

# Yaşlı Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastaya Yaklaşım

## Management of Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly

Deniz Köksal

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

### ÖZET

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin %80'ini oluşturur ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başında gelir. Yaşam süresi uzadıkça, yaşlılarda akciğer kanseri görülmeye insidansı artmaktadır. Yaşlı hastalarda sık görülen komorbid durumlar ve organ fonksiyonlarındaki fizyolojik ilerleyici kayıplar uygun tedavi seçimlerini güçleştirmektedir. Bazı hastalar kemoterapiyi gençler kadar iyi tolere edebilirken, bazıları ciddi toksisiteyle yaşamakta ve tedavi modifikasyonlarına gerek duyulmaktadır. Burada önemli olan standart veya hafifletilmiş tedavinin uygulanacağı hastaları etkin bir biçimde seçmektir. Başlangıçta yapılacak kapsamlı geriatrik değerlendirme yaşlı hastada seçilecek en uygun tedavi rejimini belirlemede yararlı bir araçtır. Günümüze kadar yapılan çok az sayıda çalışmada yaşlı KHDAK'li hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır, bunlarda özellikle ileri evre hastaları içermektedir. Erken evrelerdeki tedaviye yönelik yaşlılara özgü prospektif çalışma yoktur. Bu makalede özellikle yaşlı KHDAK'li hastalarda kapsamlı geriatrik değerlendirme üzerinde durulacak ve yaşlı KHDAK'li hastalarda tüm evrelerdeki güncel tedaviler gözden geçirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, yaşlı, tedavi yaklaşımı, geriatrik değerlendirme

### ABSTRACT

Non-small cell lung cancer (NSCLC) remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, representing 80% of lung cancer cases. As a result of increasing life expectancy, the incidence of lung cancer diagnosed in the elderly is rising. Elderly patients often have comorbid conditions and a progressive physiological reduction in organ function, which make the selection of proper treatment difficult. While some patients are able to tolerate chemotherapy as well as their younger counterparts, others experience severe toxicity and require treatment modifications. Thus, a major issue is effectively selecting patients suitable for standard or attenuated therapy. A comprehensive geriatric assessment performed at baseline is a useful tool that can help the best treatment regimen to be administered in the elderly. Until now, there have been only a few trials specifically focused on elderly NSCLC patients, particularly those with advanced disease. Prospective elderly-specific studies in early stages are still lacking. This paper particularly focuses on comprehensive geriatric assessment in elderly NSCLC patients and reviews the most recent therapies for the treatment of all stages of NSCLC in the elderly.

**Keywords:** Nonsmall cell lung cancer, elderly, management, geriatric assessment

### GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir ve akciğer kanserlerinin %80'inden fazlasını küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır (1). ABD'de yeni tanı almış KHDAK'li olguların medyan yaşı 68 olup, yeni tanı alan hastaların %40'ından fazlası 70 yaş, %14'ü 80 yaş üzerindedir (2). Giderek yaşlanan dünya nüfusu da göz önüne alındığında, önümüzdeki yıllarda daha fazla sayıda yaşlı KHDAK'li hastayla karşı karşıya kalacağımız açıktır.

Günümüzde kişinin gerçek biyolojik yaşını belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle yaşlılık tanımlaması için kronolojik yaş kullanılmaktadır. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda yaşlılık tanımlaması için 65,70 ve 75 gibi farklı kronolojik yaş sınırlamaları kullanılmıştır. Ancak en çok kabul gören sınır, yaşlılıkla ilişkili fizyolojik değişikliklerin giderek artmaya başladığı 70 yaş olmuştur (3). KHDAK'li hastaların büyük çoğunluğu yaşlı olmakla birlikte, kanserin optimal tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda, hasta grubu 65 yaş altı hastalardan oluşmaktadır (4). Son 10 yıldır yaşlı grupta çalışmalar yapılmaya başlanmıştır, an-

Alındığı tarih / Geliş tarihi: 07.05.2012; Kabul tarihi: 07.07.2012

Yazışma adresi / Address for correspondence: Deniz Köksal, Kızılırmak Mah. 1443. Cad. Akıncı Sitesi No:40/13 Çukurambar, 06520 Ankara, Türkiye; E-posta: deniz\_koksal@yahoo.com

© 2013 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) • © Copyright 2013 Turkish Respiratory Society (TRS)

Solunum 2013;15(1):14-20

doi: 10.5152/solunum.2013.003

Makalelerin tam metinlerine [www.solunum.org.tr/dergi](http://www.solunum.org.tr/dergi) adresinden ulaşabilirsiniz. • Available online at [www.solunum.org.tr/dergi](http://www.solunum.org.tr/dergi)

cak bu çalışmalarda da erken 70'li yaşlardaki hastalar çoğunluğu oluşturmaktadır ve 80 yaş üstü hasta az sayıdadır (5, 6).

Yaşlı akciğer kanserli hastalar, gençlerle karşılaştırıldığında, standart tedavileri daha az almaktadırlar (7). Bunun muhtemel nedenleri, toksisiteden çekinme, morbidite ve mortaliteyi artıracak eşlik eden durumların varlığı, tıbbi bakıma ulaşmada zorluk, hasta ve doktor tercihleridir. Ancak kronolojik yaş, hastanın kanser tedavisini tolere edip edemeyeceğine karar vermek için yeterli bir kriter değildir. Aynı yaş grubundaki farklı bireylerin kanser tedavisi toleransı aynı düzeyde olmamaktadır. Çoğu yaşlı hasta standart akciğer kanseri tedavilerini rahatlıkla tolere etmekte ve tedavi yanıtları gençlerle benzer olmaktadır (8, 9).

Yaşlı akciğer kanserli hastalarda, tedavi seçeneklerini belirlerken, eşlik eden komorbid hastalıklar ve yaşlanmayla ortaya çıkan hepatik, renal ve kemik iliği fonksiyonlarındaki fizyolojik kayıplar dikkate alınmalıdır. Sigaranın etyolojide ortak faktör olması nedeniyle, en sık kardiyovasküler ve pulmoner sistem hastalıkları eşlik eder. Komorbid hastalıklar için kullanılan ilaçlar, antikanser ilaçlarla etkileşime geçebilmektedir. Kullanılan pek çok ilaç antikanser ilaçlar gibi sitokrom P450 üzerinden metabolize olmakta, polifarmasi önemli bir sorun oluşturmaktadır (10).

Yaşlı hastalarda kanser tedavisi planlanırken her şeyden önce, bireyin işlevsellik düzeyi ve sahip olduğu fizyolojik kapasite iyi değerlendirilmelidir. *Uluslararası Geriatrik Onkoloji Derneği (SIOG, International Society for Geriatric Oncology)* ve *Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN, National Comprehensive Cancer Network)* 65 yaş üzerindeki hastalarda “Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (KGD)” yapılmasını önermektedir. KGD, rutin olarak alınan hikaye ve yapılan fizik incelemede saptanmayan sorunları saptayabilir, tedavi planlamasına yardımcıdır, tedaviye bağlı yan etki ve komplikasyonları öngörebilir, sağkalımı tahmin edebilir, takipler sırasında ortaya çıkan yeni sorunları tespit edebilir (11, 12).

KGD'nin bileşenlerini altı başlık altında toplayabiliriz. Bunlar: 1) Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi, 2) Komorbid hastalıkların değerlendirilmesi, 3) Bilişsel durumun değerlendirilmesi, 4) Beslenme durumunun değerlendirilmesi, 5) Psikolojik durum ve sosyal desteğin değerlendirilmesi, 6) Kullanılan ilaçların gözden geçirilmesidir. Yaşlı kanser hastasında sistemik tedavi verilmesini engel olabilecek en önemli iki faktör, fonksiyonel durumun bozuk olması ve ciddi komorbid hastalıkların varlığıdır.

**1) Fonksiyonel durumun değerlendirilmesi:** Fonksiyonel durum bir kişinin günlük rutin görevlerini yerine getirebilme yeteneği olarak tanımlanır. Kanserli hastalarda fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi için kullanılan ECOG ve Karnofsky performans skalaları, yaşlı hastalarda yetersiz kalmakta, fonksiyonel durumdaki bozulmayı olduğundan daha hafif değerlendirebilmektedir (13). Bu nedenle yaşlı hastalarda fonksiyonel durumu değerlendirebilmek için Temel Günlük Yaşam Aktiviteleri (TGYA) ve Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri (EGYA) skalaları kullanılmalıdır. TGYA; beslenme, banyo yapma, kişisel bakım, tuvalet kullanma ve transfer gibi bağımsız yaşamı sağlamak için gerekli ama yeterli olmayan aktiviteleri tanımlar. EGYA; alışveriş, yemek hazırlama, ev

işleri, telefon kullanma ve ilaçlarını alma gibi ev hayatını sürdürebilmek için gerekli olan daha karmaşık aktiviteleri kapsar (14). Altmış beş yaş üstünde ECOG performans durumu 2 ve altında olan 363 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, hastaların %9'unda TGYA'de, %38'inde EGYA'de kısıtlama olduğu görülmüştür (13). Yaşlı hastalarda fonksiyonel durumun değerlendirilmesi sağkalımı belirlemenin yanı sıra, kemoterapiye bağlı toksisiteyi de öngörmeyi sağlar (15, 16). Kanser ve Yaşlanma Araştırma Grubu'nun bir çalışmasında, hastanın son 6 ay içinde düşmesi, yürüme kısıtlılığı olması, ilaçlarını kullanırken yardıma ihtiyaç duyması ve sosyal aktivitelerde kısıtlanma olması, kemoterapiyle ilişkili toksisiteyi öngörmeye önemli fonksiyonel parametreler olarak belirlenmiştir (15).

**2) Komorbid hastalıkların değerlendirilmesi:** Yaşlanmayla birlikte komorbid durumlar artmaktadır. Bu nedenle yaşlı akciğer kanserli hastada tedavi yöntemi belirlerken, hastanın komorbid durumlarının yaşam beklentisine ve tedavi toleransına etkisi göz önüne alınmalıdır. Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün 1255 KHDAK'li olgu üzerinde yaptığı çalışmada, Charlson Komorbidite indeksi  $\geq 1$  olan olgu oranı, 65 yaş üzerindeki hastalarda %42 iken, genç grupta %26 bulunmuştur. Yaş sağkalımı etkileyen bağımsız bir faktör değil iken, Charlson Komorbidite indeksi  $\geq 1$  olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (17). **Tablo 1**'de Charlson Komorbidite İndeksi görülmektedir (18). Komorbid durumların varlığı hastanın kanser tedavisi toleransını da etkilemektedir. İleri evre KHDAK'li 70 yaş üstü hastalarda, Charlson Komorbidite İndeksi  $\geq 2$  ise erken dönemde kemoterapiyi terk edenler daha sık bulunmuştur (19).

**3) Bilişsel durumun değerlendirilmesi:** Yaşlı akciğer kanserli hastada tedavi öncesinde bilişsel durum mutlaka değerlendirilmelidir. Hasta, kemoterapi başlanması halinde, tedavi ile ilişkili direktifleri anlayıp uygulayabilecek ve yan etkileri algılayıp iletebilecek bilinç düzeyinde olmalıdır.

**4) Beslenme durumunun değerlendirilmesi:** Tüm yaşlılarda beslenme durumu önemli prognostik faktördür. Kilo kaybı olan yaşlı hastalarda mortalite riski daha yüksek olmakta ve bu durum kanserli hastalarda daha aşikar hale gelmektedir (20).

**5) Psikolojik durum ve sosyal desteğin değerlendirilmesi:** Gençlere oranla daha az olmakla birlikte yaşlı kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde psikolojik sorunlar görülmekte ve sıklıkla depresyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır (21). Sosyal desteği yetersiz olan hastalarda psikolojik sorunlar daha sık görülmektedir. Depresyon varlığı, fonksiyonel durumda bozulmaya ve sağlık kaynaklarının daha fazla kullanımına neden olmaktadır.

**6) Kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi:** Yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Yaşlanmayla vücut yağı artar, sıvı oranı azalır, böbrek fonksiyonları azalır, karaciğer hacmi ve kan akımı azalır. Tüm bunların yanı sıra kullanılan ilaç sayısı artar.

**Tablo 1.** Charlson Komorbidite İndeksi\*

Komorbidite	Puan
Miyokard infarktüsü	1
Kalp yetmezliği	1
Periferik damar hastalığı	1
Serebrovasküler hastalık	1
Demans	1
Kronik akciğer hastalığı	1
Bağ dokusu hastalığı	1
Ülser	1
Hafif karaciğer hastalığı	1
Diyabet	1
Hemipleji	2
Orta veya ağır böbrek hastalığı	2
Uç organ hasarı ile birlikte diyabet	2
Herhangi bir tümör	2
Lösemi	2
Lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör	6
AIDS	6
<b>Charlson komorbidite indeksi sınıflaması</b>	
Hafif	0 puan
Orta	1-2 puan
Ağır	3-4 puan
Çok ağır	≥5 puan

\*Charlson ME, et al. J Chronic Dis 1987;40:373-383.'den uyarlanmıştır (18)

Bunun sonucu olarak ilaç etkileşimleri artar. Bu nedenle kullanılan ilaçlar dikkatle gözden geçirilmeli, gereksiz ilaçlar çıkarılmalı, potansiyel ilaç etkileşimleri açısından uyanık olunmalıdır (22).

Kılavuzlar yaşlı kanserli hastalarda KGD yapılmasını önermekle birlikte, değerlendirme için optimal aracın ne olduğu henüz belirlenmemiştir (11, 12). Rutin KGD uygulaması oldukça uzun ciddi insan gücü gerektiren bir değerlendirmedir. Bir grup araştırmacı kendi kendine uygulanan bir KGD geliştirmiştir (Tablo 2) (23). Bu değerlendirme geçerliliği olan yöntemlerle ölçülen fonksiyonel durum, komorbiditeler, bilişsel durum, beslenme durumu, psikolojik durum, sosyal destek ve ilaç kullanımının değerlendirilmesinden oluşmaktadır. Buradaki üç madde (bilişsel durum, zamanında hazırlanma ve çıkma, Karnofsky performans durumu) doktor tarafından belirlenirken diğerlerini hasta kendisi yanıtlar.

KGD sonunda hastalar üç grupta değerlendirilebilir (24). Grup 1'deki hastalar (*fit, sağlıklı*) sağlıklı, fonksiyonel durumu iyi, önemli komorbiditesi olmayan hastalardır ve standart teda-

**Tablo 2.** Kendi kendine uygulanan kapsamlı geriatrik değerlendirme ölçütü (23)

Bileşen	Ölçüt
Fonksiyonel durum	1. Temel günlük yaşam aktiviteleri
	2. Enstrümental günlük yaşam aktiviteleri
	3. Karnofsky performans durumu (doktor değerlendirmesi)
	4. Karnofsky performans durumu (hasta değerlendirmesi)
	5. Zamanında hazırlanma ve çıkma
	6. Son altı ayda düşme sayısı
Komorbidite	Fiziksel sağlık
Bilişsel durum	Oryantasyon, hafıza, konsantrasyon testi
Psikolojik durum	Hastane anksiyetesi ve depresyon skalası
Sosyal fonksiyonlar	Sosyal aktivite kısıtlanma ölçütü
Sosyal destek	Sosyal destek araştırması
Beslenme	Vücut kitle indeksi Son altı ayda kilo kaybı yüzdesi

vilere adaydırlar. Grup 2'deki hastalar (*prefrail, yarı kırılğan*) bir veya daha çok EGYA'da bağımlılık gösteren iki veya daha az stabil komorbiditesi olan hastalardır. Eğer kanser yaşam beklentisini kısaltıyorsa ve hasta tedaviyi tolere edebiliyorsa standart tedavi uygulanabilir. Grup 2 hastalar rehabilitasyon sonrası standart tedavilere aday olabilirler. Grup 3'deki hastalar (*frail, kırılğan*), TGYA'da tam bağımlı olan, güçsüz, üç veya daha fazla komorbiditesi olan veya en az bir geriatrik sendromu (demans, deliryum, depresyon, düşme, spontan kemik kırıkları gibi) olan hastalardır. Standart tedavi alamaz, destek tedavilerle takip edilirler. Tablo 3'de kırılğan yaşlıyı tanımayla yönelik hazırlanmış bir anket yer almaktadır. Bu anket sonucunda skorun 3 ve üzerinde olması kırılğan yaşlıyı tanımlamaktadır. Yaşın 85 üzerinde olması doğrudan 3 puan almaktadır (25).

## YAŞLI KHDAK'Lİ HASTALARDA EVRELERE GÖRE TEDAVİ

### Erken evre KHDAK'li hastalarda tedavi

Erken evrede standart tedavi olan cerrahi, sadece kronolojik yaşın ileri olması nedeniyle tedavi seçeneği olmaktan çıkarılmamalıdır. Cerrahi tedavi kararı verirken, tümör evresi, yaşam beklentisi, performans durumu, eşlik eden komorbiditeler göz önüne alınmalıdır. İyi cerrahi sonuçlar elde edebilmek için, pre-operatif kalp ve akciğer fonksiyonlarının iyi değerlendirilmesi çok önemlidir (26). Akciğer ve kalp fonksiyonları, performans durumu iyi olan yaşlı KHDAK'li hastalar cerrahi tedaviyi gençler kadar iyi tolere eder ve kür oranları gençlerle benzerdir (27). Standart olarak lobektomi mi uygulanmalı, sınırlı rezeksiyonlar yeterli olabilir mi konusu netlik kazanmamıştır. Ancak retrospektif veriler, sonuçların benzer olduğunu göstermektedir (26). Yüksek postoperatif mortalite nedeniyle pnömonektomiden kaçınılması önerilmektedir (26, 28).

**Tablo 3.** Kırılgan yaşlı anketi (25)

Yaş	75-85	1
	>85	3
Kendi sağlık durumunu değerlendirmesi	İyi, çok iyi, mükemmel	0
	Orta, kötü	1
Temel günlük yaşam aktiviteleri ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyacı olması	Banyo yapmak	1
	Alışveriş	1
	Para idaresi	1
	Transfer	1
	Hafif ev işleri	1
Bazı özel aktivitelerde güçlüğ	Çömelme, eğilme	1
	Ev işleri (süpürme,...)	1
	Üst ekstremitayı omuz üzerine kaldırmak	1
	10 pound'luk (4,5 kg) yükü kaldırma, taşıma	1
	Çeyrek mil (400 m) yürüme	1
	Yazı yazma, küçük objeleri kavrama	1
Skor $\geq$ 3 ise kırılgan yaşlıdır		

Tam rezeke edilmiş KHDAK'li hastalarda adjuvan sisplatin bazı kemoterapilerin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiş ve tedavide standart hale gelmiştir (29-32). Adjuvan kemoterapi çalışmalarına dahil edilen yaşlı hasta sayısı oldukça düşüktür. Yaşın adjuvan kemoterapi sonuçlarına etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, beş büyük randomize çalışmaya (29-31, 33, 34) dahil edilen olgular (n=4584) üç yaş grubuna ayrılmıştır: <65 (n=3269, %71), 65-69 (n=901, %20),  $\geq$ 70 (n=414, %9). Çalışmanın sonunda yaşlı hastaların ( $\geq$ 70 yaş) gençlere oranla daha az sayıda kür aldığı ve sisplatin dozlarını daha düşük olduğu görülmüştür. Sağkalım avantajı üç yaş grubu arasında farklı bulunmamıştır. Kemoterapiye bağlı toksisite açısından da fark gözlenmezken, yaşlı grupta kanser dışı nedenlere bağlı ölümler daha sık gözlenmiştir (35). Adjuvan kemoterapi kararı verirken beklenen potansiyel yarar, yaşam beklentisi, tedavi toleransı, bilişsel durum, eşlik eden komorbid durumlar ve hasta tercihi göz önüne alınmalıdır. Sadece kronolojik yaş nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulanmasından vazgeçilmemelidir (26). Yetmiş beş yaş üzerindeki hastalarda tedavinin gerçek etkinliği ve tolerabilitesi konusunda yeterli çalışma yoktur.

Komorbid durumlar veya hasta tercihiyle cerrahi yapılamayan erken evre hastalarda küratif radyoterapi uygulanabilir (26). Ancak sağkalım avantajı cerrahi kadar iyi değildir (36). Küratif radyoterapi, yaşlı hastalarda gençler kadar iyi tolere edilmekte ve hastalısız, genel sağkalım oranları benzer bulunmaktadır (37). Geniş bir seride küratif radyoterapi uygulanan 1208 KHDAK'li hasta <65, 65-69,  $\geq$ 70 yaş olmak üzere üç grupta değerlendirilmiş ve gruplar arasında sağkalım ve toksisite açısından fark bulunmamıştır (38).

### Lokal ileri evre KHDAK'li hastada tedavi

Lokal ileri evre KHDAK'de en etkili tedavi olan eş zamanlı kemoradyoterapinin yaşlılarda etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Yetmiş yaş üzeri hastalarda tek başına radyoterapi ve eş zamanlı kemoradyoterapinin (günlük karboplatin ile) etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, radyoterapi kolunda 1, kemoradyoterapi kolunda 3 ölüm olması üzerine çalışma erken sonlandırılmış, iki grupta tedavi alan 23'er hastanın genel sağkalımı radyoterapi alan grupta 14.3 ay iken eş zamanlı kemoradyoterapi alan grupta 18.5 ay bulunmuştur (39). Yaşlı ve genç hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapinin etkinliğini araştıran retrospektif çalışmalarda yaşlı ve genç grupta benzer sağkalım avantajları sağlanırken, yaşlılarda kısa dönem hematolojik ve non-hematolojik toksisiteler daha sık görülmüştür (40, 41). Tabii bu çalışmaların sonuçlarını değerlendirirken, seçilmiş yaşlı hastaların çalışmaya dahil edilmiş olduğu göz önünde tutulmalıdır. Yeterli veri olmamakla birlikte performans ve genel sağlık durumu iyi, belirgin kilo kaybı olmayan seçilmiş yaşlı hastalarda eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanabilir (24, 26).

### İleri evre KHDAK'li hastada tedavi

İleri evrede standart tedavi yaşam kalitesini artırmak amaçlı uygulanan palyatif kemoterapidir. Önceki yıllarda ileri evre yaşlı KHDAK'li hastaların tedavisine yönelik kemoterapi çalışmalarını daha ziyade tek ilaçlı tedavileri temel almış ve bu şekilde toksisitenin az olması hedeflemiştir (Tablo 4). Tek ajan vinorelbin tedavisi ile destek tedaviyi karşılaştıran ELVIS çalışmasında 70 yaş ve üzerindeki 154 hasta tek ajan vinorelbin (30mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) ve destek tedavi koluna randomize edilmiştir. Median 57 hafta takip sonunda, vinorelbin grubunda anlamlı sağkalım avantajı ve yaşam kalitesinde düzelme saptanmıştır (5). ELVIS çalışmasından sonra hangi tek ajanın daha etkili olduğu konusunda çalışmalar devam etmiştir. Yetmiş yaş ve üzerinde 182 hastanın dahil edildiği faz 3 çalışmada tek ajan dosetaksel (60 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün, 21 günde bir), tek ajan vinorelbin (25 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) ile karşılaştırılmıştır. Dosetaksel alan grupta genel sağkalım daha uzun (14.3 aya 9.9 ay, p=0.13), hastalısız sağkalım daha uzun (5.5 aya 3.1 ay, p<0.001), genel yanıt oranı (%22.7'ye %9.9, p=0.019) daha yüksek bulunmuş ve semptomlar belirgin düzelmiştir. Dosetaksel grubunda daha sık görülen nötropeni dışındaki yan etkiler iki grupta benzer oranda bulunmuştur. Bu çalışma tek ajan dosetakselin yaşlılarda kullanılabileceğini göstermiştir (42).

Yetmiş yaş üstü hastalarda yapılan iki büyük faz 3 çalışmada tek ajan vinorelbin, platin dışı kombinasyon kemoterapileriyle karşılaştırılmıştır (Tablo 4) (6, 43). Tek ajan vinorelbinin (30 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir), vinorelbin-gemcitabin (vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup>, gemcitabin 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) kombinasyonu ile karşılaştırıldığı çalışmada, kombinasyon kolunda anlamlı sağkalım avantajı görülmüştür (43). Daha geniş kapsamlı olan MILES çalışmasında, tek ajan vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir), tek ajan gemcitabin (1200 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) ve vinorelbin-gemcitabin (vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup>, gemcitabin 1200 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) kombinasyonu ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında sağkalım ve yaşam kalitesi açısından fark

**Tablo 4.** Yaşlı ileri evre KHDAK'li hastalarda platin dışı kemoterapilerin etkinliğini araştıran Faz 3 çalışmalarının sonuçları

Araştırma	Yaş	Tedavi rejimi	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)	Median sağkalım (ay)
ELVIS, 1999 (5)	≥70	Vinorelbine	76	20	6.5
		Destek tedavi	78	-	4.8
Kudoh, 2006 (42)	≥70	Vinorelbin	91	9.9	9.9
		Dosetaksel	88	22.7	14.3
Fraschi, 2000 (43)	≥70	Vinorelbin	60	15	4.2
		Vinorelbin-gemsitabin	60	22	6.7
MILES, 2003 (6)	≥70	Vinorelbin	233	18	8.3
		Gemsitabin	233	16	6.5
		Vinorelbin-gemsitabin	232	21	6.9

bulunmamıştır. Kombinasyon grubunda kemoterapi toksisitesi daha sık görülmüştür (6). MILES çalışması sonrasında platin dışı kombinasyonlar önerilmemiştir. Bu iki büyük çalışmanın sonuçlarının farklı çıkmasının hasta seçiminden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir diğer çalışmada 65 yaş üstü, ECOG performans durumu 2 ve altında olan hastalarda, dosetaksel-gemsitabin kombinasyonu (dosetaksel 30 mg/m<sup>2</sup>, gemsitabin 800 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günler, 28 günde bir), tek ajan dosetaksel (dosetaksel 36 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günler, 28 günde bir) ile karşılaştırılmış. Progresyonsuz sağkalım kombinasyon kolunda daha uzun iken, genel sağkalım farklı bulunmamıştır (44). Sonuç olarak platin dışı kombinasyon rejimlerinin kullanılmasını önerilmemektedir.

Yaşlılarda sisplatin bazı kemoterapilerin kullanımı konusunda etkinlik ve tolerabilite açısından endişeler olmuştur. Çünkü renal fonksiyonlarda bozulma, periferik nöropati, bulantı kusma sonucu dehidratasyon, iştme kaybı yaşlılarda daha sık görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla, performans durumu iyi fit yaşlı hastalarda platinli rejimlerin kullanılabilirliği ve tedaviyi gençler kadar iyi tolere ettiklerini gösteren çalışmalar vardır. Japonya'dan yapılan bir çalışmada 70 yaş ve üstü hastalar randomize edilerek bir gruba kombine dosetaksel-sisplatin (dosetaksel 20 mg/m<sup>2</sup>, sisplatin 25 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günler, 28 günde bir), diğer gruba tek ajan dosetaksel (25 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günler, 28 günde bir) verilmiştir. Ara analizlerde kombinasyon tedavisinin anlamlı olarak daha etkili olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (45). KHDAK'li hastaların birinci basamak tedavisinde tek ajan gemsitabini (gemsitabin 1250 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) kombine gemsitabin-karboplatin (gemsitabin 1250 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, karboplatin 5AUC, 1.gün, 21 günde bir) ile karşılaştıran çalışmada, kombinasyon rejiminde gençlerde daha belirgin olmak üzere yaşlılarda da genel sağkalımın daha iyi olduğu, hematolojik toksisitenin yaşlılarda daha sık olduğu saptanmıştır (46). Yakın zamanda yapılan bir diğer faz 3 çalışmada 70-89 yaş arası, ECOG performans durumu 0-2 olan hastalara, haftalık paklitaksel ve karboplatin kemoterapisi (paklitaksel 90 mg/m<sup>2</sup>, 1, 8 ve 15. günler, karboplatin 6 AUC, 1. gün, 28 günde bir) veya tek ajan gemsitabin (1150 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) veya vinorelbin (25 mg/m<sup>2</sup>, 1 ve 8. günler, 21 günde bir) verilmiştir. Genel sağkalım

kombinasyon tedavisinde daha uzun bulunmuştur. Ancak, grade 3-4 hematolojik toksisite ve tedavi ilişkili ölümler kombinasyon grubunda daha sık bulunmuştur (47). Sisplatinin, üçüncü jenerasyon ilaçlarla kombinasyonunun karboplatinin üçüncü jenerasyon ilaçlarla kombinasyonuna göre küçük bir sağkalım avantajı sağladığı bilinmektedir. Ancak karboplatinin bulantı, kusma ve renal toksisite yapıcı etkisinin daha düşük olması ve uygulama kolaylığı yaşlı hastalarda tercih edilmesini sağlayabilir. Sonuç olarak performans durumu 0-1, organ fonksiyonları iyi ve majör komorbiditesi olmayan fit yaşlı hastalarda platin bazı kemoterapiler kullanılabilir (48). Seksen yaş üstü hastalardaki tedavi konusunda halen çok az veri vardır. Yetmiş - 79 yaş için var olan verileri 80 yaş üstü gruba uygularken dikkatli olmak gerekir.

Hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden erlotinib, ileri evre yaşlı KHDAK'li hastalarda etkilidir ve nispeten iyi tolere edilir (26). Erlotinibin birinci basamak tedavide kullanıldığı faz 2 çalışmada, 70 yaş ve üzeri 80 hastaya erlotinib verilmiştir. Hastaların %10'unda parsiyel yanıt, %41'inde stabil yanıt elde edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım 3.5 ay iken genel sağkalım 10.9 ay bulunmuştur. Bir ve iki yıllık sağkalım hızları sırasıyla %46 ve %19'dur. En sık görülen toksik etkiler akneiform döküntü (%79) ve diyare (%69) olmuştur (49). Yakın zamanda yapılan faz 3 çalışmada standart paklitaksel-sisplatin kemoterapisine eklenen bevacizumab tedavisi non-skuamoz KHDAK'de birinci basamak tedavide progresyonsuz ve genel sağkalımı anlamlı olarak uzatmıştır (50). Ancak bu çalışmaya dahil edilen 70 yaş ve üzerindeki 224 hasta ayrı ele alındığında, tedaviye bevacizumab eklenmesi genel sağkalımı artırmamış, sadece progresyonsuz sağkalımda bevacizumab lehine bir miktar düzelme sağlamıştır. Bevacizumab eklenen yaşlı hastalarda grade 3 toksik etkiler daha sık görülmüştür (51). Bevacizumabın yaşlı hastalarda kullanımını için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (26).

Yaşlı hastalarda ikinci basamak tedavi uygulamasıyla ilişkili prospektif veri yoktur, eldeki veriler retrospektif incelemelere dayanmaktadır. Bu verilere dayanarak, sadece ileri yaş nedeniyle ikinci basamak tedaviden vazgeçilmemelidir. Hasta iyi değerlendirilmeli, yaşam beklentisi, beklenen yarar, komorbid durumlar, hasta tercihleri göz önüne alınmalıdır. Yaşlı KHDAK'li hastaların ikinci basamak tedavisinde pemetrekset veya

erlotinib kullanılabilir (26). Daha önce tedavi görmüş hastalarda pemtrekset ve dosetakselin etkinliğini karşılaştıran randomize faz 3 çalışmanın yaş spesifik subgrup analizleri yayınlanmıştır (52, 53). Orijinal çalışmadaki 571 hastanın 86'sı 70 yaş ve üzerindedir. Yanıt oranları, medyan hastaliksız ve genel sağkalım, tedavi kolundan bağımsız olmak üzere genç ve yaşlı hastalarda farklı bulunmamıştır. Toksikite açısından da fark bulunmamıştır. Araştırmacılar yaşlı hastalarda ikinci basamak tedavinin uygulanabileceği, pemtreksetin dosetakselle kıyasla toksisitesinin daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (53). Erlotinibin ikinci basamak tedavide onay aldığı BR.21 çalışmasında hastalara 2:1 oranında erlotinib ve plasebo verilmiştir. Yetmiş yaş üstü 163 hastanın, 112'si erlotinib, 51'i plasebo almıştır. Yaşlı ve genç grupta tedaviye yanıt oranları, hastaliksız ve genel sağkalım süreleri benzer bulunmuştur. Ancak yaşlılarda tedavi ile ilişkili grade 3 toksik etkiler daha sık (%35'e %18) gözlenmiştir (54).

## SONUÇ

KHDAK yaşlılarda ciddi bir sağlık sorunudur. Yaşlı hastalarda tedavi kararı verirken sadece kronolojik yaşa bakmak yeterli değildir. Kapsamlı geriatrik değerlendirme ile hasta değerlendirilmelidir. Performans durumu iyi, komorbid hastalıkları olmayan seçilmiş yaşlı hastalara standart tedaviler verilebilir. Seçilmemiş hastalarda tek ajanlı kemoterapiler seçenek olabilir. EGFR mutasyonu varlığında tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir. Yaşlı hastalardaki tedavi ile ilgili veriler çoğunlukla retrospektif çalışma verilerine dayanmaktadır. Yaşlı hastalarda tedaviye yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4539-44. [CrossRef]
- Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570-7. [CrossRef]
- Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1741-54. [CrossRef]
- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061-7. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigalori S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362-72. [CrossRef]
- Fentiman IS, Tireli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? *The Lancet* 1990; 335: 1020-2. [CrossRef]
- Fossella FV, Belani CP. Phase III study (TAX 326) of docetaxel-cisplatin and docetaxel-carboplatin versus vinorelbine-cisplatin for the first line treatment of advanced/metastatic non-small cell lung cancer: analyses in elderly patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 629.
- Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, Desch C, Watson DM, Miller AA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-6. [CrossRef]
- Rossi A, Maione P, Gridelli C. Safety profile of platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer elderly patients. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 1051-67. [CrossRef]
- Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 241-52. [CrossRef]
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (Accessed on October 13, 2011).
- Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494-502. [CrossRef]
- Savaş S, Akçiçek F. Kapsamlı geriatrik değerlendirme. *Ege Tıp Dergisi* 2010; 49: 19-30.
- Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-65. [CrossRef]
- Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzoni L, Piantedosi F, Barbera S, et al. 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: 6865-72. [CrossRef]
- Asmis TR, Ding K, Seymour L, Shepherd FA, Leighl NB, Winton TL, et al. 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: 54-9. [CrossRef]
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83. [CrossRef]
- Fraci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-36.
- Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-7. [CrossRef]
- Kua J. The prevalence of psychological and psychiatric sequelae of cancer in the elderly-how much do we know? *Ann Acad Med Singapore* 2005; 34: 250-6.
- Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80: 1302-10. [CrossRef]
- Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer* 2005; 104: 1998-2005. [CrossRef]
- Gridelli C, Rossi A, Maione P, Schettino C, Bareschino A, Palazzolo G, et al. Non-small cell lung cancer therapy in the elderly. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 375-83.
- Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1691-9. [CrossRef]
- Pallis AG, Gridelli C, Van Meerbeek JP, Greillier L, Wedding U, Lacombe D, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) Experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 2010; 21: 692-706. [CrossRef]

27. Cerfolio RJ, Bryant AS. 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: 424-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Dyszkiewicz W, Pawlak K, Gasiorowski L. Early post-pneumectomy complications in the elderly. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 246-50. [\[CrossRef\]](#)
29. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60. [\[CrossRef\]](#)
30. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97. [\[CrossRef\]](#)
31. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27. [\[CrossRef\]](#)
32. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano G, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61. [\[CrossRef\]](#)
34. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower NH, Milroy R, Parmar MK, et al. Chemotherapy for patients with non-small-cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-82. [\[CrossRef\]](#)
35. Fruh M, Rolland E, Pignon JP, Seymour L, Ding K, Tribodet H, et al. 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: 3573-81. [\[CrossRef\]](#)
36. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 325-41. [\[CrossRef\]](#)
37. Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of Stage I non-small-cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 2001; 32: 71-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Pignon T, Gregor A, Schaake KC, Roussel A, Van Glabbeke M, Scalliet P. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46: 239-48. [\[CrossRef\]](#)
39. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, Noda K, Watanabe K, Yokoyama A, et al. Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:195-201.
40. Rocha Lima CM, Herndon JE, Kosty M, Clamon G, Green MR. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2002; 94: 181-7. [\[CrossRef\]](#)
41. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3201-6. [\[CrossRef\]](#)
42. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui 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* 2011; 29: 3657-63.
43. Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-36.
44. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Shipley DL, Bearden JD, Gandhi J, et al. 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: 2027-34. [\[CrossRef\]](#)
45. Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): jCOG0207. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25.
46. Sedeholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kölbek K, Dufmats M, Westberg R, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8380-8. [\[CrossRef\]](#)
47. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, 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. *The Lancet* 2011; 378:1079-88. [\[CrossRef\]](#)
48. Aggarwal C, Langer CJ. Older age, poor performance status and major comorbidities: how to treat high risk patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 130-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidias P, Rabin MS, Temel J, 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: 760-6. [\[CrossRef\]](#)
50. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50. [\[CrossRef\]](#)
51. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, 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: 60-5. [\[CrossRef\]](#)
52. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. 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: 1589-97. [\[CrossRef\]](#)
53. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, et al. 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; 24:4405-11. [\[CrossRef\]](#)
54. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32. [\[CrossRef\]](#)