

Artykuły przeglądowe • Review articles

Leczenie wybranych jednostek onkologicznych u chorych w podeszłym wieku

Aleksandra Łacko¹, Katarzyna Pająk², Jan Kornafel¹, Marcin Ekiert¹

Wraz z przewidywanym wydłużeniem życia wzrasta częstość występowania złośliwych nowotworów u osób starszych. Jednocześnie, pomimo niewątpliwego postępu w onkologii, którego konsekwencją jest zmniejszenie umieralności na choroby nowotworowe u chorych młodszych, współczynniki umieralności na wiele nowotworów u chorych starszych wykazują tendencję rosnącą lub nie zmieniają się. Gorsze wyniki leczenia mogą być spowodowane: (1) odmienną biologią nowotworów u chorych w podeszłym wieku; (2) współistnieniem poważnych chorób ograniczających możliwości prowadzenia agresywnego leczenia onkologicznego; (3) ograniczonym wykorzystywaniem optymalnego leczenia o założeniu radykalnym; (4) ogólnie suboptymalnym postępowaniem w tej populacji chorych z powodu braku wytycznych dotyczących postępowania i licznymi kontrowersjami, które budzi leczenie chorych w podeszłym wieku.

Cancer therapy in the elderly patient

With the projected life prolongation the prevalence of malignant diseases increases among elderly patients. Despite the unquestionable progress in oncology – resulting in decreased mortality from malignancies in younger patients – the mortality rates of many cancers show increasing trends or remain unchanged in the elderly patient group. Worse outcomes in these patients may be brought on by a number of different issues, which include: (1) different tumor biology in elderly patients; (2) serious comorbidities limiting the possibility of administering intensive treatment; (3) limited use of treatment with a radical intent; (4) generally suboptimal management in this patient population brought on by the lack of standards and numerous controversies regarding treatment in the elderly.

Słowa kluczowe: podeszły wiek, geriatria, onkologia, leczenie przeciwnowotworowe

Key words: elderly patients, geriatrics, oncology; anticancer treatment

Wstęp

Konsekwencją wielu zjawisk zachodzących we współczesnym świecie, między innymi postępu medycyny i wyższego poziomu oświaty zdrowotnej, jest wydłużenie życia. Ponieważ w przypadku nowotworów ryzyko zachorowania rośnie z wiekiem, wraz ze starzeniem się populacji możemy oczekiwać coraz większej bezwzględnej liczby zachorowań u osób w wieku starszym i podeszłym oraz proporcjonalnie większego udziału chorych starszych wśród leczonych z rozpoznaniem choroby nowotworowej. Obecnie ponad 50% wszystkich nowotworów w Stanach Zjednoczonych występuje u chorych 65-letnich lub starszych. Prognozuje się, że odsetek ten wzrośnie do około 60% w ciągu najbliższych 20 lat [1].

Leczenie przeciwnowotworowe chorych w podeszłym wieku wciąż budzi kontrowersje. Z jednej strony, wiele danych świadczy o tym, że wiek nie jest czynnikiem wpły-

wającym na jego skuteczność. Z drugiej, nie ulega wątpliwości większa toksyczność związana z chemioterapią lub radioterapią w tej grupie chorych oraz ograniczenia w zakresie stosowania leczenia chirurgicznego. Z kolei, dane z badań epidemiologicznych wykazują, że chorzy w podeszłym wieku nie otrzymują optymalnego leczenia. Nawet w przypadkach, w których stopień zaawansowania choroby pozwala na podjęcie leczenia radykalnego, w praktyce klinicznej starszy wiek obniża prawdopodobieństwo jego otrzymania. Sytuacja ta nie budziłaby tylu zastrzeżeń, jeśli tego rodzaju postępowanie nie miałyby wpływu na wyniki leczenia. Dane epidemiologiczne wskazują jednak na to, że o ile w populacji chorych młodszych współczynniki umieralności dla szeregu nowotworów obniżyły się, to u chorych starszych nie zmieniają się one lub rosną [2, 3]. Niekorzystna sytuacja wynika z:

- odmienności biologii nowotworów u chorych starszych,
- gorszej tolerancji przeciwnowotworowego leczenia chorych w podeszłym wieku,
- ograniczeń socjoekonomicznych w dostępie do optymalnej opieki medycznej u chorych w podeszłym wieku,
- braku lub niedostatecznego przestrzegania wytycznych dotyczących postępowania u chorych starszych, co mo-

¹ Katedra Onkologii
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
² Oddział Chemioterapii
Dolnośląskie Centrum Onkologii

że mieć znaczący wpływ na wybór metody postępowania proponowanego chorym.

Podstawowym dylematem pozostaje ocena, czy w tej grupie chorych korzyści z leczenia przeciwnowotworowego, rozumiane jako wydłużenie czasu przeżycia oraz poprawa jego jakości będą wyższe niż potencjalne ryzyko z nim związane, oraz jakie czynniki mogą okazać się przydatne w wyodrębnieniu podgrup chorych, u których prawdopodobieństwo uzyskania korzyści przy umiarkowanej toksyczności jest najwyższe. W obu sytuacjach ewentualne korzyści terapeutyczne i potencjalne ryzyko działań niepożądanych powinny być rozpatrywane w kontekście oczekiwanego przeżycia chorych związanego z czynnikami nie-nowotworowymi.

Definicja

Na użytek badań klinicznych zdefiniowano granicę wieku podeszłego jako 65. lub 70. rok życia. W praktyce klinicznej wiek kalendarzowy nie stanowi obiektywnego kryterium, ponieważ starzenie się jest procesem bardzo zróżnicowanym. W zamian, zalecana jest złożona ocena starszych chorych, która obejmuje między innymi: wywiad w kierunku współistniejących chorób i aktualnie przyjmowanych leków, ocenę stopnia sprawności i stanu odżywienia, badania w kierunku obecności zespołów geriatrycznych oraz określenie warunków socjoekonomicznych. Celem oceny jest oszacowanie przewidywalnej długości życia, rezerw czynnościowych oraz ryzyka wystąpienia powikłań leczenia przeciwnowotworowego.

Biologia nowotworów u chorych starszych i wpływ wieku chorych na rokowanie

Wbrew dość powszechnej opinii, wiek nie ma jednoznacznego wpływu na przebieg procesu nowotworowego. Ponadto, słabo poznane są czynniki wpływające na dynamikę przebiegu nowotworów u chorych w podeszłym wieku. Najlepiej poznana jest zależność między wiekiem i przebiegiem raka piersi, ponieważ pośrednio wiąże się ze stanem menopauzalnym. U chorych starszych, biologiczne cechy nowotworów piersi częściej mają cechy świadczące o korzystnym rokowaniu – ekspresję receptorów dla steroidowych hormonów płciowych, niską frakcją proliferacyjną, cechy diploidalności, prawidłową ekspresję białka p53, brak ekspresji receptora dla naskórkowych czynników wzrostu. Młody wiek jest natomiast niezależnym czynnikiem prognostycznym o znaczeniu negatywnym [4]. Podobnie, w przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP), u chorych młodszych występują częściej guzy o charakterystyce molekularnej wskazującej na ich wyższą agresywność [5]. Nie wykazano także związku pomiędzy biomarkerami o znaczeniu prognostycznym, a wiekiem u chorych na raka gruczołu krokowego. Natomiast wiek stanowi negatywny czynnik rokowniczy u chorych na ostrą białaczkę szpikową (ang. *acute myelogenous leukemia*; AML), chłoniaki nieziarnicze i raka jajnika [6, 7]. W przypadku AML przyczyną gorszego rokowania u chorych starszych może być wyższa częstość występowania białaczk

czek z komórek macierzystych i niekorzystny profil cytogenetyczny choroby. Za niepowodzenie leczenia prawdopodobnie odpowiada białko oporności wielolekowej MDR-1 (ang. *multidrug resistance protein*; MDR) w mieloblastach, częściej występujące u chorych powyżej 60 roku życia [8]. Obserwowany u chorych na chłoniaki nieziarnicze krótszy okres całkowitych remisji prawdopodobnie związany jest z wyższym mianem interleukiny-6, której stężenie w krwiobiegu rośnie wraz z wiekiem. Poziom tej cytokiny stanowi niezależny czynnik prognostyczny [9].

Przekonanie, że rokowanie u chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem nowotworu jest gorsze, nie zawsze ma związek z jego biologiczną charakterystyką. Pośrednio, wpływ na czas przeżycia chorych może mieć stopień sprawności chorego, który w większości nowotworów jest niezależnym czynnikiem prognostycznym. Istotne znaczenie ma współistnienie innych chorób, które ograniczają możliwości prowadzenia bardziej agresywnego, potencjalnie skutecznego leczenia i często opóźniają ustalenie rozpoznania. Szereg badań populacyjnych świadczy o tym, że nowotwory u chorych w wieku podeszłym rozpoznawane są w bardziej zaawansowanym okresie rozwoju, na co z kolei może mieć wpływ niska świadomość zdrowotna tych chorych, ich niewielki dostęp do badań przesiewowych i udział w populacyjnych programach zwalczania nowotworów oraz bariery socjoekonomiczne.

Wpływ wieku na poszczególne metody leczenia przeciwnowotworowego

Leczenie chirurgiczne

Chorzy w wieku starszym są znacząco rzadziej poddawani radykalnemu leczeniu chirurgicznemu. Prawdopodobne przyczyny tej sytuacji związane są z obawami przed powikłaniami zabiegu oraz występowaniem przeciwwskazań do znieczulenia ogólnego. Rozwój mniej inwazyjnych metod chirurgicznych i bezpiecznych metod znieczulenia minimalizuje ryzyko powikłań [10]. Jest ono najwyższe u chorych operowanych z powodu zagrożenia życia, a tego rodzaju zabiegi przeprowadzane są znacząco częściej u chorych 70-letnich lub starszych. Wydaje się, że planowe zabiegi chirurgiczne nie wiążą się z większym narażeniem chorych na nieuzasadnione ryzyko. Wartościową alternatywą agresywnego leczenia chirurgicznego mogą być, w przypadku chorych w podeszłym wieku, metody oszczędzające z wykorzystaniem technik chirurgii laparoskopowej lub wideotorakoskopowej oraz leczenie chirurgiczne z użyciem metod laserowych. W odniesieniu do niektórych nowotworów chirurgiczne leczenie o charakterze oszczędzającym jest wręcz zalecane. Przykładem jest wykonywanie segmentektomii zamiast lobektomii lub pneumonektomii w chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem NDRP, u których występują ograniczenia wydolności oddechowej lub krążeniowej.

Radioterapia

Radioterapia jest metodą leczenia stosowaną z założeniem zarówno radykalnym, jak też paliatywnym. Z wiekiem niewątpliwie rośnie ryzyko poważnych powikłań popromiennych. Dotyczy to przede wszystkim chorych napromieniowanych z powodu nowotworów śródpiersia, jamy brzusznej i miednicy oraz nowotworów regionu głowy i szyi. Do najczęstszych działań niepożądanych radioterapii występujących u chorych starszych zalicza się: stany zapalne błon śluzowych i biegunki oraz powikłania ze strony układu krwiotwórczego i sercowo-naczyniowego. Wśród powikłań hematologicznych na szczególną uwagę zasługuje niedokrwistość, która może mieć wpływ także na skuteczność leczenia. Ze względu na wymienione działania niepożądane radioterapii u chorych starszych należy uwzględniać możliwość stosowania metod mniej obciążonych ryzykiem ich wystąpienia, do których zaliczają się: brachyterapia, radioterapia z planowaniem trójwymiarowym oraz ograniczenie objętości napromienianej [1, 11].

Chemioterapia

Proces starzenia ma niewątpliwie wpływ na gorszą tolerancję leków o działaniu cytotoksycznym. Z wiekiem dochodzi do zmian wpływających na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, które z kolei zmieniają profil toksyczności leków. Zakłóceniu ulegają procesy absorpcji i dystrybucji wielu leków w organizmie, jak również ich metabolizmu w wątrobie oraz wydalania nerkowego.

Ograniczone wchłanianie wielu leków z przewodu pokarmowego jest szczególnie istotne wobec szerszego stosowania chemioterapii drogą przezjelitową u chorych w starszym wieku w porównaniu do chorych młodszych. Dotyczy to leków alkilujących oraz doustnych pochodnych fluoropirymidynowych i antymetabolitów, a także etopozyny [12].

W starszym wieku dochodzi również do zmniejszenia ogólnej objętości płynów ustrojowych oraz obniżenia stężenia białka osocznego i hemoglobiny, co w konsekwencji zmniejsza objętość dystrybucyjną szeregu leków i potencjalnie zwiększa ryzyko toksyczności taksoidów, antracyklin oraz pochodnych podofilinotoksynowych.

Obniżenie współczynnika filtracji kłębkowej (ang. *glomerular filtration rate*; GFR) prowadzi do upośledzenia wydalania przez nerki leków lub ich metabolitów, co sprzyja występowaniu bardziej nasilonych działań niepożądanych leków wydalanych przez nerki (na przykład metotreksatu i karboplatyny) lub aktywnych metabolitów (na przykład antracyklin i arabinozydu cytozyny). Z tego powodu w odniesieniu do chorych w podeszłym wieku szczególnie ważne jest ustalanie wysokości dawek leków w oparciu o formułę Calverta (karboplatyna) lub Kinzel-la i Dorra (inne leki).

Inne zmiany w zakresie farmakinytyki leków związane są z upośledzeniem metabolizmu leków w wątrobie przez układ enzymatyczny zależny od cytochromu P450. Układ ten jest często upośledzony u chorych w starszym wieku w odróżnieniu od zwykle nienaruszonego układu

glukoronidazy. W następstwie upośledzenia metabolizmu wątrobowego nasilać się mogą działania niepożądane leków alkilujących (cyklofosamid i ifosamid) oraz antymetabolitów (fluorouracyl, gemcytabina, arabinozyd cytozyny) [1, 13].

Na poziomie farmakodynamicznym, wraz z wiekiem obniża się wewnątrzkomórkowy katabolizm niektórych leków (na przykład pochodnych fluoropirymidynowych), czego następstwem jest ich gorsza tolerancja i opóźnione lub niepełne procesy naprawcze DNA w tkankach zdrowych [1, 13].

Do powikłań chemioterapii, których wystąpienie najsilniej związane jest z wiekiem zalicza się: neutropenię i w konsekwencji podwyższone ryzyko infekcji, zapalenie błon śluzowych, kardiomiopatię, polineuropatię obwodową i niedokrwistość. Ta ostatnia, jest zaburzeniem częściej występującym u osób starszych i stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia innych objawów mielotoksyczności podczas leczenia antracyklinami, pochodnymi podofilotoksynami oraz kamptotecyną. Mechanizm tego zjawiska polega na zwiększeniu stężenia wolnego leku w krwiobiegu u chorych z niedokrwistością i hypoalbuminemią, przy obniżonej objętości dystrybucji [14]. Klinicznym następstwem niedokrwistości jest zmniejszenie tolerancji wysiłku i nasilenie objawów związanych z ograniczonym przepływem naczyniowym (przykładowo, zaostrenie objawów stenokardialnych). U chorych starszych, z obniżoną rezerwą czynnościową, może to znacząco wpływać na stan sprawności i jakość życia oraz ryzyko uzależnienia od opieki osób drugich.

Sposoby zapobiegania powikłaniom leczenia przeciwnowotworowego chorych w podeszłym wieku

Wiele powikłań leczenia onkologicznego wymaga podejmowania działań profilaktycznych lub szczególnych metod postępowania. Według zaleceń NCCN (National Cancer Center Network) do tych powikłań należą:

- neutropenia (zalecenie stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu u chorych 70-letnich lub starszych, otrzymujących umiarkowane toksyczne schematy chemioterapii np. cyklofosamid w skojarzeniu z doksorubicyną i winkrystyną oraz prednizonem w schemacie CHOP, cyklofosamid z doksorubicyną w schemacie AC, fluorouracyl z epirubicyną i cyklofosamidem w schemacie FEC);
- niedokrwistość (zalecenie utrzymania stężenia hemoglobiny przynajmniej na poziomie 12 gm/dL);
- zapalenia błon śluzowych (zalecenie intensywnego przeciwdziałania za pomocą odpowiedniej podaży płynów w przypadku wystąpienia trudności w połykaniu).

Ponadto zalecenia kładą nacisk na konieczność każdorazowego przeprowadzenia starannej oceny geriatrycznej chorych 70-letnich lub starszych, modyfikację dawek leków cytotoksycznych w zależności od GFR oraz zastępowanie doksorubicyny mniej toksycznymi odpowiednikami. Podkreśla się, że farmakokinetyka leków przeciwnowotworowych tylko do pewnego stopnia jest przewidywalna, stąd konieczność modyfikacji dawek w zależności od

stopnia nasilenia działań niepożądanych. W odniesieniu do niektórych leków konieczna jest szczególna ostrożność. Przykładem jest stosowanie arabinozydu cytozyny w wysokich dawkach, jako że chorzy starsi są szczególnie narażeni na powikłania związane z tym lekiem [13].

Udział chorych w podeszłym wieku w badaniach klinicznych

Niewiele dużych badań klinicznych dotyczyło populacji ograniczonej wyłącznie do chorych w podeszłym wieku. Źródłem dostępnych danych są dodatkowe analizy subpopulacji chorych w wieku powyżej 70. roku życia, w ramach dużych badań, w których oceniano wpływ wieku na czas przeżycia i toksyczność leczenia chorych starszych i młodszych [15-24]. Stosunkowo niewielki udział starszych chorych w badanych populacjach oraz konieczność wypełnienia najczęściej dość surowych kryteriów włączenia sprawia, że populacja chorych w podeszłym wieku oceniana w ramach badań klinicznych nie jest w pełni reprezentatywna.

Analiza danych 16396 chorych włączonych do 164 badań przeprowadzonych przez Southwest Oncology Group (SWOG) w latach 1993-1996 wykazała, że chorzy 65-letni lub starsi stanowili jedynie 25% uczestników badań klinicznych, podczas gdy reprezentowali oni 63% ogółu chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w tym okresie [25]. Szczególnie niski udział chorych w podeszłym wieku w badaniach klinicznych zaobserwowano w raku piersi (9% wobec 49%; $p < 0,001$). Podobne wyniki przyniosły zbiorcze analizy wyników badań prowadzonych przez National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCI-C CTG). Marlin i wsp. [26] wykazali znacząco niższy udział chorych w wieku 65 lat lub starszych w badaniach prowadzonych w latach 1974-1993. W kolejnej analizie przeprowadzonej przez Yee i wsp. [27] dotyczącej badań prowadzonych w latach 1993-1996 oszacowano, że odsetek starszych chorych wynosił 22 %, a grupa ta reprezentowała 58% chorych w wieku 65 lat i starszych, w populacji wszystkich chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej w Kanadzie. W ostatniej dekadzie nie nastąpiło zwiększenie udziału chorych w wieku starszym i podeszłym w badaniach klinicznych, mimo wysiłków amerykańskich agencji federalnych oraz National Cancer Institute (NCI) podejmowanych w celu uzyskania większej reprezentatywności tej grupy wiekowej przez sponsorowanie badań klinicznych fazy II i III ukierunkowanych na leczenie chorych w wieku podeszłym [28, 29]. Możliwymi przyczynami niepowodzenia w naborze do badań chorych w podeszłym wieku są: brak protokołów dotyczących tej populacji, kryteria włączenia wykluczające starszy wiek, współistnienie innych chorób oraz negatywny wpływ opinii i wiedzy lekarzy prowadzących badania na temat postępowania u chorych w podeszłym wieku, a także bariery socjalne i finansowe.

Leczenie chorych w podeszłym wieku w ramach badań klinicznych

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Mediana wieku chorych z rozpoznaniem raka płuca wynosi około 70 lat, a jedną trzecią stanowią osoby powyżej 75. roku życia. W krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej współczynniki zachorowań w relacji do wieku dla raka płuca obniżają się, natomiast na skutek starzenia się społeczeństwa wciąż rośnie bezwzględna liczba chorych na ten nowotwór [30]. Najwięcej danych dotyczących leczenia osób starszych pochodzi z badań prowadzonych wśród chorych na NDRP. U około 80% chorych na ten nowotwór wyjściowo stwierdzany jest stopień zaawansowania III lub IV, który całkowicie uniemożliwia lub ogranicza podejmowanie pierwotnego leczenia chirurgicznego. Co więcej, nawet w grupie chorych z nowotworem w stopniu I i II, przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego nie jest możliwe z powodu złego stanu sprawności, współistnienia poważnych chorób dyskwalifikujących od zabiegu oraz ograniczonej rezerwy oddechowej. Dostępne opcje leczenia u chorych na NDRP, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, stanowią radioterapia, chemioradioterapia i paliatywna chemioterapia. Często praktyką było dotychczas ograniczanie leczenia starszych chorych na NDRP jedynie do radioterapii z założeniem paliatywnym. Noordijk i wsp. [31] oraz Gauden i wsp. [32] wykazali, że wiek chorych nie ma wpływu na wyniki leczenia napromienianiem, jeśli jest to samodzielna metoda leczenia.

Chemioradioterapia, jako postępowanie najbardziej agresywne i potencjalnie związane z występowaniem nasilonych toksyczności, u chorych na NDRP w podeszłym wieku budzi najwięcej kontrowersji. W badaniu Rocha Lima i wsp. [15] analizie poddano wyniki leczenia (odsetki odpowiedzi i czas przeżycia) oraz jego toksyczność u chorych w podeszłym wieku z zaawansowanym miejscowo NDRP, leczonych w ramach randomizowanego badania fazy III prowadzonego przez Cancer and Leukemia Group B (CALGB). W badaniu oceniano wstępną chemioterapię z następowym napromienianiem w porównaniu do jednoczesnej chemioradioterapii. Korzyści kliniczne u 54 chorych w wieku 70 lat lub starszych, którzy ukończyli leczenie były podobne do obserwowanych u chorych młodszych. Stwierdzono natomiast większą częstość działań niepożądanych w tej populacji chorych, szczególnie nefrotoksyczności. Podobne obserwacje pochodzą z badania Langer i wsp. [16], w którym oceniano grupę chorych w podeszłym wieku z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego NDRP, u których w ramach badania Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 94-10) stosowano jednoczesną lub sekwencyjną chemioterapię i radioterapię. W tym badaniu znacząco częściej występującym powikłaniem w grupie starszych chorych było zapalenie przełyku. Także w analizie Shilda i wsp. [17] oceniającej chorych w wieku 70 lub więcej lat, którzy uczestniczyli w badaniu North Central Cancer Treatment Group (NCCTG 94-24-52), wykazano po chemioradioterapii wyższą częstość

działań niepożądanych w stopniu IV lub wyższym (81%) w porównaniu do grupy młodszych chorych (62%; $p=0,007$) [17]. W tym badaniu, najczęściej występującymi powikłaniami związanymi z wiekiem były powikłania hematologiczne (76% w grupie chorych 70-letnich lub starszych wobec 56% u chorych poniżej 70. roku życia). We wszystkich wymienionych badaniach, wyższa toksyczność leczenia (nefrotoksyczność w analizie Rocha Lima i wsp., zapalenia przełyku w analizie Langer i wsp. oraz powikłania hematologiczne w analizie Schilda i wsp.) ostatecznie nie miały wpływu na czas przeżycia leczonych chorych.

Istnieją także doniesienia wskazujące, że chorzy w wieku podeszłym z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego NDRP nie odnoszą korzyści z leczenia skojarzonego. W meta-analizie Wernera-Wasika [18], która obejmowała 2000 chorych leczonych w ramach badań RTOG korzyści w postaci wydłużenia czasu przeżycia obserwowano jedynie u chorych poniżej 70. roku życia. Także w analizie sześciu badań RTOG przeprowadzonej przez Movsas i wsp. [19] wykazano, że czas przeżycia dostosowany do jego jakości (ang. *quality-adjusted survival*) u chorych, którzy ukończyli 70 rok życia, był najdłuższy w grupach leczonych wyłącznie napromienianiem.

Największą grupę chorych na NDRP stanowią chorzy kwalifikujący się do paliatywnej chemioterapii. Dostępne dane wskazują, że wyniki leczenia chorych w wieku podeszłym z zastosowaniem wielolekowych schematów chemioterapii, w tym opartych na cisplatynie, są porównywalne do uzyskanych u chorych młodszych. Langer i wsp. [20] analizowali dane z badania Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 5592), w którym chorzy uprzednio nie poddawani chemioterapii otrzymywali cisplatynę z etopozydem lub z paklitaksemem. Stwierdzono, że różnice toksyczności w populacji chorych 70-letnich lub starszych ograniczały się do częstszego występowania powikłań hematologicznych (w pierwszym rzędzie leukopenii) oraz niespecyficznych zespołów neuropsychiatrycznych. Zaskakujący był brak spodziewanych różnic w częstości występowania neuropatii, na którą szczególnie narażeni są starsi chorzy. Interesujące jest również spostrzeżenie, że podczas leczenia onkologicznego w tym samym stopniu pogarszała się jakość życia chorych starszych i młodszych. Ze względu na lepszą tolerancję schematów bez cisplatyny u chorych w starszym wieku, w badaniu MILES, jednym z niewielu ograniczonych wyłącznie do tej populacji, oceniano wyniki leczenia chorych na NDRP w IV stopniu zaawansowania otrzymujących gemcytabinę w monoterapii, winorelbinę w monoterapii lub skojarzenie obu leków [33]. Nie wykazano wyższej skuteczności schematu wielolekowego w porównaniu do monoterapii, natomiast działania niepożądane były najbardziej nasilone w grupie otrzymującej schemat dwulekowy.

Obecnie przyjmuje się, że monoterapia jest postępowaniem o potwierdzonej wartości w ramach paliatywnego leczenia chorych na NDRP w wieku podeszłym. U chorych na ten nowotwór, w dobrym stanie ogólnym, bez po-

ważnych chorób współistniejących, uzasadnione jest również stosowanie chemioterapii wielolekowej.

Drobnokomórkowy rak płuca

Podstawową metodą leczenia chorych na drobnokomórkowego raka płuca (DRP) jest chemioterapia. Doświadczenia dotyczące leczenia chorych starszych z rozpoznaniem DRP, zwłaszcza w stadium choroby rozległej, niepełniających kryteriów kwalifikacji do agresywnej chemioradioterapii, a także chorych z chorobą ograniczoną, wskazują na niską skuteczność leczenia jednolekowego oraz konieczność redukcji dawek w przypadku stosowania standardowej polichemioterapii. Skutkiem tego jest mniejsza średnia liczba kursów leczenia, niższa intensywność i skumulowana dawka leków podawana tym chorym [34-38]. Z drugiej strony, wyniki retrospektywnej analizy badań klinicznych przeprowadzonej przez NCI-C wskazują na podobne odsetki odpowiedzi terapeutycznych oraz czas całkowitego przeżycia, mimo obniżonych dawek leków u chorych w podeszłym wieku [38]. Podawanie cisplatyny w chemioterapii DRP wiąże się z ryzykiem neurotoksyczności, nefrotoksyczności oraz ototoksyczności. Z tego powodu podejmowano próby zastąpienia tego leku karboplatiną, która jest mniej neurotoksyczna, natomiast bardziej mielotoksyczna [39]. Wyniki kilku badań fazy II wskazują na znaczną toksyczność hematologiczną schematów z udziałem karboplatyny i etopozydu podawanego doustnie [34, 39, 40]. Niepowodzeniem skończyły się próby stosowania etopozydu w postaci doustnej. Wyniki dwóch badań fazy III wskazują na brak skuteczności takiego leczenia [36, 37].

Wśród innych strategii leczenia chorych na DRP w wieku podeszłym oceniana jest skrócona chemioterapia oraz chemioterapia z udziałem nowych leków (np. irinotekanu) [35, 41]. Wyniki tych badań wskazują jednak na wysokie ryzyko wystąpienia powikłań już podczas pierwszego cyklu leczenia [35].

Doniesienia oceniające wyniki leczenia chorych na DRP w stadium choroby ograniczonej są niejednoznaczne. Niektóre analizy sugerują wyższe ryzyko zgonu u chorych powyżej 70. roku życia, inne wykazują brak różnic w wynikach leczenia, przy wyższym prawdopodobieństwie wystąpienia powikłań hematologicznych [42, 43]. Wydaje się, że podobnie jak w przypadku NDRP, intensywne leczenie skojarzone jest możliwe u wybranych chorych w dobrym stanie czynnościowym.

Rak piersi

Największa metaanaliza danych z badań oceniających leczenie uzupełniające chorych na operacyjnego raka piersi została przeprowadzona przez Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Jednym z kluczowych wniosków, dotyczącym pooperacyjnej chemioterapii uzupełniającej, było określenie bezwzględnej korzyści w przeżyciu u chorych poniżej 50. roku życia (10%) i chorych starszych (3%) [21]. Autorzy podkreślają, że niewielki udział chorych powyżej 70. roku życia nie pozwa-

la na określenie zakresu korzyści w tej grupie. Natomiast chore po menopauzie w wieku 50-69 lat odnoszą większe korzyści z leczenia uzupełniającego tamoksyfenem [21, 22]. Skuteczność chemioterapii w dużym stopniu zależy od optymalnej dawki dostarczonej, co sugeruje związek wyższej skuteczności chemioterapii uzupełniającej u chorych młodszych i niższej skuteczności u chorych starszych, które nie otrzymują leczenia w dawkach należnych [23].

Suboptymalny charakter leczenia u chorych w wieku podeszłym z rozpoznaniem raka piersi, bez względu na zaawansowanie choroby, stwierdzono w badaniach epidemiologicznych [44]. Takie postępowanie nie wydaje się uzasadnione. W badaniu Dees i wsp. [45] oceniającym stosowanie uzupełniającej chemioterapii według schematu AC u chorych 65-letnich lub starszych stwierdzono podobną do chorych młodszych częstość działań niepożądanych oraz podobny stopień upośledzenia jakości życia związany z leczeniem. Natomiast w badaniu Crivellani i wsp. [46] wykazano wyższą częstość występowania powikłań hematologicznych oraz zaburzeń związanych z uszkodzeniem błon śluzowych (biegunka, zapalenie jamy ustnej) u chorych 65-letnich lub starszych poddawanych chemioterapii według schematu CMF (cyklofosamid, metotreksat i fluorouracyl) [46].

Leczenie chorych w podeszłym wieku na raka piersi niezgodne z zaleceniami, nie zależy od współistnienia dodatkowych chorób. Wyłącznym kryterium metody leczenia staje się wiek chorych. Analiza przeprowadzona w ośrodkach kanadyjskich [47] wykazała, że chore powyżej 70. roku życia w porównaniu do młodszych znacznie rzadziej były poddawane chirurgicznemu leczeniu oszczędzającemu (76,7% wobec 86,3%; $p < 0,0001$), uzupełniającej radioterapii (54,5% wobec 90,5%; $p < 0,0001$) i chemioterapii (1,2% wobec 13,9%; $p < 0,0001$). Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie stosowania tamoksyfenu (66,4% wobec 64,7%; $p = 0,41$). Tłumaczy to przynajmniej częściowo niezmiennie wskaźniki wyleczeń chorych w starszym wieku.

U chorych na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do leczenia cytotatykami, hormonoterapia jest postępowaniem z wyboru, zarówno w uzupełniającym leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym, jak i leczeniu choroby uogólnionej. Zastosowanie selektywnych modyfikatorów receptora dla estrogenów (ang. *selective estrogen receptor modifiers*; SERM) w grupie starszych chorych budzi kontrowersje związane z ryzykiem powikłań zakrzepowozatorowych. Leczenie hormonalne jest zwykle dobrze tolerowane nawet u starszych chorych, ale z wiekiem rośnie ryzyko wystąpienia koagulopatii związanych ze stosowaniem leków z grupy SERM. Wartościowe w tym aspekcie jest stosowanie leków hormonalnych nowej generacji (inhibitory aromatazy), które dają mniejsze powikłania zatorowo-zakrzepowe (przykładowo, u chorych narażonych na większe ryzyko takich powikłań wskutek przewlekłego unieruchomienia).

Leczenie chorych na raka piersi w stadium uogólnienia ma charakter paliatywny, a jego podstawowym celem jest zapewnienie możliwie najlepszej jakości życia.

W każdym przypadku kwalifikacji do leczenia hormonalnego (stwierdzenie hormonozależności na podstawie ekspresji receptorów dla hormonów płciowych, występowanie powolnej dynamiki choroby, obecność przerzutów wyłącznie w tkankach miękkich i kościach) jest ona zalecana z powodu lepszej tolerancji niż chemioterapia. Dotyczy to w szczególności chorych w podeszłym wieku. Dopiero w przypadku wyczerpania odpowiedzi na hormonoterapię pierwszej i kolejnych linii, uwzględniając stan czynnościowy chorej i obecność innych schorzeń, celowe wydaje się podjęcie próby chemioterapii [48].

Rak jelita grubego

W niedawno opublikowanej meta-analizie przeprowadzonej przez Sargent i wsp. [24] oceniono wyniki siedmiu badań randomizowanych, w których łącznie wzięło udział 3351 chorych. Chorzy w wieku 70 lub więcej lat stanowili 15% badanych. Wykazano korzyści z uzupełniającej chemioterapii stosowanej u chorych w podeszłym wieku, z rozpoznaniem raka jelita grubego w II i III stopniu zaawansowania klinicznego, poddanych radykalnemu leczeniu chirurgicznemu. Znacząco częściej występującym powikłaniem uzupełniającej chemioterapii (fluorouracyl i kwas folinowy lub lewamisol) w populacji chorych starszych była leukopenia. Nie stwierdzono natomiast różnic w częstości występowania nudności i wymiotów, biegunek oraz zapalenia błon śluzowych [24].

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, starsi chorzy na raka jelita grubego leczeni są niezgodnie z obowiązującymi standardami. Niepokojące wyniki przyniosło populacyjne badanie, które przedstawili Temple i wsp. [49]. Celem badania była ocena zakresu leczenia chirurgicznego u 65-letnich lub starszych chorych na raka jelita grubego w IV stopniu zaawansowania. Analiza została przeprowadzona w oparciu o bazę danych obejmującą 9011 chorych. U większości (72%) chorych przeprowadzono paliatywny zabieg chirurgiczny, a jedynie u 3,9% podjęto próbę leczenia radykalnego (usunięcie zmiany pierwotnej oraz przerzutu). Wydaje się mało prawdopodobne, aby u tak znacznego odsetka chorych występowały objawy stanowiące podstawę kwalifikacji jedynie do paliatywnej interwencji chirurgicznej. Dostępne dane nie pozwoliły na zweryfikowanie tych wątpliwości. Natomiast w badanej grupie wiekowej jedynie 47% chorych leczonych chirurgicznie i 31% chorych nie poddawanych temu leczeniu, otrzymało leczenie systemowe, będące standardem postępowania w tym zaawansowaniu. Wstępne dane z badań oceniających najbardziej skuteczne schematy leczenia (schematy łączące fluorouracyl z oksaliplatiną lub irinotekaniem) wskazują na to, że chorzy starsi dobrze tolerują takie leczenie [50].

Chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze

Z uwagi na rzadkie występowanie chłoniaków w wieku podeszłym (około 5% wszystkich zachorowań) i ograniczeniami w zakresie informacji klinicznych, opracowanie zasad postępowania w tej grupie chorych jest trudne.

W 1986 roku w 55 ośrodkach europejskich podjęto próbę retrospektywnej oceny częstości występowania i wyników leczenia ziarnicy złośliwej u chorych 70-letnich lub starszych [51]. U chorych starszych najczęściej stwierdzono występowanie typu mieszanokomórkowego, a nowotwór rozpoznawano często w zaawansowanym stadium (III i IV stopień, odpowiednio u 47% i 47% chorych). Agresywne leczenie w porównaniu do bardziej zachowawczego postępowania nie wiązało się z wyższym odsetkiem poważnych powikłań [51]. Analiza cech patologicznych chłoniaków nieziarnicznych u chorych starszych nie wykazała istotnych różnic w porównaniu do grupy młodszych chorych. Natomiast z wiekiem obserwowano większą częstość występowania zmian pozawęzłowych w porównaniu do węzłowych oraz nacieczenia szpiku [52].

W ocenie European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group przeprowadzonej w 13 ośrodkach europejskich wykazano, że około 50% lekarzy zajmujących się leczeniem chłoniaków skłania się w przypadku chorych w starszym wieku do postępowania „zachowawczego” polegającego na podaniu jednego lub dwóch cykli chemioterapii z następową radioterapią [53]. Postępowanie takie jest uważane za suboptymalne. Badania kliniczne prowadzone wśród chorych w starszym wieku z rozpoznaniem agresywnych chłoniaków wskazują na wyższe ryzyko występowania powikłań hematologicznych w stopniu 3 i 4, których częstość rośnie szczególnie u chorych 70-letnich i starszych poddawanych chemioterapii według schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) lub pochodnych. Poza tym, w tej grupie wiekowej występuje znacząca chorobowość i umieralność związana z leczeniem (5-30%). W obniżaniu ryzyka neutropenii i gorączki neutropenicznej skuteczne są, w przypadku chorych w starszym wieku, hematopoetyczne czynniki wzrostu [53, 54]. Jak wspomniano wcześniej, ustalone są wskazania do prowadzenia wtórnej profilaktyki hematopoetycznymi czynnikami wzrostu u starszych chorych z rozpoznaniem agresywnych chłoniaków nieziarnicznych, leczonych standardowymi programami leczenia o właściwej intensywności [1, 53, 54].

Omówienie

Wyniki analiz danych pochodzących z badań klinicznych należy interpretować z pewną ostrożnością, ponieważ ich autorzy podkreślają niski odsetek chorych w podeszłym wieku w stosunku do ogółu badanych. Oczywiście jest, że populacja chorych w podeszłym wieku biorących udział w badaniach klinicznych nie jest reprezentatywna i przeciętny chory na nowotwór w wieku powyżej 70 roku życia znacząco różni się od selektywnie dobranych chorych. W stosunku do tych chorych wymagane było spełnienie kryterium wysokiego stopnia sprawności oraz nieobecności znaczących obciążeń ze strony układów krążenia, oddechowego, krwiotwórczego i nerek. Wielu badaczy podkreśla konieczność prowadzenia badań klinicznych wybiórczo w grupach chorych powyżej 70. roku życia, w którym parametrami badanymi byłyby nie tylko ocena

skuteczności leczenia, ale również staranna ocena jego toksyczności, ze szczególnym uwzględnieniem czynników zwiększających ryzyko ich wystąpienia.

Dane z badań epidemiologicznych w oczywisty sposób wskazują na to, że w praktyce klinicznej chorzy na nowotwory w podeszłym wieku, nie otrzymują optymalnego leczenia. Fakt ten może mieć wpływ na wyższe współczynniki umieralności obserwowane w tej grupie wiekowej, w porównaniu do chorych młodszych. Chorzy w starszym wieku mogą wymagać od lekarzy prowadzenia agresywnego leczenia przeciwnowotworowego, zarówno z intencją wyleczenia, jak i w leczeniu paliatywnym, podobnie jak chorzy młodszy. Wydaje się, że obecnie największym problemem ograniczającym dostępność takiego leczenia dla chorych w wieku podeszłym jest przekonanie o jego niedopuszczalnej toksyczności oraz brak przejrzystych zasad postępowania, wobec niejasnego zakresu korzyści oraz braku wiarygodnych danych pozwalających przewidzieć występowanie powikłań leczenia przeciwnowotworowego u starszych chorych. Częstość działań niepożądanych w tej grupie chorych zależy od występujących u nich chorób towarzyszących, stopnia wydolności narządów i częstego zjawiska polipragmazji. Sprawia to, że decyzja o kwalifikacji starszych chorych do leczenia jest dla onkologa szczególnie trudna. Zdaniem większości autorów, wiek kalendarzowy nie powinien być czynnikiem ograniczającym dostęp do żadnej z metod leczenia przeciwnowotworowego. Bez wątpliwości kluczowa jest indywidualizacja postępowania oparta o staranną ocenę chorego. Wiele nadziei pokłada się z wprowadzeniem nowych, mniej toksycznych metod leczenia: lepiej tolerowanych schematów chemioterapii (na przykład przez zastosowanie frakcjonowania dawek leków), leczenia ukierunkowanego na molekularną charakterystykę nowotworu, nowoczesnych technik radioterapii (w tym, radioterapii z planowaniem trójwymiarowym lub radioterapii z intensywną modulacją wiązki) i skutecznych metod leczenia wspomagającego. Niewątpliwie szerszy dostęp do optymalnego leczenia przeciwnowotworowego może zapewnić chorym w podeszłym wieku stosowanie bardziej obiektywnej oceny ich stanu czynnościowego i identyfikację czynników predykcyjnych występowania powikłań leczenia. Ocena chorych w podeszłym wieku powinno uwzględniać ich stan fizyczny (zachowanie postawy ciała, siła mięśni, zdolność wykonywania podstawowych czynności), stan umysłowy i emocjonalny, stan odżywienia, obecność chorób współistniejących i przyjmowanych z tego powodu leków, zespołów typowych dla wieku podeszłego (na przykład zaburzenia w oddawaniu moczu lub objawy osteopenii) oraz wartości wskaźników laboratoryjnych wydolności nerek i wątroby, a także układu krzepnięcia. Konsekwencją takiego kompleksowego podejścia w ocenie stanu chorych może być bardziej precyzyjne ich kwalifikowanie do leczenia przeciwnowotworowego z możliwością uzyskania dłuższego przeżycia oraz poprawy jego jakości.

Wnioski

Wyniki badań, które świadczą o wymiernych korzyściach z leczenia uzupełniającego (przede wszystkim raka piersi i raka jelita grubego) także u chorych w podeszłym wieku, wskazują na konieczność stosowania takiego postępowania u wszystkich chorych, którzy nie mają wyraźnych przeciwwskazań do jego wdrożenia. Dowiedziony związek pomiędzy skutecznością leczenia uzupełniającego i właściwą intensywnością dawek leków nakazuje jej utrzymanie również u chorych w podeszłym wieku. W ramach leczenia chorych na raka piersi z ekspresją receptorów, w pierwszej kolejności uzasadnione jest rozważenie leczenia hormonalnego tamoksyfenem lub, jeśli istnieje wysokie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, lekami z innych grup (inhibitory aromatazy).

U chorych leczonych z powodu wysoko chemiowrażliwych nowotworów (na przykład chłoniaki lub rak jajnika) celowe wydaje się prowadzenie chemioterapii wraz z intensywnym leczeniem wspomagającym (w tym, z zastosowaniem hematopoetycznych czynników wzrostu u chorych na chłoniaki nieziarnicze oraz profilaktyką niedokrwistości).

Wskazane jest uwzględnienie możliwości zastąpienia niektórych leków ich mniej toksycznymi odpowiednikami (na przykład epirubicyna lub postaci liposomalne doksorubicyny zamiast tego leku, karboplatyna zamiast cisplatin). Znajomość farmakopei powinna sprzyjać unikaniu stosowania niektórych leków u chorych w wieku podeszłym (na przykład ifosfamid).

U chorych starszych i w podeszłym wieku w pierwszym rzędzie należy stosować leki o korzystnym profilu toksyczności (kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, taksoidy w niskich dawkach). W celu umożliwienia chorym prowadzenia leczenia ambulatoryjnego i ograniczenia konieczności częstych wizyt w ośrodku onkologicznym, wygodne i stosunkowo dobrze tolerowane jest stosowanie doustnych leków (kapecytabina lub winorelbina w postaci doustnej).

Wybór metody leczenia paliatywnego powinien być ściśle zależny od stanu chorego i prognozowanej długości życia oraz przewidywanej tolerancji leczenia. W odniesieniu do chorych na nowotwory w wieku podeszłym szczególnie ważne jest uwzględnienie ich stanowiska w kwestii uzasadnienia leczenia oraz ryzyka z nim związanego.

Zakres korzyści z suboptymalnej chemioterapii (obniżone dawki leków, monoterapia) u chorych w wieku podeszłym jest wątpliwy. Stąd, w razie przeciwwskazań do chemioterapii lub agresywnego leczenia skojarzonego, wartościową metodą postępowania może być paliatywna radioterapia lub wyłącznie leczenia wspomagające.

Dr n. med. Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu
pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław
olalacko@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *The Lancet Oncol* 2002; 3: 289-297.
2. Silliman RA, Rash TL. Do variation in breast cancer care matter? *Med Care* 2002; 40: 177-80.
3. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG i wsp. Recent trends in breast cancer incidence, survival and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1986; 88: 1571-9.
4. Diab SG, Elledge RM, Clark GM i wsp. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-6.
5. Trimble EL. *Cancer biology and aging*. ASCO 2000 Educational Book: 96-8.
6. Lancet JE, Willman CE, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging: clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 16: 251-68.
7. The International Non-Hodgkin's Lymphoma prognostic factors project: a predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 87-94.
8. Willman CL. The prognostic significance of the expression and function of multidrug resistance transporter protein in acute myeloid leukemia: Studies of the Southwest Oncology Group Leukemia Research program. *Semin Hematol* 1997; 34: 25-36.
9. Hamermann D, Bermann JW, Albers GW i wsp. Emerging evidence of inflammation in condition s frequently affecting older adults: report of a symposium. *J Am Geriat Soc* 1999; 47: 995-9.
10. Berger DH, Roslyn JJ. Cancer surgery in the elderly. *Clin Geriat Med* 1997; 13: 119-41.
11. Zachariach B, Balducci L. Radiation therapy of the older patients. *Hematol Oncol Clin N Am* 2000; 14: 131-67.
12. Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system. *Drugs and Aging* 1994; 5: 34-48.
13. Balducci L. General Guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology- NCCN Proceedings* 2000; 221-7.
14. Balducci L, Extermann M. A practical Approach to the older patients with cancer. *Curr Probl Cancer* 2001; 25: 1-76.
15. Rocha Lima CMS, Herndon JE, Kosty M i wsp. 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.
16. Langer CJ, Hsu C, Curran WJ i wsp. Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: Secondary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 94-10. Presented at the Annual Meeting of the *Am Soc Clin Oncol*, Orlando, FL, maj 18-21 2002.
17. Shild SE, Stella PJH, Geyer SM i wsp. The outcome of combined modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3201-6.
18. Werner-IWasik M, Scott C, Cox JD i wsp. Recursive partitioning analysis of 1999 radiation therapy oncology group (RTOG) in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: Identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1475-82.
19. Movsas B, Scott C, Sause W i wsp. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: A quality adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1143-9.
20. Langer CJ, Manola J, Bernardo P i wsp. Cisplatin based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
21. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000; 352: 1757-70.
22. Clarke M. The Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Systemic reviews of the treatment for women with breast cancer. *American Society of Clinical Oncology* 2003. *Educational Book*; 751-8.
23. Cufer T. Adjuvant therapy of breast cancer. Update. *Annals of Oncology* 1999; 10 (supl 6) S 129 – S 137.
24. Sargent D, Goldberg R, Jacobson S i wsp. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
25. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ i wsp. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341: 2061-7.
26. Marlin SM, Pater JM, Myles JD i wsp. Characteristics of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group participants (1974-1993). *Clin Invest Med* 1996; 19: 50a (supl, abstrakt 50).

27. Yee KW, Pater JL, Pho L i wsp. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why age is a barrier? *J Clin Oncol* 2003; 21: 1618-23.
28. Goodwin JS, Hunt WC, Humble CG i wsp. Cancer treatment protocols: Who gets chosen? *Arch Intern Med* 1988; 148: 2258-60.
29. Trimble EN, Carter CL, Cain D i wsp. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 1994; 74: 2208-14.
30. Sequist LV, Lynch TJ. Aggressive treatment for the fit elderly with non-small cell lung cancer? Yes. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3186-8.
31. Noordijk EM, vd Poest Clement E, Hermans J i wsp. Radiotherapy as an alternative to surgery in elderly patients with resectable lung cancer. *Radiother Oncol* 1988; 13: 83-9.
32. Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of stage I non-small cell lung cancer in geriatric population. *Lung Cancer* 2001; 32: 71-9.
33. 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: 362-72.
34. Hurria A, Kris MG. Treatment of lung cancer in elderly patients. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 325-41.
35. Murray N, Grafton C, Shah A i wsp. Abbreviated treatment for elderly, infirm, or noncompliant patients with limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3323-8.
36. Souhmi RL, Spiro SG, Rudd RM i wsp. Five-day oral etoposide treatment for advanced small cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 577-80.
37. Girling DJ. Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small cell lung cancer: a stopped multicentre randomized trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet* 1996; 348: 563-6.
38. Siu LL, Shepherd FA, Murray N i wsp. Influence of age on treatment of limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 821-8.
39. Larive S, Bombaro P, Riou R i wsp. Carboplatin-etoposide combination in small cell lung cancer patients older than 70 years: a phase II trial. *Lung Cancer* 2002; 35: 1-7.
40. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L i wsp. Carboplatin, etoposide and accelerated hyperfractionated radiotherapy for elderly patients with limited stage small cell lung cancer: a phase II study. *Cancer* 1998; 82: 836-41.
41. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M i wsp. Irinotecan plus cisplatin compared with cisplatin and etoposide for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
42. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC i wsp. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618-24.
43. Quon H, Shepherd FA, Payne DG i wsp. The influence of age on the delivery, tolerance and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 39-45.
44. Bouchardey C, Rapiti E, Fioretta G i wsp. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 19: 3580-7.
45. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN i wsp. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Invest* 2000; 18: 521-9.
46. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M i wsp. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1412-22.
47. Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J i wsp. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 1999; 85: 1104-13.
48. Christman K, Muss HB, Case LD i wsp. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly. The Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 1992; 268: 57-62.
49. Temple LKF, Hsieh L, Wong WD i wsp. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3475-84.
50. Tournigand C, Andre T, Achille E i wsp. FOLFIRI followed by FOLFOX or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GECOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
51. Tirelli U, Serraino D, Zagonel V i wsp. Hodgkin's disease in patients 70 years of age or more. A retrospective EORTC lymphoma group study. *Cancer Invest* 1990; 8: 643-4.
52. Tirelli U, Carbone A, Monfardini S i wsp. A 20-year experience on malignant lymphomas in patients aged 70 and older at a single institution. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2001; 37: 153-8.
53. Tirelli U, Zagonel V, Serraino D i wsp. Non Hodgkin's Lymphoma in 137 patients aged 70 years or older. A retrospective European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1708-13.
54. Zinzani PL. Complications of cytotoxic chemotherapy in older patients: focus on myelotoxicity in lymphomas. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48S: S27-S31.

Otrzymano: 7 marca 2005 r.

Przyjęto do druku: 22 lipca 2005 r.