

Biologická liečba u seniorov

Mária Wagnerová

Východoslovenský onkologický ústav, a. s.

Klinika rádioterapie a onkológie, Košice

Viac ako 50 % pacientov s malignitami je diagnostikovaných vo veku nad 65 rokov. Maligne ochorenia u seniorov predstavujú často náročné medicínske a psychosociálne problémy, ktoré ovplyvňujú možnosť optimálnej liečby. Títo pacienti bývajú často nedostatočne liečení. Navyše sú veľmi často vylúčení z účasti v klinických štúdiách, čo tiež neprispieva k náležitej stratégii liečby. Pre úspešne zvládnutie týchto ochorení je bezpodmienečne nutná náležitá stratégia a taktika liečby založená na znalosti rozsahu ochorenia, fyziologických rezerv, predpokladaného života pacientov, ale tiež analýzy nákladov a prínosu liečby.

Kľúčové slová: karcinóm, liečba, seniori.

Biological therapy of seniors

More than 50 % of cases of cancer are diagnosed in patients older than age 65. Elderly patients with cancer often present with medical and physiological challenges that make the selection of their optimal treatment daunting. Unfortunately as a result, these patients are often undertreated. Elderly are often excluded from participation in clinical trials and receive untested or inadequate treatment. Targeted therapy, characterized by a low toxicity profile, are potential treatment option for elderly patients. The key of successful management is to define appropriate goals (cure or palliation) based on the natural history and extent of disease, physiology and life expectancy of the patients, and cost benefit ratio of treatment options.

Key words: cancer, therapy, seniors.

Onkologie 2010; 4(1): 24–27

Úvod

Nástup dlhovekej spoločnosti, kedy v procese starnutia sa nepochybne objavuje všeobecne geriatrizácia medicíny znamená nielen zvyšovanie priemerného veku života, ale aj narastanie incidencie nádorových ochorení. Starnutie populácie je najväčšia výzva pre zdravotnícke a sociálne systémy, predstavuje vážny sociálny fenomén, ktorý si s určitou výzvou vyžaduje zmenu klinickej praxe. Podľa svetových štatistických ukazovateľov v r. 2010–2030 sa populácia vo veku nad 65 rokov zvýši o 73 %. Každý štvrtý bude patriť do seniorskej vekovej kategórie. V r. 2050 bude na svete žiť takmer 2 miliardy ľudí starších ako 65 rokov (1, 2).

Približne 50 % malígnych nádorov sa objavuje v populácii nad 65 rokov a 30 % vo veku nad 70 rokov. Starnutie je spojené s množstvom príhod na molekulárnej, cellulárnej a fyziologickej úrovni ovplyvnenej karcinogénmi, čo s najväčšou pravdepodobnosťou zapríčiňuje aj zvýšený výskyt malígnych nádorov v geriatrickom veku (3, 4).

Starnutie je zložitý biologický proces, preto je veľmi ťažké definovať vekovú hranicu staroby. Vo všeobecnosti vek nad 65 rokov predstavuje už generáciu seniorov. Senium je charakterizované znížením funkčných homeostatických rezerv. Toto obdobie býva sprevádzané geriatrickými syndrómami, ktoré zahŕňajú zložku somatickú, psychickú i sociálnu. Vyšší vek môže byť spojený s poly-

morbiditou rôznych chorôb, poruchou pamäti, zhoršeným nutričným stavom, zníženou kvalitou života, limitáciou predpokladanej dĺžky života a tiež zhoršeným sociálnym pohodlím (5).

Hodnotenie geriatrických onkologických pacientov

Napriek zvýšenému záujmu o liečbu geriatrických onkologických pacientov, výsledky sledovaní ukazujú nedostatočné liečebné stratégie. Dnes máme už k dispozícii výsledky klinických štúdií, ktoré potvrdzujú nedostatočné liečebné aktivity starších pacientov. Niekoľko málo štúdií hodnotí aj následky neštandardného prístupu k liečbe malignít u seniorov v spektre prognostických faktorov a komorbidít. Tieto štúdie jasne ukazujú, že neštandardná liečba zvyšuje mortalitu. Za objektívnu príčinu tohto stavu sa uvádza rozsiahla komorbidita, nedostatok dát z klinických trialov, znížený predpoklad prežívania, nesprávne hodnotenie očakávania liečebnej odpovede, početnejšie nežiaduce účinky liečby, ale aj sociálna marginalizácia pre túto skupinu pacientov (4, 5). Každý geriatrický onkologický pacient má okrem nádoru aj ďalšie ochorenia. Problémom liečby je preto interakcia antineoplastickej liečby s liekmi komorbidít.

Odhad a pochopenie interakcií komorbidít, nádorov a ich liečby predstavuje veľkú výzvu pre onkológov a dáva priestor pre vy-

tvorenie onkogeriatických pracovných skupín a neskoršie pravdepodobne aj samostatnej špecializácie (6).

Geriatrickí onkologickí pacienti predstavujú veľmi heterogénnu skupinu a obyčajne sú diagnostikovaní v pokročilom štádiu choroby. Chronologický vek nie je ukazovateľom pre plánovanie stratégie liečby, preto by mal byť každý pacient povinne podrobený súhrnnému multidimensionálnemu hodnoteniu (viď tabuľka 1) s cieľom lepšie definovať prognózu, predikciu tolerability a selekciu liečebného režimu (4, 5, 7).

Komplexné geriatrické hodnotenie je multidimensionálny interdisciplinárny diagnostický proces zameraný na stanovenie zdravotných, funkčných a psychosociálnych schopností a problémov krehkých geriatrických pacientov (8). Veľmi jednoduchý všeobecný prehľad uvádza tabuľka 1.

Cieľom tohto hodnotenia je určenie správnej stratégie a taktiky liečby a dlhodobého sledovania (5, 8–11).

Komorbidita a multimodalita vysokou mierou ovplyvňuje liečebné možnosti seniorov. Kým komorbidita, ktorá označuje pridružené choroby, ktoré komplikujú diagnostické a liečebné postupy, napr. modifikáciu štandardného liečebného postupu onkologickej liečby určitého nádoru. Multimorbidita ako kombinácia niekoľkých súčasne prebiehajúcich chorôb vedie:

■ k zmene ich klinického obrazu

- k riziku polypragmázie
- k novej kvalite ochorenia
- k zhoršeniu zdravotného stavu viac než by zodpovedalo len súčtu chorôb

Je známe, že geriatrickí pacienti neboli za-
vzatí do klinických trialov v minulosti. Aj tam,
kde bolo možné zaradiť pacienta staršieho ako
65 rokov, musel byť absolútne „fit“. Preto vzniklo
niekoľko pracovných skupín, ktoré sa zaoberajú
len problematikou klinických trialov u senio-
rov, ako GERICO vo Francúzsku, IN-GHO alebo
Task. Force a AOI v Nemecku, Gruppo Italiano
di Oncologia v Taliansku a Task-Force Cancer
in Elderly v EORTC. Úlohou týchto skupín je vy-
tvorenie návrhov klinických štúdií so zreteľom
na geriatrický syndróm a funkčný stav pacientov
v jednotlivých entitách (12, 13).

Cielená biologická liečba

Protinádorová liečba prekonala v posledných
desaťoch búrlivý rozvoj príchodom biologic-
kej liečby, ktorá u mnohých diagnóz výrazným
spôsobom zmenila liečebnú stratégiu, zvlášť
v liečbe pokročilých štádií ochorenia (14).

Cielená liečba je potenciálne ideálna liečba
pre seniorov. Je rozhodne menej toxická (cyto-
statický efekt) a jej perorálna forma je prijateľnej-
šia. Cielená liečba „targeted therapy“ znamená
výber liečby na základe biologickej charakteris-
tiky nádorov. Liečba na mieru „tailored therapy“
je výber liečby na základe prognosticko-predik-
tívnych faktorov.

Pre biologickú liečbu seniorov je mimoriad-
ne dôležité hodnotenie výkonnostného stavu
a zvlášť komorbidít. Terčové štruktúry biolo-
gickej cielennej liečby predstavujú rastové fak-
tory a ich receptory, extracelulárna matrix, cesty
signálnej transdukcie, cesty bunečnej apoptózy,
proteasomy a iné (5, 7, 8).

Tabuľka 1. Hodnotenie geriatrického stavu

Faktor	Spôsob posúdenia	Iné spôsoby
Funkčný stav	Aktivity denného života Pomocné aktivity Výkonnostný stav	
Komorbidita	Charlsonov Index komorbidít Škála kumulatívneho hodnotenia chorobnosti	
Socio-ekonomický aspect		fyzická kondícia; ošetrovateľská starostlivosť; finančné zázemie, možnosť-spôsobilosť transportu;
Nutričný stav	Minimálne hodnotenie nutrície	
Polypragmasia		počet liekov lieková interakcia
Geriatrické syndrómy	Hodnotenie stavu depresie Mentálny stav podľa Folsteina	Delírium; Osteoporosis; zanedbanosť a abusus; zlyhanie

Cielená biologická liečba onkologických
pacientov a zvlášť v geriatrickom veku dnes už
zavedených do bežnej praxe má však aj mnoho
úskalí. Koncepcia „targeted therapy“ je odvode-
ná z idey „magic bullet“ vypracovanej koncom
predminulého storočia Paulom Ehrlichom, ktorý
poukázal na špecifický cieľ možnosti ovplyvne-
nia mikroorganizmov. O sto rokov neskôr roz-
voj molekulárnej biológie prispel k pochopeniu
a objasneniu mechanizmov iniciácie, promócie
a progresie nádorových ochorení. Tieto poznatky
pomohli rozšíriť armamentárium onkologickej
liečby o monoklonové protilátky a malé molekuly,
ktoré sa dnes už bežne používajú v dennej praxi.
Tieto látky interferujú so špecifickými molekulár-
nymi cieľmi (typické bielkoviny). Molekulárne cie-
le, ako sú uvedené vyššie, sú dôležité aj k rozvoju
a zachovaniu homeostázy aj normálneho tkaniva.
Nádorové bunky svojou zvýšenou aktivitou spô-
sobujú nadprodukcii niektorej cieľovej bielkovi-
ny a/alebo alteráciu génov. Vzhľadom k vysokej
selektivitě týchto nových cielených látok sme
svedkami predtým neznámych a mnohokrát aj
neočakávaných nežiaducich účinkov (15–17).

Napriek mnohým problémom v liečbe on-
kologických geriatrických pacientov aj v tejto
vekovej kategórii je biologická liečba zavedená
do bežnej praxe s preparátmi ako u mladších
pacientov, ale len v kategórii tzv. fit pacientov so
100% výkonnostným stavom bez komorbidít
a geriatrických syndrómov (2, 18, 19).

Cielená biologická liečba niektorých entít
nádorov, tak ako prebieha u mladšej vekovej
kategórie, je síce nádejná aj u seniorov, ale pre
definitívnu indikáciu štandardnej biologickej
liečby v tejto vekovej kategórii je nutné vyčkať
výsledky prebiehajúcich randomizovaných kli-
nických štúdií.

Tabuľka 2 uvádza prehľad jednotlivých pre-
parátov cielennej biologickej liečby niektorých
vybraných entít nádorov.

**Charakteristika niektorých látok
biologickej liečby**

Monoklonové protilátky boli prvýkrát genero-
vané Kohlerom a Milsteinom v r. 1975 s použitím
techniky somatickej bunkovej hybridizácie. V pr-
vých klinických trialoch sa používali murínne mo-

Tabuľka 2. Prehľad cielennej biologickej liečby solídnych nádorov

	BEVACIZUMAB	BORTEZOMID	CETUXIMAB	ERLOTINIB	GEFITINIB	IMATINIB	LAPATINIB	LENOLIMID	MATUZUMAB	PANITUMUMAB	PERTUZUMAB	RITUXIMAB	SORAFENIB	SUNITINIB	TEMSIROLIMUS	THALIDOMID	TRASTUZUMAB
karcinóm prsníka	*						*				*						*
kolorektálny karcinóm	*		*							*							
GIST nádory						*								*			
bronchogénny karcinóm	*			*	*				*								
malígne lymfómy		*						*				*				*	
karcinómy hlavy a krku			*														
karcinómy obličiek													*	*	*		
hepatocelulárny karcinóm													*				

noklonové protilátky, ktoré vykazovali významnú imunogénnu odpoveď. Následne nové chimerické a humánne protilátky boli už generované biotechnologickými postupmi. Najdôležitejším predstaviteľom tohto biotechnologického postupu prípravy monoklónovej protilátky je trastuzumab (Herceptin) s vynikajúcou účinnosťou v liečbe karcinómov prsníka s pomerne malými nežiaducimi účinkami. Toxicita trastuzumabu sa prejavuje ako flu-like syndróm s teplotami, zimnicou asi u 40 % pacientok najčastejšie pri prvom podaní (20–24).

Malé molekuly, inhibítory tyrosin kinázy, sú menej špecifické ako monoklonové protilátky, pretože mnoho z nich simultánne inhibuje niekoľko cieľov, vrátane bunkových receptorov alebo proteínov prenosu signálov. Táto skutočnosť znamená širšiu paletu nežiaducich účinkov. Malé molekuly spôsobujú rozmanité gastrointestinálne toxické prejavy (nauzea, diarhea a ďalšie). Nežiaduce účinky sú znásobené aj skutočnosťou, že tieto lieky sú často kombinované s cytostatikami alebo aj monoklonovými protilátkami (25–30).

Toxicita biologickej liečby

Najviac nežiaducich účinkov je priamo spojených a závislých na činnosti resp. funkcii špecifického molekulárneho cieľa. Predstaviteľom takéhoto fenoménu je kožná toxicita inhibítorov epidermálneho rastového faktora (EGFR), ako je erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), panitumumab (Vectibix) a cetuximab (Erbix) používaných v liečbe pokročilých kolorektálnych a pľúcnych karcinómov. Takúto skupinu nežiaducich účinkov produkuje aj duálny inhibítor EGFR a HER 2 lapatinib (Tykerb). Činnosť EGFR je spojená s proliferáciou, prežívaním a diferenciáciou nádorov (31, 32).

V oblasti kože EGFR so svojimi ligandmi zastáva dôležitú úlohu v cykle maturácie kera-

tinocytov. Výsledkom EGFR inhibície je typická papulopustulárna erupcia u pacientov liečených anti EGFR látkami.

Indikácia biologickej liečby u seniorov vyžaduje odpoveď na niekoľko otázok, predovšetkým či má vek pacienta vplyv na účinnosť liečby, alebo či znamená vyšší vek aj vyššie riziko nežiaducich účinkov? Dôležitou otázkou je aj, či kombinácia biologickej liečby aj s menej toxickými režimami chemoterapie môže mať benefit u seniorov s onkologickou diagnózou. Odpoveď nám môže poskytnúť niekoľko príkladov u niektorých vybraných malígnych nádorov.

Kolorektálne karcinómy

V liečbe kolorektálnych karcinómov cieľovými biologickými látkami sú dnes známe dva hlavné targety: protilátky proti EGFR (receptoru epidermálneho rastového faktora), K-Ras (Kirsten rat sarcoma-2 virus oncogénu, BRAF (B-typ Raf kinázy) a inhibítory VEGF (vaskulárneho endotelálneho rastového faktora). Zatiaľ najvýznamnejším predstaviteľom prvej skupiny je cetuximab (Erbix), druhej bevacizumab (Avastin). Problémom v cielenej liečbe seniorov je však skutočnosť, že spomínané cieľové oncogény nie sú rovnaké u rôznych vekových kategórii, čo sťažuje takúto stratégiu liečby (33, 34).

Kozloff upozornil na ASCO 2006 cestou výsledkov klinickej štúdie „BEAT“ v III. a IV. fáze skúšania so zaradenými viac ako 2000 pacientmi na účinnosť Avastinu v kombinácii s cytostatikami na bezrelapsové a ročné prežívanie aj vo vyššej vekovej skupine (tabuľka 3) Aj v populačnom registri BRITE bola účinnosť a tolerancia liečby s bevacizumabom v kombinácii s režimami FOLFOX, FOLFIRI, XELOX a 5-FU-LV v skupine vo veku pod a nad 65 rokov porovnateľná. Je však nutné podotknúť, že išlo o fit seniorov (34, 35).

Tabuľka 3. Porovnanie účinnosti bevacizumabu u kolorektálneho karcinómu podľa veku

Vek	PFS BEAT (mesiace)	PFS BRITE (mesiace)	1 ročný SVL (Brite %)
< 65 r.	10,4	10,6	77,9
> 65 r.	10,1	10,1	72,9

BEAT; Kozloff 2006 (# 3537, poster), BRITE; Surgue 2007 ASCO GI

Porovnanie účinnosti bevacizumabu u kolorektálneho karcinómu podľa veku

	(n = 1,953)	< 65 (n = 1,057)	65–74 (n = 533)	75–80 (n = 363)	> 80 (n = 161)
m PFS, mes. (95% CI)	9,9 (9,5–10,3)	10,2 (9,5–10,7)	9,7 (9,0–10,3)	9,8 (8,5–10,8)	9,2 (8,0–11,0)
Medián OS, mes. (95% CI)	23,5 (22,5–25,1)	27,3 (25,1–29,4)	21,3 (18,6–24,7)	19,5 (16,2–21,8)	16,2 (13,4–20,4)
1-r SVL % (95% CI)	74,4 (72,5–76,4)	77,1 (74,5–79,7)	72,5 (68,7–76,4)	69,4 (64,6–74,3)	65,8 (58,3–73,4)

BEAT Kozloff 2008 ADI GI, ASCO GI

Pokročilý pľúcny karcinóm u seniorov a biologická liečba

Z nových biologických látok EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) tyrozin-kinázový inhibítor (TKI) gefitinib a erlotinib, charakterizovaní vynikajúcim toxickým profilom prinášajú uspokojivé výsledky. Orálne aktívny gefitinib je jediný EGFR TKI, ktorý demonštroval noninferiorne celkové prežívanie v porovnaní s chemoterapiou (docetaxel) u predliečených pokročilých NSCLC. Liek inhibuje EGFR signál na nádorových bunkách. Guetz a spolupracovníci publikovali výsledky II. fáze klinického skúšania porovnanie gefitinibu proti gemcitabínu a docetaxelu. U pacientov nad 70 rokov pri výkonnostnom stave (PS) 3 sa nedosiahol benefit na bezrelapsovom a celkovom prežívaní. Gefitinib vykazuje aktivitu pri dobrej tolerancii aj ako záchranná liečba u pokročilých karcinómov pľúc (36–40).

Erlotinob bol testovaný aj do prvej línie seniorov s pokročilým pľúcny karcinómom. Jackman a spolupracovníci v II. fáze klinického skúšania pokročilých karcinómov pľúc viac ako 70 ročných skúšali v 1. línii erlotinib s výsledkom stabilizácie ochorenia v 41 % so zlepšením kľúčových symptómov (kašeľ, dušnosť, únava, bolesť) s mediánom prežívania 10,9 mesiacov s toxicitou v podobe rashu v 81 % a diarrhey v 69%. Shepferd a spolupracovníci skúšali u 731 pct viac ako 70 ročných v III. fáze klinického skúšania erlotinib s výsledkom signifikantného zlepšenia liečebnej odpovede proti BSC. Johnson použil erlotinib v 1. línii III. fázy klinického skúšania u 45 naivných pacientov starších ako 70 rokov s mediánom prežívania 10,5 mesiaca a liečebnou odpoveďou 13,3 % parciálnych remisii a 48,8 % stabilizácii. Tieto výsledky potvrdili prínos erlotinibu v porovnaní proti placebo a signifikantné zlepšenie proti BSC. Merimsky a spolupracovníci v 1. línii pokročilého karcinómu pľúc u 478 pacientov s mediánom veku 78 rokov použitím erlotinibu dosiahli 1 % kompletných remisii, 11 % parciálnych remisii a 65 % stabilizácii. Celkový klinický benefit 77%. Redukcia dávky musela byť vykonaná u 24 % pacientov. Výsledok však potvrdzuje, že erlotinib je vhodná liečba pre elderly pacientov s pokročilým karcinómom pľúc (41–46).

Kombinácie erlotinibu a gefitinibu s gemcitabinom alebo vinorelbinom však neprinášajú benefit u seniorov. Dosiahnutá liečebná odpoveď predstavuje 11 % (47–49).

Mnoho ďalších anti-EGFR, antiangiogénnych látok, proteasome inhibítorov čaká na klinické skúšanie. Z antiangiogénnych látok ZD 1271 sa zdá byť užitočná pre seniorov (15, 50, 51).

Karcinóm prsníka a cielená liečba

Cielená liečba je nádejná aj u senioriek. Tak ako v mladších vekových kategóriách využitie monoklonálnej protilátky trastuzumabu v liečbe metastatickej choroby alebo v adjuvancii nie je jednoznačne definovaná. Pacientky s vekom nad 70 rokov neboli zavzaté do klinických štúdií s trastuzumabom. Klinické štúdie pre adjuvantnú liečbu HER 2 pozitívnych pacientok s trastuzumabom mali geriatrický vek tiež vylúčený. To znamená, že indikácia musí byť opäť veľmi opatrná prakticky len u fit pacientok. Táto opatrnosť je nutná o to viac, že seniorky majú vo vysokej miere kardiálnu komorbiditu. Trastuzumab predstavuje pre pacientky s kardiálnou komorbiditou podstatne vyššie riziko kardiotoxicity pre možnosť navodenia kardiomyopatie. Rizikovým faktorom pre komplikáciu v podobe kardiomyopatie predstavuje hypertenzia, hyperlipidemia, diabetes, hraničná ejekčná frakcia. Pri indikácii liečby trastuzumabom v geriatrickom veku je nutná multidisciplinárna spolupráca onkológov, geriatrov a ďalších odborníkov, tak je liečba možná pri dôslednom monitorovaní (52–56).

Bevacizumab v indikácii do prvej línie metastatickej choroby bol predmetom skúšania klinických štúdií AVADO a MO19391. Výsledky boli prezentované na ASCO 2009. V klinickej štúdii AVADO bolo zaradených 736 pacientov. Liečba prebehla v kombinácii s docetaxelom a bola porovnávaná proti placebo. Aj v tejto štúdii bolo zaradených len 17,3 % pacientov starších ako 65 rokov. Liečebné výsledky boli podobné ako v mladšej vekovej kategórii, nedosiahli však štatistickej signifikancie. V observačnej štúdii MO 19391 bolo sledovaných 2.041 pacientok v I. línii metastatickej choroby. V tejto štúdii bolo len 8 % pacientok starších ako 70 rokov. Toxicita vyššia ako 3. stupeň bola registrovaná pre hypertenziu. Aj tieto výsledky poukazujú na nedostatočné respektívne limitované dáta, čo znamená opatrnú indikáciu len fit pacientok a dôsledné monitorovanie (54, 57–61).

Nové látky s mnohonásobným cieľom sú perspektívne aj v tejto vekovej skupine pacientov. ZD 6474, malá molekula, ktorá inhibuje VEGF a EGFR, sorafenib s cieľom VEGF, PDGF a c-kit sú takisto perspektívne pre geriatrických pacientov. Na podklade dnes už dostupných informácií o cielej liečbe geriatrických onkologických pacientov je jasné, že vek v kategórii fit pacientov nemá vplyv na účinnosť liečby, neznamená ani vyššie riziko výskytu nežiaducich účinkov a cielej liečbu možno aj v tejto vekovej kategórii účinne kombinovať s menej toxickými režimami

chemoterapie. Pre skupinu geriatrických tzv. zraniteľných a krehkých teda frailty pacientov to však neplatí (14, 24).

Vek nesmie byť bariérou liečby, ale ani liečba nesmie zhoršiť kvalitu života onkologických seniorov.

Literatúra

1. Cohen HJ. The cancer aging interface a research agenda J Clin Oncol may 10 2007; 25(14): 1945–1948.
2. Repetto L, Venturino A, Fratio L, et al. Geriatric oncology: A clinical approach to the older patient with cancer. Eur J Cancer 2003; 39: 870–880.
3. Balducci L. New paradigms for treating elderly patients with cancer: the Comprehensive Geriatric Assessment and guidelines for supportive care. J Support Oncol 2003; 1(suppl 2): 30–37.
4. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. J. Clin Oncol May, 10 2007; 25(14): 1824–1831.
5. Extermann M. Assessing elderly cancer patients. The SIOG Task Force on Oncogeriatric Assessment presents its findings to the experts. Cancer Futures 2003; 2: 155–157.
6. Balducci L, Lyman GH. Patients aged > or = 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. J Clin Oncol 2001; 19: 1583–1585.
7. Huria A, Lichtman SM, Gardes J, et al. Identifying vulnerable older adults with cancer integrating geriatric assessment into oncology practice. J Am Geriatr Soc. oct 2007; 55(10): 1604–1608.
8. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 35: 181–200.
9. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. Eur J Cancer. 2000; 36: 453–471.
10. Marx GM, Blake GM, Galani E, et al. Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. Ann Oncol 2004; 15: 291–295.
11. Monfardini S, Ferrucci L, Fratio L, et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. Cancer 1996; 77: 395–401.
12. Schrijvers D, Highley M, De Bruyn E, et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. Anti-cancer Drugs 1999; 10: 147–153.
13. Wildiers H, Jurcut R, Ganame J, et al. A pilot study to investigate the feasibility and cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin (PL-Dox) as adjuvant therapy in medically fit elderly breast cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2008; 67: 133–138.
14. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 1213–1242.
15. Klepin H, Mohile S, Hurria A. geriatric assessment in older patients with breast cancer, J Natl Compr Canc Netw. feb 2009; 7(2): 226–236.
16. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129–2139.
17. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123–132.
18. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. Exp Mol Pathol 2006; 80: 219–227.
19. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female

colon carcinoma patients: a population-based study. Cancer 1998; 82: 2123–2134.

20. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. N Engl J Med 2003; 348: 538–549.
21. Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, Machteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology Eur J Cancer. oct 2007; 43(15): 2161–2169.
22. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344: 783–792.
23. Tortora G, Caputo R, Damiano V, et al. Combination of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 and protein kinase A antisense causes cooperative antitumor and antiangiogenic effect. Clin Cancer Res 2003; 9: 866–871.
24. Vogel C, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. First-line, single-agent Herceptin® (trastuzumab) in metastatic breast cancer: a preliminary report. Eur J Cancer 2001; 37(suppl 1): S25–S29.
25. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. Cancer 2004; 100: 228–237.
26. Merimsky J, et al. Erlotinib evaluation as a first line treatment option for elderly patients with advanced non small cell lung cancer: Oncol. hematol. 2006; 68(suppl. 2): S 26.
27. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004; 304: 1497–1500.
28. Rossi A, Maione P, Del Gaizo F, et al. Safety profile of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer elderly patients with chronic renal failure: two clinical cases. Lung Cancer 2005; 47: 421–423.
29. Scagliotti G, Rossi A, Novello S, et al. Gefitinib (ZD 1839) combined with gemcitabine or vinorelbine as singleagent in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 633.
30. Stahel R, Rossi A, Petruzelka L, Kosmidis P, et al. Lessons from the IRESSA Expanded Access Programme: gefitinib in special non-small cell lung cancer patient populations. Br J Cancer 89 2003; (Suppl 2): S19–S23.
31. Flockhart D. Cytochrome P450 Drug-Interaction Table. Available at <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>. Accessed January 17, 2005.
32. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, smallmolecule kinase inhibitors, and non-small cell lung cancer: Current knowledge and future directions. J Clin Oncol 2005; 23: 2556–2568.
33. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) – positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 1012a.
34. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004; 22: 1201–1208.
35. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. Ann Intern Med 2002; 136: 349–357.
36. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli GL, et al. Efficacy and tolerability of gefitinib in pretreated elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Br J Cancer 2004; 90: 82–86.
37. Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, et al. Antitumor effects of ZD6474, a small-molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity

against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Clin Cancer Res 2003; 9: 1546–1556.

38. Des Guetz G, et al. Gefitinib in elderly lung cancer: Oncol hematol 68(Suppl 2): S47.

39. Jackman D, Lucca J, Fidias P, et al. Phase II study of the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib in patients ≥ 70 years of age with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma. J Clin Oncol 2005; 23: 657.

40. Tsao MS, Sakurada A, Cuts JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005; 353: 133–144.

41. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2001; 12: 1049–1050.

42. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 2237–2246.

43. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 617.

44. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 617.

45. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial INTACT 2. J Clin Oncol 2004; 22: 785–794.

46. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A Phase III Trial of Erlotinib Hydrochloride (OSI-774) Combined With Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5892–5899.

47. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced

nonsmall cell lung cancer: a phase III trial INTACT 1. J Clin Oncol 2004; 22: 777–784.

48. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: Results of an European Experts Panel. Ann Oncol 2004; 15: 419–426.

49. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial – E4599. J Clin Oncol 23/16S, ASCO Annual Meeting Proceedings: 2005; 1090 (A4).

50. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2184–2191.

51. Thatcher T, Chang A, Parikh P, et al. ISEL: a phase III survival study comparing gefitinib (IRESSA) plus best supportive care (BSC) with placebo plus BSC, in patients with advanced NSCLC (NSCLC) who had received one or two prior chemotherapy regimens. Lung Cancer 2005; 49(Suppl 2): S4.

52. Biganzoli L. Tolerability and efficacy of first line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced breast cancer: subpopulation analysis of the MO19391 study annual meeting of the Am. Soc. Med. Oncol. Abstr. 1032: 2009.

53. Breast Cancer Facts Figures. www.Cancer.org. 2008.

54. Burstein H, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19: 2722–2730.

55. Hurria A, Leung D, Trainor K, et al. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46: 121–126.

56. Ingle JN. Endocrine therapy trials of aromatase inhibitors for breast cancer in the adjuvant and prevention settings. Clin Cancer Res 2005; 11: 900–905.

57. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: a phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer). Ann Oncol 2005; 16: 253–258.

58. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. N Engl J Med. 2009; 360: 2055–2065.

59. Pivot X, et al. Clinical benefit of bevacizumab +first line docetaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: AVADO study annual meeting of the Am. Soc. Med. Oncol. Abstr. 1994: 2009.

60. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. CALGB 9840: phase III study of weekly (W) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. J Clin Oncol 2004; 22: 512.

61. Sledge GW Jr. Gemcitabine combined with paclitaxel or paclitaxel/trastuzumab in metastatic breast cancer. Semin Oncol 2003; 30(suppl 3): 19–21.

62. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. FDA approval summary: gefitinib (ZD1839) (IRESSA) tablets. Oncologist 2003; 8: 303–306.

63. Johnson BE, Lucca J, Rabin MS, et al. A phase II trial of erlotinib in previously untreated elderly patients (> 70 years) with advanced NSCLC: Preliminary results. Ann Oncol 15: iii169, 2004; (suppl 3; abstr 639PD).

doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.

Východoslovenský onkologický ústav, a. s.,

Klinika rádioterapie a onkológie

Rastislavova 43, 041 91 Košice

wagnerova@vou.sk
