber liečby starších pacientov sa nemá riadiť podľa veku, ale rozhodujúcim je

stav pacienta, podobne, ako je to aj u mladších, ASCO (American Society of Clinical Oncology) vo svojich odporúčaní prvýkrát uviedla v roku 2009 (5) (Obrázok 2).

Súčasne s vývojom chemoterapie sa v prvej dekáde 21. storočia začala používať molekulárna cieľná liečba inhibítormi EGFR, resp. TKI – EGFR (tyrozínkinázovými inhibítormi receptora epidermálneho rastového faktora) a inhibícia VEGF (vaskulárneho endotelového rastového faktora). Aktuálne prichádza ďalší cieľný liek – crizotinib – inhibítor ALK receptorovej tyrozínkinázy a jej onkogénnych variantov.

Chemoterapia

Vývoj chemoterapie NSCLC u starších pacientov narážal na viaceré prekážky a realizovaných bolo iba niekoľko randomizovaných klinických štúdií zameraných špecificky na liečbu tejto skupiny pacientov. Hlavné dôvody sú:

- Vyšší vek bol ešte začiatkom 21. storočia kritériom, ktoré znemožňovalo zaradovanie starších pacientov do klinických štúdií.
- Aj v prípadoch eliminácie veku ako kritéria zaradenia/nezaradenia do študijných protokolov, zaradovanie starších pacientov bolo nízke a percentuálny podiel starších pacientov v klinických štúdiách nezodpovedal ich percentuálnemu podielu v populácii pacientov.
- Špecifické medicínske problémy: obzvlášť komorbidita, výskyt geriatrických syndrómov, ale aj s vekom súvisiaci pokles fyziologických orgánových funkcií vrátane renálnych funkcií a rezervy kostnej drene.
- Špecifické etické problémy: ako príklad možno uviesť skutočnosť, že želania a preferencie starších pacientov, ktoré by mali byť rešpektované, sú nezriedka veľmi odlišné od želaní a preferencií mladších pacientov, resp. od tých, ktoré očakávame.
- Sociálne problémy: existenčné problémy, odkázanosť na pomoc príbuzných a známych, atď.

K zmene od širokého odmietania chemoterapie u starších pacientov s NSCLC k jej akceptovaniu došlo až na prelome 20. a 21. storočia.

ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study) – prelomová štúdia publikovaná v roku 1999 zmenila pohľad na liečbu starších pacientov s pokročilým, metastatickým NSCLC a etablovala chemoterapiu ako štandardný postup. V štúdiu bolo randomizovaných 154 pacientov vo veku 70 rokov a viac, s PS (výkonnostným stavom) 0 – 2, k liečbe vinorelbínom i. v. (D1 + 8, NC: D22, t. j. v deň 1 a 8, nový cyklus v deň 22) s podpornou liečbou alebo k samotnej podpornej liečbe (6). Primárne ciele boli

Tabuľka 1. Klinické štúdie fázy III zamerané na chemoterapiu NSCLC u starších pacientov

Štúdia (cit)	Ramená	N	RR (%)	PFS medián	OS medián	HR pre úmrtie (95 % CI)	QOL (parametre)
ELVIS (6)	Vn	76	20		28 t*	0,65 (0,45 – 0,93)*	Priaznivejšie
	BSC	78			21 t		
SICOG (7)	Vn + Gem	60	22		29 t**		Priaznivejšie**
	Vn	60	15		18 t		
MILES (8)	Vn + Gem	232	21	19 t	30 t	1,06 a 1,17	Podobné
	Gem	233	16	17 t	28 t	1,06 (0,86 – 1,29)	
	Vn	233	18	18 t	36 t	1,17 (0,95 – 1,44)	
WJTOG (9)	Dcx	88	22,7	5,4 m***	14,3 m	0,78 (0,561 – 1,085)	Priaznivejšie
	Vn	91	9,9	3,1 m	9,9 m		
HORG (10)	Dcx	66		2,3 m	6,1		
	Vn	64		1,9 m	3,9		
IFCT (11)	Gem al. Vn	226	10,2	2,8 m	6,2 m		Podobné
	Pcx + C	225	27,1	6,0 m	10,3 m	0,64 (0,52 – 0,78)****	
JCOG (12)	Dcx	137	31	4,4 m	14,8 m		Priaznivejšie
	Dcx + P	139	45	4,7 m	13,3 m	1,18 (0,83 – 1,69)	
NVALT 3 (13)	Gem + C	90	27	4,7 m	8,6 m		Podobné
	Pcx + C	91	19	4,5 m	6,9 m	1,22 (0,89 – 1,69)	

Vn = vinorelbín, BSC = najlepšia podporná liečba, Dcx = docetaxel, Gem = gemcitabín, Pcx = paklitaxel, C = karboplatina, P = cisplatina, RR = miera odpovedí na liečbu, PFS = prežitie bez progresie ochorenia, OS = celkové prežitie, QOL = kvalita života, m = mesiace, t = týždne, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$

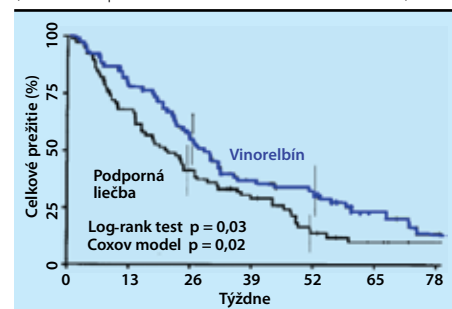
celkové prežitie a kvalita života (QOL). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 1 a na obrázku 3.

Liečba vinorelbínom predĺžila celkové prežitie a redukovala riziko smrti o 35 % v porovnaní so samotnou podpornou liečbou. Pri posúdení QOL a jej parametrov liečba vinorelbínom preukázne znížila najobávanejšie príznaky NSCLC: bolesť a dýchavičnosť. Na druhej strane bol v skupine s vinorelbínom väčší výskyt obštipácie a neuropatie. V ramene s vinorelbínom však bolo prítomné zlepšenie GHS (global health status, celkový zdravotný stav) a kognitívnych funkcií (6).

SICOG (Southern Italy Cooperative Oncology Group) a IASLC-I (Interregional Association for the Study of Lung Carcinoma–Italy) publikovali v roku 2000 štúdiu, ktorá porovnala gemcitabín + vinorelbín vs. vinorelbín (7). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 1.

MILES (The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) – doteraz najväčšia štúdia zameraná na liečbu starších pacientov (vo veku 70 a viac rokov, medián: 74) nepotvrdila prevahu kombinácie gemcitabín + vinorelbín ani v porovnaní so samotným gemcitabínom a ani v porovnaní so samotným vinorelbínom (tabuľka 1). Zmienku si zasluhujú dve informácie či novinky v tejto štúdiu: druhú líniu liečby dostalo asi 10 % pacientov a prvýkrát boli okrem dotazníkov QOL použité aj základné geriatrické škály. Škály ADL – Activities of Daily Living, aktivity denného života a IADL – Instrumental ADL, inštrumentálne, nástrojové ADL, s cieľom posúdenia ich výsledkov a súvisu s prežitím pacientov (8). Iba na okraj, podľa autorov použitie IADL s nástrojovými aktivitami ako žehlenie, pranie bolo v Taliansku možné, vzhľadom

Obrázok 3. Celkové prežitie v štúdiu ELVIS (odhad Kaplanovou – Meierovou metódou)



na miestne zvyky, iba u žien. A nakoniec – autori správne naznačili potrebu štúdií s kombináciami na báze karboplatiny (8). V súhrne – v štúdiu MILES kombinovaná liečba mala väčšiu toxicitu a nepriinesla preukazné zlepšenie prežitia.

WJTOG 9904 (West Japan Thoracic Oncology Group trial 9904) – japonská štúdia publikovaná v roku 2006 – porovnala monoterapiu docetaxelom vs. vinorelbínom (9). Docetaxel bol použitý v dávke 60 mg/m² D1, NC: D22, vinorelbín: 25 mg/m², D1 + 8, NC: D22. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 1. Napriek predĺženiu PFS sa v ramene s docetaxelom nepodarilo predĺžiť OS.

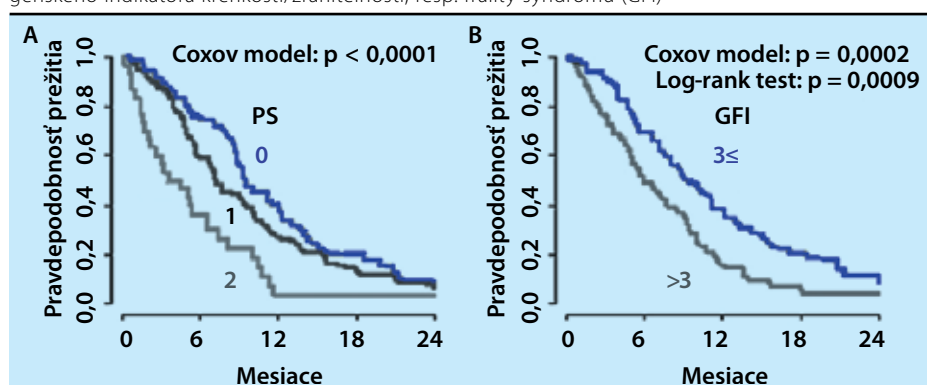
HORG (Hellenic Oncology Research Group) potvrdila v štúdiu porovnávajúcej docetaxel (38 mg/m² D1 + 8, NC: D22) s vinorelbínom (25 mg/m², D1 + 8, NC: D22) približne rovnakú efektivitu liečby v oboch ramenách štúdie (tabuľka 1). Taktiež toxicita sa nelíšila (10).

IFCT-0501 (Intergrupe Francophone de Cancérologie Thoracique trial 0501) – štúdia publikovaná na ASCO 2010 a v roku 2011 in extenso je pokladaná za prelomovú pri liečbe starších pacientov s pokročilým NSCLC. V štúdiu bolo rando-

Tabuľka 2. Odpoveď na liečbu a prežitie v IFCT-0501

Odpoveď na liečbu a prežitie	Monoterapia (n = 211)	Kombinácia (n = 210)	p
PR	10,9 %	29,05 %	< 10 – 5
PR + SD	56,4 %	67,62 %	0,02
PD	21,8 %	7,14 %	< 10 – 4
Neudaná odpoveď	21,18 %	25,23 %	NS
PFS – medián	3,0 mes	6,1 mes	< 10 – 6
OS – medián	6,2 mes	10,3 mes	0,00004

PR – parciálna odpoveď, SD – stabilizované ochorenie, PD – progresia ochorenia, PFS – prežitie bez progresie, OS – celkové prežitie, Neudaná odpoveď: pre úmrtie, zhoršenie stavu, toxicitu, vystúpenie zo štúdie

Obrázok 4. Celkové prežitie v štúdiu NVALT 3 v závislosti od výkonnostného stavu (PS) a Groningenského indikátora krehkosti/zraniteľnosti, resp. frailty syndrómu (GFI)**Tabuľka 3.** Prospektívne klinické štúdie zamerané na liečbu TKI EGFR pri NSCLC u starších pacientov

Štúdia (cit)	Ramená	N	RR (%)	PFS medián	OS medián	HR pre úmrtie (95 % CI)	QOL (parametre)
Dana Farber (14)	E	80	10	3,5 m	10,9 m		
	EGFR+	9	33		> 15 m	0,20 (0,05 – 0,83)*	
LOG Kyushu (15)	G	50	25	4 m	10 m		Priaznivejšie
	EGFR+	7	71		> 27 m		
INVITE (16)	G	97	3,1	2,7 m	5,9 m	0,98 (0,66 – 1,47)	Priaznivejšie
	Vn	99	5,1	2,9 m	8,0 m		
GTOW (17)	E	144	7,8	2,4 m	7,3 m	1,24 (0,9 – 1,71)	
	Vn + C	140	28,3***	4,6 m***	8,4 m		
	Gem	44	7	3,7 m	6,8 m		Podobné
Linberger CCC (18)	E	51	0	2,8 m	5,8 m		
	E + Gem	51	21	4,1 m	5,6 m		
	Vn (p. o.)	56	8,9	2,5 m	9,3 m		
Taipei VH (19)	E	57	22,8	4,6 m*	11,7 m		Priaznivejšie
	EGFR+	9		8,4 m	22,8 m		
NEJ 003 (20)	EGFR+	31	74	12,3 m	33,8 m		

E = erlotinib, G = gefitinib, Vn = vinorelbín, C = karboplatina, Gem = gemcitabín, RR = miera odpovedí na liečbu, PFS = prežitie bez progresie ochorenia, OS = celkové prežitie, QOL = kvalita života, m = mesiace, *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001

mizovaných 451 účastníkov vo veku 70 – 89 rokov k liečbe vinorelbínom alebo gemcitabínom vs. kombináciou paklitaxel + karboplatina (Pcx + C). Všetci pacienti dostali pri progresii ochorenia 2. líniu liečby – erlotinib. Primárnym cieľom bolo celkové prežitie (11). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 1, podrobnejšie v tabuľke 2 (11).

Pravdepodobnosť prežitia 1 roka bola pri kombinovanej liečbe 44,5 % (95 % CI 37,9 – 50,9) a pri monoterapii 25,4 % (19,9 – 31,3). Riziko smrti bolo pri kombinovanej liečbe znížené v porovnaní s monoterapiou o 36 % (HR: 0,64, 95 % CI: 0,52 – 0,78, p < 0,0001) (11).

JCOG0803, resp. JCOG0803/WJOG4307L (Japan Clinical Oncology Group trial 0803 a West

Japan Oncology Group trial 4307L) je prvá randomizovaná štúdia zameraná výlučne na starších pacientov (vo veku 70 rokov a viac), ktorá porovnáva monoterapiu (docetaxelom) s kombináciou na báze cisplatiny (docetaxel + cisplatina) (12). Pridanie cisplatiny k docetaxelu, v porovnaní so samotným docetaxelom neprineslo zlepšenie prežitia a parametre QOL boli priaznivejšie pri monoterapii (tabuľka 1).

NVALT 3 je holandská multicentrická štúdia, ktorej hlavným cieľom bolo zistiť, ktorá z dvoch používaných schém chemoterapie na báze karboplatiny (PC: paklitaxel + karboplatina vs. GC: gemcitabín + karboplatina) vedie k vyššiemu skóre QOL a určiť, či komplexné geriatrické

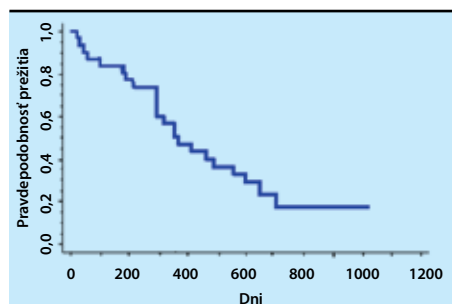
posúdenie stavu (CGA) môže byť použité ako prognostický nástroj na identifikovanie skupiny pacientov s väčším úžitkom z chemoterapie v zmysle vyššej QOL a nižšej toxicity liečby (13). Do štúdie bolo zaradených 181 pacientov vo veku 70 rokov a viac, vo výkonnostnom stave WHO 2 a menej. Chemoterapia bola plánovaná do 4 cyklov. Na posúdenie QOL bol použitý dotazník EORTC QLQ C30 a modul na karcinóm pľúc LC13. Určenie CGA zahŕňalo niekoľko nástrojov vrátane už spomínaných ADL, IADL a GFI (Groningen frailty indicator, Groningenský indikátor krehkosti/zraniteľnosti, resp. frailty syndrómu). Dve skúmané kombinácie chemoterapie sa nelíšili v prežití bez progresie ochorenia, v celkovom prežití a ani vo svojom vplyve na QOL (tabuľka 1). Odlišnosti boli (známe a očakávané) v toxicite: vyššia hematologická toxicita pri GC a vyššia neurologická toxicita a alopecia pri PC. CGA umožnilo iba limitovaný odhad toxicity. Výsledky QOL a aj CGA (GFI, IADL, GDS – geriatric depression scale, geriatrická škála depresie) mali prognostický význam. Vplyv PS a GFI na OS je na obrázku 4 (upravené podľa 13).

Medián OS v mesiacoch bol u pacientov s PS 0: 9,4 mesiaca, PS 1: 7,2 a PS 2: 3,5 mesiaca, u pacientov s GFI 3 a menej: 9,2 vs. 5,9 mesiaca pri GFI viac ako 3 (13). Výsledky mimoriadne zaujímavej a pre prax dôležitej štúdie NVALT 3 zostali (nezaslúžene) v tieni už spomínanej IFCT-0501. Potvrdzujú možnosť použitia štandardných kombinácií na báze karboplatiny aj u starších pacientov. Rozhodnutie o liečbe by sa teda malo riadiť podľa stavu pacienta a podľa očakávanej toxicity liečby, ktorá sa pri jednotlivých kombináciách významne líši.

Cieľená liečba

Aktuálne sa v liečbe NSCLC u starších pacientov používajú všetky molekulárne cieľené lieky dostupné aj pre mladších pacientov, t. j. tyrozínkinázové inhibítory receptora epidermálneho rastového faktora (TKI – EGFR) erlotinib a gefitinib, inhibitor VEGF bevacizumab a najnovšie aj inhibitor ALK receptorovej tyrozínkinázy a jej onkogénnych variantov (t. j. ALK fúzií a určitých ALK mutácií) – crizotinib. Najväčšia pozornosť bola u starších pacientov venovaná TKI – EGFR erlotinibu a gefitinibu. Prehľad klinických štúdií fázy II zameraných na ich použitie u seniorov vo veku 70 rokov a viac je v tabuľke 3.

Dana-Farber Cancer Institute v Bostone bol vedúcim pracoviskom v realizácii štúdie s erlotinibom v prvej línii liečby pokročilého NSCLC so zameraním na osoby vo vyššom veku. Bolo zaradených 80 pacientov vo veku 70 rokov a viac, vo výkonnostnom stave 0 – 2 (14). Mutačný stav

Obrázok 5. Prežitie bez progresie ochorenia v štúdiu NEJ 003

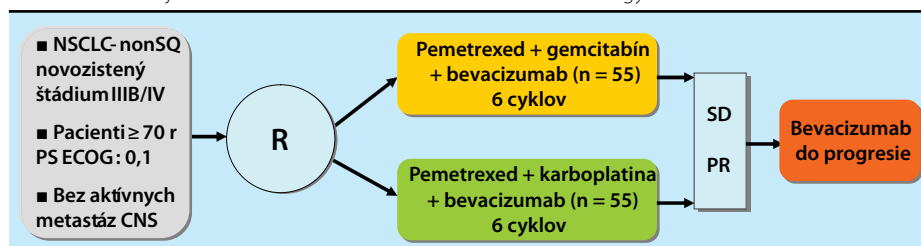
EGFR bol stanovený u 43 pacientov, pozitívny bol u 9. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3. Štúdia ukázala, že liečba starších pacientov erlotinibom v prvej línii je možná a zreteľne výhodná je pri prítomnosti mutácií EGFR (EGFR M+) zvyšujúcich citlivosť k liečbe.

LOG Kyushu (Lung Oncology Group in Kyushu) publikovala podobnú štúdiu, ale s použitím gefitinibu (15). Liečba bola aktívna v skupine pacientov (75 rokov a viac) a zvlášť pozitívny výsledok bol v skupine s EGFR M+ (7 zo 17 analyzovaných vzoriek) – tabuľka 3. V štúdiu participovalo 62 % žien a 82 % pacientov malo adenokarcinóm (15).

INVITE je randomizovaná štúdia, ktorá porovnávala gefitinib s vinorelbínom v skupine 196 predtým neliečených pacientov vo veku 70 rokov a viac (16). Výrazne prevažovali muži (77,3 %) a fajčiari (aktívni alebo bývalí – vyše 80 %). Najčastejší histologický typ bol skvamocelulárny karcinóm. Štúdia odrážala reálny pohľad na NSCLC v Európe. Štatisticky neboli preukazné rozdiely medzi študijnými ramenami v prežití a parametre kvality života boli priaznivejšie pre gefitinib. Všetky hodnoty RR, PFS, OS však boli numericky vyššie v ramene s vinorelbínom (tabuľka 3). Analýzy mutačného stavu EGFR sa neuskutočnili (16).

GTOWG (German Thoracic Oncology Working Group) publikovala v roku 2010 randomizovanú štúdiu zameranú na prvú líniiu liečby pokročilého, metastatického NSCLC u seniorov vo veku 70 rokov, ktorej primárnym cieľom bolo preukázať noninferioritu erlotinibu oproti kombinovanej chemoterapii karboplatina + vinorelbín v PFS (17). V celej študijnej populácii (284 pacientov) sa tento cieľ nepodarilo dosiahnuť: PFS v mediáne pri erlotinibe 2,4 mes, pri chemoterapii 4,6 mes (HR pre PFS: 1,6, p: 0,0005). U celoživotných nefajčiarov nebol rozdiel v PFS a OS medzi erlotinibom a chemoterapiou. Analýzy biomarkerov (EGFR M+) zatiaľ neboli publikované (17).

LINEBERGER CCC (Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina) koordinoval americkú randomizovanú štúdiu s tromi ramenami: gemcitabín (Gem) vs. erlotinib (E)

Obrázok 6. Dizajn štúdie Sarah Cannon Research Institute Oncology Research Consortium

vs. erlotinib + gemcitabín (E+Gem). Zaradených bolo celkom 146 pacientov vo veku 70 rokov, bez selekcie podľa biomarkerov (18). Hlavným cieľom štúdie bola miera 6-mesačného PFS, výsledok pri Gem: 22 % (95 % CI: 11 – 35), E: 24 % (95 % CI: 13 – 36) a pri E+Gem: 25 % (95 % CI: 15 – 38). Ďalšie výsledky sú zhrnuté v tabuľke 3. Podľa autorov neopravňujú E alebo E+Gem pre ďalší výskum v neselektovanej populácii (18).

TAIPEI VGH (Taipei Veterans General Hospital) bol vedúcim centrom Taiwanskej multicentrickej randomizovanej štúdie, v ktorej bol porovnaný orálny vinorelbín oproti erlotinibu v prvej línii liečby pacientov vo veku 70 rokov a viac (19). Prevažujúcim histologickým typom NSCLC bol adenokarcinóm (takmer 2/3). Vzorky nádoru neboli podmienkou zaradenia do štúdie. Analýzy EGFR mohli tak byť vykonané iba u časti pacientov. Výsledky potvrdili, že aj orálny vinorelbín a aj erlotinib sú aktívne lieky, podľa autorov však v taiwanskej populácii je erlotinib efektívnejší, zvlášť v skupine pacientov s EGFR M+ (tabuľka 3).

NEJ 003 (North-East Japan Study Group trial 003) publikovaná in extenso v septembri 2012 je už „štúdiou novej generácie“. Liečba gefitinibom bola overená v skupine pacientov vo veku 75 rokov a viac, avšak podmienkou zaradenia bol nádor s EGFR M+ (20). Medián veku účastníkov štúdie bol 80 rokov (75 – 87), PS: 0 – 2. Výsledky docieľené v tejto skupine pacientov sú porovnateľné s tými, ktoré sa dosahujú pri nádoroch s EGFR M+ stavom u mladších pacientov (tabuľka 3), obrázok 5 (20).

V súvislosti so štúdiou NEJ 003 si zasluhujú pozornosť aj výsledky štúdie NEJ 001 zameranej na pacientov v zlom výkonnostnom stave (PS 3 – 4: 22 z 29 zaradených), avšak s NSCLC EGFR M+ (21). Výsledky liečby gefitinibom tu boli: RR: 66 %, medián PFS: 6,5 mes, medián OS: 17,8 mes a 63 % pacientov prežilo 1 rok, pričom došlo k „dramatickému zlepšeniu PS“ z 3 – 4 na 1 – 0 u 15 z 22 pacientov (21). Štúdie NEJ 001 a NEJ 003 potvrdzujú vysokú efektivitu liečby TKI EGFR, tu gefitinibom, u pacientov s EGFR M+ NSCLC bez ohľadu na vek a bez ohľadu na iničiálny výkonnostný stav.

Štúdie s erlotinibom a gefitinibom v prvej línii liečby pokročilého, metastatického NSCLC

u starších pacientov (tabuľka 3) z historického pohľadu prebiehali podobne ako väčšie štúdie u mladších, resp. u pacientov bez vekového vymedzenia – od necieľeného použitia v širokej populácii až po cieľené použitie pri nádoroch s pozitívnym mutačným stavom EGFR. Aktuálne poznatky z randomizovaných štúdií fázy III potvrdzujú v prvej línii lepšiu účinnosť liečby erlotinibom alebo gefitinibom v skupine pacientov s EGFR M+ nádormi a lepšiu účinnosť štandardnej kombinovanej chemoterapie pri EGFR M– nádoroch (22, 23).

Bevacizumab je aktuálne jediný inhibítor VEGF a nádorovej angiogenézy schválený pri pokročilom, metastatickom NSCLC regulačnými úradmi v EÚ, USA a v ďalších krajinách. Kľúčové registračné štúdie ECOG 4599 a AVAIL sú dobre známe a neobmedzovali vstup pacientov na účasť vekom (24, 25). Ich retrospektívne analýzy naznačili, že aj v skupine starších pacientov je pri pridaní bevacizumabu k chemoterapii docieľované vyššie percento odpovedí na liečbu a predĺženie PFS v porovnaní so samotnou chemoterapiou (26, 27). Dva rozsiahle programy SAIL a ARIES (spolu vyše 4 000 pacientov) ukázali prakticky rovnaké PFS a OS u starších pacientov (65 rokov a viac, aj 70 rokov a viac) ako u mladších (28, 29). Štúdia ECOG naznačila vyššiu toxicitu chemoterapie s bevacizumabom u starších pacientov, SAIL, AVAIL a ARIES nie. Špecificky u starších pacientov však bola zatiaľ publikovaná iba jedna prospektívna, multicentrická, randomizovaná štúdia chemoterapie s bevacizumabom, realizovaná v USA (Sarah Cannon Research Institute Oncology Research Consortium) (30). Jej dizajn je na obrázku 6.

Výsledky výrazne favorizujú kombináciu pemetrexed, karboplatina, bevacizumab: medián PFS 10,2 mes (95 % CI: 6,3 – 12,7) vs. 4,7 mes (95 % CI: 3,8 – 5,8) pri pemetrexede + gemcitabíne + bevacizumabe, p = 0,0011, OS medián 14,8 mes (10,25 – nedosiahnutý) vs. 7,5 mes (95 % CI: 5,6 – 11,3), p = 0,0017, pre kombinácie v uvedenom poradí. Profil toxicity bol vo všeobecnosti priaznivejší pre kombináciu s karboplatinou (30). Výsledky štúdie sú v súlade s prebiehajúcim klinickým výskumom u pacientov bez obmedzenia

Tabuľka 4. Prospektívne klinické štúdie fázy II zamerané na druhú líniu liečby pokročilého, metastatického NSCLC u starších pacientov

Autor (cit)	Ramená	N	RR (%)	PFS medián CI	OS medián	QOL (parametre)
Tibaldi (39)	Dcx	33	21,2	4 m	6 m	
Rossi (40)	E	31	16	3 m	9 m	
LeCaer (41)	E*	26	10		7,1 m**	Podobné
	Dcx/Gem*	24	25		9,4 m**	

Dcx = docetaxel, E = erlotinib, Gem = gemcitabín, m = mesiace

*Prvá línia liečby pred E; Dcx/Gem, prvá línia liečby pred Dcx/Gem; E, **OS: od začiatku prvej línie

veku, ktorý naznačuje, že kombinácie platiny, pemetrexedu a bevacizumabu sú aktuálne najúčinnnejšou liečbou pacientov s neskvamocelulárnym karcinómom pľúc a pri EGFR+ nádoroch vedú k výsledkom porovnateľným s liečbou EGFR+ nádorov s TKI EGFR (31).

Crizotinib nebol študovaný špecificky v populácii starších pacientov. V kľúčových štúdiách PROFILE 1001 a PROFILE 1005 však participovali pacienti v širokom vekovom rozpätí (21 – 79 rokov a 29 – 82 rokov, v uvedenom poradí) (32, 33). Nie je žiadny signál o odlišnej efektivitě crizotinibu u starších alebo mladších. Vek pacienta by nemal nijako ovplyvňovať rozhodnutie o liečbe crizotinibom.

Druhá línia liečby

Pre druhú líniu liečby, resp. pre liečbu po zlyhaní iniciálnej systémovej liečby, sú regulačnými úradmi v EÚ registrované docetaxel, erlotinib, gefitinib (pri EGFR+ nádoroch), pemetrexed (pri karcinómoch bez prevahy skvamóznej zložky) a v čase písania tohto článku bola (EMA/CPMH) schválená aj indikácia crizotinibu v EÚ „pre liečbu dospelých s predtým liečeným ALK-pozitívnym pokročilým NSCLC“ (34). Retrospektívna analýza kľúčovej štúdie zameranej na chemoterapiu v druhej línii liečby pokročilého, metastatického NSCLC, JME1, v ktorej bol porovnaný pemetrexed oproti docetaxelu, v skupine pacientov vo veku 70 rokov a viac ukázala v ramene s pemetrexedom priaznivejšiu toxicitu, zvlášť znížený počet febrilných neutropénií 2,5 % vs. 19 %, $p = 0,025$, mediány PFS: 4,6 vs. 2,9 mes (HR = 0,72, 95 % CI: 0,43 – 1,21) a OS: 9,5 vs. 7,7 mes (HR = 0,86, 95 % CI: 0,53 – 1,42). Nebol žiadny preukazný rozdiel vo výsledkoch liečby starších a mladších pacientov (35). Podobne retrospektívna analýza štúdie BR21 zameranej na porovnanie erlotinibu oproti placebo v druhej a v tretej línii liečby pokročilého, metastatického NSCLC preukázala benefit liečby erlotinibom aj v skupine starších pacientov vo veku 70 rokov a viac: mediány PFS: 3,0 vs. 2,1 mes (HR = 0,63, 95 % CI: 0,44 – 0,90, $p = 0,009$), OS: 7,6 vs. 5,0 mes (HR = 0,92, 95 % CI: 0,64 – 1,34, $p = 0,67$). Nebol rozdiel v OS medzi staršími a mladšími pacientmi liečenými erlotinibom: v mediáne 7,6 vs. 6,4 mes. V QOL bol

priaznivý účinok liečby erlotinibom u starších pacientov podobný ako u mladších, aj keď u starších pacientov bola častejšie potrebná redukcia dávky erlotinibu, 64 % starších vs. 82 % mladších dostalo > 90 % plánovanej dávky (36).

Efektivita liečby erlotinibom bola preukázaná v druhej a v tretej línii liečby oproti placebo v neselektovanej populácii, a to bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť EGFR+ (37). Efektivita gefitinibu nie (38). Jeho použitie je v súčasnosti obmedzené výlučne pre pacientov s EGFR+ nádormi. Tu je však indikovaný bez ohľadu na líniu liečby, vek pacienta alebo výkonnostný stav, ako už bolo naznačené v predchádzajúcom texte. Prospektívne štúdie zamerané na druhú líniu liečby špecificky u starších pacientov sú veľmi zriedkavé (tabuľka 4).

Tibaldi a spol. v talianskej multicentrickej štúdii potvrdili docetaxel v dávke 37,5 mg/m² (D1+D8, NC: D22) ako možnú liečbu u pacientov vo veku 70 rokov a viac (tabuľka 5). Najčastejšia toxicita: neutropénia stupňa III bola u 9 % a stupňa IV u 0 % pacientov (39).

Rossi a spol. použili v druhej línii erlotinib u pacientov vo veku 65 rokov a viac (medián 75 rokov) s cieľom overiť retrospektívne analýzy BR21 zamerané na starších pacientov (40). Výsledky tejto prospektívnej štúdie potvrdili aktivitu a bezpečnosť liečby erlotinibom u starších pacientov v neselektovanej populácii (tabuľka 5).

LeCaer a spol. publikovali nedávno výsledky francúzskej randomizovanej štúdie fázy II - GFPC 0504 zameranej nielen na druhú líniu liečby, ale na liečbu pokročilého, metastatického karcinómu pľúc u starších pacientov v širšom kontexte. V štúdii bolo randomizovaných 100 pacientov (vek 65 rokov a viac, priemer 76), randomizácia bola k liečbe v prvej línii: docetaxel/gemcitabín a pri progresii erlotinib (rameno A) alebo erlotinib a pri progresii docetaxel/gemcitabín (rameno B) (41). Výsledky A vs. B: čas do prvej progresie: 4,7 vs. 2,7 mes, čas do druhej progresie: 7,5 vs. 5,8 mes, OS: 9,4: 7,1 mes, rozdiely neboli štatisticky preukazné (tabuľka 5). Štúdia bola originálna v tom, že pacienti boli stratifikovaní nielen podľa veku, PS, ale aj podľa CGA a aj tým, že vopred definovala druhú líniu liečby (41). Dizajn štúdie (a aj výsledky) pripomínajú štúdiu

fázy III TORCH, kde však bol použitý v ramene A gemcitabín a cisplatina a pri progresii erlotinib, v ramene B erlotinib a pri progresii gemcitabín a cisplatina, a participovali pacienti s PS 0-1, bez zamerania na vek (42). Ak však zvážime skutočnosť, že kombinovaná chemoterapia má vo všeobecnosti vyššiu toxicitu než erlotinib, je celý koncept otázný. Po zlyhaní menej toxikkej liečby erlotinibom, pri progresii ochorenia, často spojennej so zhoršením stavu, bola totiž podaná chemoterapia s vyššou toxicitou, vo všeobecnosti určená pre pacientov vo veľmi dobrom stave, PS: 0-1. Aktuálny štandard pre pacientov v neselektovanej populácii je liečba v prvej línii chemoterapiou a ponechanie TKI EGFR do ďalšej liečby. V skupine pacientov s EGFR+ je však indikovaná liečba v prvej línii TKI EGFR vzhľadom na vyššiu mieru odpovedí na liečbu, predĺženie PFS a zlepšenie QOL (22, 23).

Malobunkový karcinóm pľúc

Na rozdiel od NSCLC je malobunkový karcinóm pľúc (SCLC) charakterizovaný na jednej strane veľkou rýchlosťou delenia nádorových buniek s tendenciou k metastázovaniu, na druhej strane však súčasne aj vysokou senzitivitou na cytostatickú chemoterapiu. Chemoterapia tu dosahuje vysoké percento odpovedí na liečbu (až do 80 – 90 %), preukazuje predlžuje prežitie, zlepšuje jeho kvalitu a má malý, ale preukazný kuratívny potenciál (43). Liečba extenzívneho SCLC aj u starších pacientov (65 alebo 70 rokov a viac) bola preto akceptovaná skôr a širšie ako liečba NSCLC.

Pohľad do histórie

U starších pacientov sa na prelome 80. a 90. rokov 20. storočia používala v liečbe hlavne monoterapia. Niekoľko štúdií fázy II zameraných na starších pacientov, prípadne na starších pacientov a pacientov v horšom celkovom stave: PS ≥ 2 , naznačilo efektivitu tohto postupu. Skúšaný bol tenipozid, epirubicín a hlavne orálny etopozid (44, 45). Pri orálnom etopozide bola RR od 53 % do 84 %. Obyčajne bol liek podávaný v dňoch 1 – 5, v opakujúcich sa cykloch každé 3 – 4 týždne. Výsledky s orálnym etopozidom (pri orálnej dávke: intravenózne = 2 : 1) boli porovnateľné s intravenóznym, pri miernej toxicite a ľahkom podávaní. Začiatkom 90. rokov sa etopozid v monoterapii stal bežne používanou liečbou u starších pacientov.

Randomizované štúdie fázy III

V rokoch 1996 – 1997 boli publikované dve štúdie fázy III, ktoré preukázali výhodu štandardnej kombinovanej parenterálnej liečby nad

monoterapiou orálnym etopozidom u starších pacientov a aj u pacientov s horším PS: 2 – 4.

V štúdií UK MRC (Medical Research Council) bol porovnaný orálny etopozid s intravenóznou liečbou CAV (cyklofosfamid, adriamycín, vinkristín) alebo EV (etopozid, vinkristín), v štúdií LLCG (London Lung Cancer Group) bol porovnaný orálny etopozid s liečbou PE/CAV (striedanie cyklov cisplatina a etopozid s CAV). Obidve štúdie boli predčasne ukončené z etických dôvodov (46, 47). Prekvapujúco, okrem lepšej odpovede a dlhšieho prežitia pacientov bola zistená miernejšia toxicita a rovnaká alebo lepšia kvalita života pri intravenózne terapii. Výsledky oboch štúdií sú zhrnuté v tabuľke 5.

V kombinovanej liečbe SCLC u starších pacientov boli pri SCLC v štúdiách fázy II skúmané viaceré kombinácie chemoterapie: EV (etopozid, vinkristín), TC (tenipozid, karboplatina), PAVE (cisplatina, doxorubicín, vinkristín, etopozid – v menších dávkach), CE (karboplatina, etopozid). Najčastejšie používanou v klinických štúdiách u starších pacientov s MBKP bola kombinácia platiny a etopozidu, zvlášť CE (48, 49, 50). K zníženiu toxicity CE viedlo použitie intravenózneho etopozidu namiesto orálneho a optimalizácia dávkovania karboplatiny podľa AUC (plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie x čas).

Nové poznatky o dávkovaní karboplatiny boli uplatnené v japonskej štúdií JCOG 9702 (Japan Clinical Oncology Group trial 9702). V skupine pacientov s extenzívnym SCLC vo veku 70 rokov a viac, s PS: 0 – 2, bola porovnaná liečba karboplatina (AUC 5, D1) a etopozid (80 mg/m², D1 – 3, NC: D22 až D28) vs. cisplatina (25 mg/m², D1 – 3) a etopozid (80 mg/m², D1 – 3, NC: D22 až D28), podané boli 4 cykly v oboch ramenách (51). Bežne bol používaný G-CSG (granulocytykolónie stimulujúci faktor). Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 6. CE je podľa autorov alternatívou k liečbe PE u starších pacientov. Štúdia je zaujímavá aj tým, že uvádza počet pacientov liečených druhou líniou po PD: 59 %. Použité boli platinové kombinácie, retreatment (opakovaná liečba) alebo irinotekan, vyvážené v oboch ramenách (51).

Druhá línia liečby

Aktuálne je najčastejšie používaná liečba pri extenzívnom SCLC u starších pacientov kombinácia CE. V druhej línii je v EÚ v úvahe retreatment (ak po ukončení liečby nedôjde k progresii aspoň tri mesiace), použitie kombinácie CAV, a topotekan. Žiadny z týchto postupov nebol špecificky overený u starších pacientov, ale štúdie zamerané na druhú líniu liečby MBKP nemali obvyčajne veko-

Tabuľka 5. Štúdie fázy III zamerané na chemoterapiu starších pacientov pri SCLC

Štúdia	Ramená	N	RR (%)	PFS medián	OS medián	HR pre úmrtie (95 % CI)	QOL parametre
UK MRC (46)	E (p.o.)	171	45		130 d	1,35 (1,03 – 1,79)*	Priažnivejšie
	CAV, EV	166	51		183 d		
LLCG (47)	E (p.o.)	66	33	3,6 m	4,8 m		Podobné
	PE/CAV	67	46**	5,6 m***	5,9 m		
JCOG 9702 (51)	CE	110	73	5,2 m	10,6 m		
	PE	109	73	4,7 m	9,9 m		

E = etopozid, CAV = cyklofosfamid, adriamycín, vinkristín, EV = etopozid, vinkristín, PE = cisplatina, etopozid, CE = karboplatina, etopozid, m = mesiace, d = dni, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

vý limit. Čo sa týka doteraz najnovšieho lieku – topotekanu, ani štúdia porovnávajúca intravenóznym topotekanom s CAV a ani štúdie s orálnym topotekanom nemali vekové obmedzenie pre vstup do štúdie (52, 53, 54). V kľúčovej štúdií profitovali z liečby orálnym topotekanom (oproti placebo) aj pacienti vo veku 65 rokov a viac rovnako ako pacienti vo veku pod 65 rokov (54). Zaujímavá je nemecká multicentrická štúdia fázy III, ktorá ukázala, že liečba atenuovanou dávkou intravenózneho topotekanu (iniciálne 1,25 mg/m² vs. 1,5 mg/m², D1-5, NC: D22) – s úpravou podľa tolerancie na 1,0 mg/m² alebo 1,5 mg/m² – je rovnocenná štandardnej dávke. V štúdií participovali pacienti vo veku do 75 rokov, prevažovali pacienti vo veku 60 rokov a viac (55).

Aktuálne štandardy liečby pokročilého, metastatického karcinómu pľúc

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines v časti Senior Adult Oncology venovanej seniorom pri liečbe pokročilého NSCLC aktuálne uvádzajú:

- liečba ako u mladších pacientov, chemoterapia súvisí so zvýšenou QOL oproti samotnej podpornej liečbe
- aktuálne údaje potvrdzujú zlepšenie prežitia pri použití dubletov chemoterapie v porovnaní s monoterapiou
- použitie bevacizumabu u pacientov vo veku 70 rokov a viac s opatrnosťou (56)

Pri malobunkovom karcinóme je zdôraznené, že funkčný stav pacienta je oveľa dôležitejší ako vek pri rozhodovaní o liečbe (čo, samozrejme, platí aj pre NSCLC). Pri kombinácii s etopozidom je odporúčaná nižšia dávka karboplatiny – AUC 5 (v USA je totiž na rozdiel od EÚ karboplatina podávaná štandardne v dávke AUC 6 (57)).

Aktualizované odporúčania ASCO z roku 2011 uvádzajú, že liečba v prvej línii NSCLC a aj v druhej by sa nemala riadiť podľa samotného veku pacienta (58).

Podobne aktuálne nemecké odporúčania zdôrazňujú, že vyšší vek nemôže byť sám o sebe dôvodom nepodania liečby a že väčší význam

v rozhodovaní o liečbe má spektrum ďalších ochorení (59).

Záver

Liečba pokročilého, metastatického karcinómu pľúc u starších pacientov prešla v priebehu posledných desaťročí cestu od terapeutického nihilizmu a odmietania až po jej akceptovanie ako štandardného postupu. Rozhodnutie o liečbe a voľba liekov závisia od stavu pacienta a nie od samotného veku. Pozitívny vplyv na dĺžku prežitia a kvalitu života je pri liečbe starších pacientov podobný ako u mladších. Žiaľ, širšia odborná a aj laická verejnosť vidí veci často inak. Docielené úspechy sú málo známe. Úspešne liečený pacient je liečený onkológom. Keď sú vyčerpané liečebné možnosti a dochádza k zhoršeniu stavu s ťažko zvládnuteľnými symptómami, pacienti sa stretávajú s inými lekármi. Sú často a opakovane hospitalizovaní na rôznych oddeleniach – interných, pneumologických, geriatrických, doliečovacích (tu je zjavný nádech ironie), atď. Vzniká tak obraz „neliečiteľného ochorenia“, devastujúceho nielen pacienta a jeho okolie, ale nakoniec aj zdravotníckych pracovníkov. Iba malá časť pacientov s terminálnym ochorením je adekvátne liečená na oddeleniach, kde sa začala ich liečba (t. j. na onkologických oddeleniach) alebo na oddeleniach paliatívnej medicíny či v hospicioch. Možnosti domácej starostlivosti a túžba rodiny starať sa o ťažko chorých príbuzných sú limitované. Toto je, zvlášť u starších pacientov, „odvrátená tvár“ úspechov v liečbe karcinómu pľúc. Nemali by sme na ňu zabúdať. Je prinajmenšom rovnakou výzvou ako potreba zlepšenia terapeutických výsledkov.

Literatúra

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61(2): 69 – 90.
2. Maione O, Rossi A, Sacco PC, et al. Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. Ther Adv Med Oncol. 2010; 2(4): 251 – 260.
3. Diba ChS, Pleško I, Hlava P, ed. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. NCZI, Bratislava 2012: 135.
4. Diba ChS, Pleško I, Hlava P, ed. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007. NCZI, Bratislava 2010: 177.

5. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6251 – 6266.
6. 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(1): 66 – 72.
7. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18(13): 2529 – 2536.
8. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(5): 362 – 372.
9. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. 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(22): 3657 – 3663.
10. Karampeazis A, Vamvakas L, Agelidou A, et al. Docetaxel vs. vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a hellenic oncology research group randomized phase III study. *Clin Lung Cancer*. 2011; 12(3): 155 – 160.
11. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 378(9796): 1079 – 1088.
12. Abe T, Yokoyama A, Takeda K, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): An intergroup trial of JCOG0803/ WJOG4307L. *J Clin Oncol*. 2011 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Ed. 29, (15) Suppl. 2011: 7509.
13. Biesma B, Wymenga AN, Vincent A, et al. 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; 22(7): 1520 – 1527.
14. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(7): 760 – 766.
15. Ebi N, Semba H, Tokunaga SJ, et al. A phase II trial of gefitinib monotherapy in chemotherapy-naïve patients of 75 years or older with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(10): 1166 – 1171.
16. Crinò L, Cappuzzo F, Zatlouk P, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10; 26(26): 4253 – 4260.
17. Reck M, von Pawel J, Fischer JR, et al. Erlotinib versus carboplatin/vinorelbine in elderly patients (age 70 or older) with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): A randomized phase II study of the German Thoracic Oncology Working Group. *J Clin Oncol* 2010; 28:15, (suppl; abstr 7565).
18. Stinchcombe TE, Peterman AH, Lee CB, et al. A randomized phase II trial of first-line treatment with gemcitabine, erlotinib, or gemcitabine and erlotinib in elderly patients (age ≥70 years) with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *Thorac Oncol*. 2011 Sep; 6(9): 1569 – 1577.
19. Chen YM, Tsai CM, Fan WC, et al. Phase II randomized trial of erlotinib or vinorelbine in chemo-naïve, advanced, non-small cell lung cancer patients aged 70 years or older. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(2): 412 – 418.
20. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, et al. First-Line Gefitinib in Patients Aged 75 or Older With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. NEJ 003 Study. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(9): 1417 – 1422.
21. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. 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(9): 1394 – 400.
22. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361(10): 947 – 957.
23. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(3): 239 – 246.
24. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 335(24): 2542 – 2550.
25. Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, et al. 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(8): 1227 – 1234.
26. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. 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(1): 60 – 65.
27. Leighl NB, Zatlouk P, Mezger J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAIL). *J Thorac Oncol*. 2010; 5(12): 1970 – 1976.
28. Laskin J, Crinò L, Felip E, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer: safety of avastin in lung trial (MO19390). *J Thorac Oncol*. 2012; 7(1): 203 – 211.
29. Wozniak AJ, Garst J, Jahanzeb M, et al. Clinical outcomes (CO) for special populations of patients (pts) with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC): Results from ARIES, a bevacizumab (BV) observational cohort study (OCS). *J Clin Oncol*. 2010; 28, 15(suppl), Abstr 7618.
30. Spigel DR, Hainsworth JD, Shipley DL, et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(1): 196 – 202.
31. Barlesi F, de Castro J, Dvornichenko V, et al. AVAPERL (MO22089): Final efficacy outcomes for patients (pts) with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) randomised to continuation maintenance (mtc) with bevacizumab (bev) or bev + pemetrexed (pern) after first-line (1L) bev-cisplatin (cis)-pem treatment (Tx). *Eur J Cancer*. 2011; 47, Suppl 2: 16.
32. Camidge DR, Bang Y, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2011; 29, (Suppl): A2501.
33. Riely GJ, Kim D-W, Crinò L, et al. Phase 2 data for crizotinib (PF-02341066) in ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Thor Oncol*. 2011, 6, (Suppl. 2), 411 – 412.
34. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (initial authorisation) Xalkori (crizotinib). 19 July 2012. [online]. Published on 20 July 2012. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002489/smops/Positive/human_smop_000406.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
35. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, Nguyen B, Paul S, McAndrews P, Bunn PA Jr, Kelly K. 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(27): 4405 – 4411.
36. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. 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(14): 2350 – 2357.
37. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(2): 123 – 132.
38. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005; 366(9496): 1527 – 1537.
39. Tibaldi C, Bernardini I, Chella A, et al. Second-line chemotherapy with a modified schedule of docetaxel in elderly patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006; 7(6): 401 – 405.
40. Rossi D, Dennetta D, Ugolini M, et al. 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(4): 231 – 235.
41. LeCaer H, Fournel P, Jullian H, et al. An open multicenter phase II trial of docetaxel-gemcitabine in Charlson score and performance status (PS) selected elderly patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer (NSCLC): the GFPC 02-02a study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 64(1): 73 – 81.
42. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-Line Erlotinib Followed by Second-Line Cisplatin-Gemcitabine Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TORCH Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(24): 3002 – 3011.
43. Pirker R, Berzinec P, Brincat S, et al. Therapy of small cell lung cancer with emphasis on oral topotecan. *Lung Cancer*. 2010; 70(1): 7 – 13.
44. Smit EF, Carney DN, Harford P, et al. A phase II study of oral etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. *Thorax*. 1989; 44(8): 631 – 633.
45. Carney, D., Keane, M., Crogan, L.: Oral etoposide in small cell lung cancer. *Semin. Oncol*. 1992; 19, Suppl. 14, 40 – 44.
46. Girling DJ, Thatcher N, Clark PI, et al. Comparison of oral etoposide and standard multidrug intravenous chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. *Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lancet*. 1996; 348, 9027, 563 – 566.
47. Souhami RL, Spiro SG, Rudd RM, et al. Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Apr 16; 89(8): 577 – 580.
48. Byrne A, Carney DN.: Small cell lung cancer in the elderly. *Semin. Oncol*. 1994; 21, Suppl. 6: 43 – 48.
49. Quoix E, Breton JL, Daniel C., et al. Etoposide phosphate with carboplatin in the treatment of elderly patients with small-cell lung cancer: a phase II study. *Ann. Oncol*. 2001; 12(7): 957 – 962.
50. Larive S, Bombaron P, Riou R, et al. Carboplatin-etoposide combination in small cell lung cancer patients older than 70 years: a phase II trial. *Lung Cancer* 2002; 35(1): 1 – 7.
51. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer*. 2007; 97(2): 162 – 169.
52. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for

the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999; 17(2): 658 – 667.

53. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):2086-92. Erratum in: J Clin Oncol. 2007; 25(22): 3387.

54. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006; 24(34): 5441 – 5447.

55. Huber RM, Reck M, Gosse H, et al. Efficacy of a toxicity-adjusted topotecan therapy in recurrent small cell lung cancer. Eur Respir J. 2006; 27(6): 1183 – 1189.

56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 2.2012. Small cell lung cancer. www.cancernetwork.com

57. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 2.2012. Senior adult. [online]. Dostupné na: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp>

58. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2011; 29(28): 3825-3831.

59. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedi-

zin und die Deutsche Krebsgesellschaft. Pneumologie. 2010; 64 Suppl 2: 1 – 164.

doc. MUDr. Peter Beržinec, CSc.

Onkologické oddelenie, Špecializovaná nemocnica sv. Svorada, n. o, Zobor
Výučbová základňa SZU
Kláštorská 134, 949 88 Nitra
berzinec@snzobor.sk

