

ARTIGO ORIGINAL

## Carcinoma pulmonar de células não-pequenas em pacientes com idade IGUAL OU superior a 65 anos tratados com quimioterapia: análise de segurança e eficácia

Tiago Kenji Takahashi CRM-SP 125042

Caroline Chaul Lima Barbosa CRM-SP 131520

Diogo Bugano CRM-SP 139559

Tereza Yae Takagaki CRM-SP 34214

Olavo Feher CRM-SP 53874

Paulo Marcelo Gehn Hoff CRM-SP 103339

Gilberto de Castro Junior CRM-SP 84448

Serviço de Oncologia Clínica – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo, BRASIL

### PALAVRA CHAVE

Carcinoma pulmonar de células não pequenas, quimioterapia, saúde do idoso, prognóstico, seguimentos

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O carcinoma pulmonar de células não-pequenas (CPCNP) é a primeira causa de óbitos por câncer em países ocidentais e 50% dos pacientes (pac) acometidos têm mais de 65 anos. Entretanto, nos ensaios clínicos sobre CPCNP avançado, observa-se que os idosos são sub-representados. Neste estudo avaliamos retrospectivamente a eficácia e a toxicidade de pac idosos com CPCNP avançado submetidos à quimioterapia. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo retrospectivo, uninstitucional, dos pac portadores de CPCNP avançado, com idade igual ou superior a 65 anos tratados com quimioterapia sistêmica. **RESULTADOS:** Foram incluídos 53 pac com idade mediana de 69 anos; 68% homens; 78% com *performance status* ECOG 0-1; 76% tabagistas; 60% adenocarcinoma. Os principais regimes empregados foram gencitabina-cisplatina em 47% e paclitaxel-carboplatina em 38%. Pelo menos uma toxicidade de grau 3-4 foi observada em 21 pac (40%). A taxa de resposta parcial foi 21%, com doença estável em 32%. Vinte pac receberam quimioterapia de segunda linha e 4 pac de terceira linha. No seguimento mediano de 7,1 meses, observou-se 22 óbitos e a sobrevida mediana foi 12,4 meses. **CONCLUSÕES:** Neste grupo de pac o uso de quimioterapia foi seguro, com resultados comparáveis aos observados em pac mais jovens, em termos de taxa de resposta, sobrevida global, benefício clínico e toxicidade. Estudos clínicos devem ser conduzidos nesta população de CPCNP.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma pulmonar de células não-pequenas (CPCNP), resultante da exposição aos carcinógenos do tabaco, é a

primeira causa de óbitos por câncer em países ocidentais. Sua incidência anual é de cerca de 1.200.000 casos, e ao diagnóstico menos de 30% dos pacientes são candidatos à cirurgia radical com intenção curativa.<sup>1</sup> Ao analisarmos os pacientes portadores de CPCNP, vemos que apresentam idade mediana de 68 anos, 50% têm idade superior a 65 anos e cerca de 40% têm mais de 70 anos. Entretanto, nos ensaios clínicos observa-se que esta população de idade mais avançada é sub-representada, com 2-33% dos pacientes incluídos tendo idade superior a 70 anos.<sup>2,3</sup> Além disso sua incidência nessa população vem claramente aumentando.<sup>4</sup>

Endereço para contato:

Tiago Kenji Takahashi

Serviço de Oncologia Clínica

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP

Av. Dr. Arnaldo, 251 – 5o andar CEP 01246-000

São Paulo – SP BRASIL

Tel: +55 11 3893 2686

Fax: +55 11 3083 1746

E-mail: tiaguinhokt@yahoo.com.br

No CPCNP metastático, a quimioterapia baseada em derivados da platina oferece ganhos de sobrevida global, melhora o controle dos sintomas relacionados à neoplasia e melhora a qualidade de vida dos pacientes, quando comparada ao melhor tratamento de suporte clínico,<sup>3</sup> mas com resultados ainda modestos em populações não selecionadas: taxa de resposta de 25-35%, tempo para progressão da doença de 4-6 meses, sobrevida mediana de 7-10 meses e taxa de sobrevida em 1 ano de 30-40%, quando combinamos paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, pemetrexede ou vinorelbina à cisplatina ou carboplatina.<sup>5-7</sup> Há poucas informações prospectivas a respeito dos idosos no que diz respeito ao uso de combinações contendo derivados de platina.

Os idosos apresentam maior número de comorbidades, possuem declínio e menor reserva das funções fisiológicas, fazendo com que em geral recebam intervenções menos invasivas, doses menores de quimioterapia e menor uso de combinações de drogas citotóxicas.<sup>8,9</sup> Há poucos estudos específicos para essa população. No estudo ELVIS (*Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*), 161 pacientes com mais de 70 anos diagnosticados com CPCNP avançado, observou-se ganho em sobrevida global (28 semanas *versus* 21 semanas) naqueles pacientes tratados com vinorelbina, comparado aos melhores cuidados clínicos exclusivos.<sup>10</sup>

Isoladamente, idade cronológica avançada por si só não deve ser considerada na seleção do regime de quimioterapia nos pacientes portadores de CPCNP avançado, e sim o *performance status* e as funções fisiológicas do paciente individual. Sabe-se ainda que nesta população idosa, pode haver maior toxicidade associada à quimioterapia, mas o benefício oferecido é o mesmo em comparação com pacientes mais jovens.<sup>11,12</sup> Até recentemente, estudos de fase III explorando o uso de combinações de drogas na população geriátrica portadora de CPCNP falharam em demonstrar ganhos em sobrevida global que justificassem o uso de poliquimioterapia, fazendo com que vinorelbina ou gencitabina isoladas se tornassem regimes bastante utilizados pela comunidade de oncologistas clínicos.<sup>13,14</sup> Estudos recentes, entretanto, mostram que o uso de poliquimioterapia contendo derivados de platina é seguro e superior à monoquimioterapia nesta população.<sup>15,16</sup> Por exemplo, no último encontro anual da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, o IFCT (*Intergroup Francophone de Cancérologie Thoracique*) apresentou os resultados do estudo IFCT-0501, no qual quatro ciclos da combinação de carboplatina AUC 6 cada quatro semanas e paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> dias 1, 8 e 15 foram comparados de forma aleatorizada à monoterapia (gencitabina 1150 mg/m<sup>2</sup> ou vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup>, dias 1 e 8, cada três semanas, cinco ciclos) em pacientes de 70-89 anos e *performance status* ECOG 0-2. Em 313 pacientes analisados, observou-se maior sobrevida global mediana (10,4 *versus* 6,2 meses; HR 0,60; p=0,0001) e maior sobrevida livre de progressão

mediana (6,3 *versus* 3,2 meses; HR 0,55; p<0,0001) a favor da poliquimioterapia.<sup>16</sup>

Neste contexto, avaliamos retrospectivamente a eficácia e a toxicidade da quimioterapia como tratamento sistêmico de primeira linha em pacientes portadores de CPCNP avançado, com idade superior a 65 anos, bem como os desfechos destes pacientes.

#### ■ MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, uninstitucional, com finalidade exploratória, dos pacientes portadores de CPCNP avançado, tratado com quimioterapia sistêmica de primeira linha no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre julho de 2007 e março de 2010. Para serem incluídos nesta análise, os pacientes deveriam apresentar os seguintes critérios de elegibilidade: diagnóstico histológico ou citológico de CPCNP, ou seja, carcinoma epidermóide, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, ou suas variantes; estádios IIIB ou IV pelo estadiamento AJCC/UICC, sexta edição;<sup>17</sup> idade igual ou superior a 65 anos à admissão na instituição; tenha sido tratado com quimioterapia como tratamento sistêmico de primeira linha na instituição.

Os dados foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes elegíveis, e incluíram as informações sobre características demográficas e clínicas dos pacientes, sobre os esquemas de tratamento sistêmico de primeira linha e das linhas de tratamento subsequentes, sobre a resposta à quimioterapia, e toxicidades decorrentes da intervenção. Os pesquisadores envolvidos foram treinados para a coleta dos dados, assegurando uma padronização na obtenção das informações.

Cabe acrescentar que como norma institucional, o Médico Assistente responsável pelo paciente deveria seguir as recomendações constantes no manual de rotinas da Instituição (ICESP). Como recomendação, este manual preconizava, no período onde estes pacientes iniciaram quimioterapia, os seguintes regimes como de escolha para tratamento sistêmico de primeira linha, para pacientes apresentando *performance status* ECOG 0-1: paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> intravenoso (IV) em combinação com carboplatina AUC 6 IV, aplicados no dia 1, cada 21 dias, por 4-6 ciclos, ou gencitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> IV dias 1 e 8 em combinação com cisplatina 80 mg/m<sup>2</sup> IV dia 1, cada 21 dias, por 4-6 ciclos. Para os pacientes apresentando *performance status* ECOG 2, recomendava-se gencitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> IV dias 1 e 8, cada 21 dias ou vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> IV dias 1, 8 e 15, cada 28 dias, por 4-6 ciclos. Como tratamento sistêmico de segunda linha, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV dia 1, cada 21 dias. Nos pacientes portadores de adenocarcinoma, não fumantes, oferecia-se de terceira linha erlotinibe 150 mg/dia via oral.

T a b e l a	Número de pa- cientes	1
<i>Performance status</i>		%

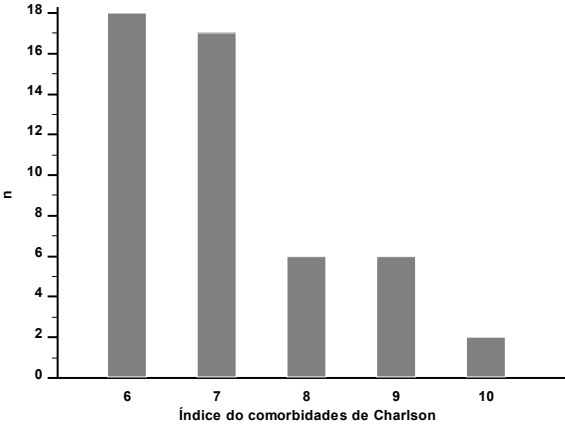
ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; \*carcinoma de grandes células, carcinoma sarcomatóide

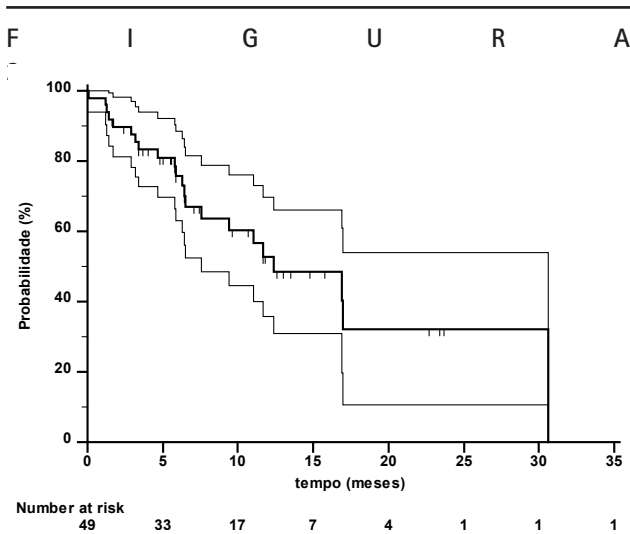
**Tabela 2.** Estadiamento clínico (AJCC/UICC 6ª edição) dos pacientes estadio IV\*


**Tabela 3.** Sítios de metástases


**Tabela 4 -** Toxicidade da quimioterapia (número de episódios observados)


**FIGURA 1.** Distribuição do índice de comorbidades de Charlson em 49 pacientes.





O índice de comorbidades de Charlson foi calculado para cada paciente como quantificação de comorbidades.<sup>18</sup> De forma resumida, tal índice é a somatória de pontos correspondentes às comorbidades que o paciente apresentava ao início da quimioterapia, a saber: um ponto (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência vascular periférica, acidente vascular cerebral, demência, doença pulmonar obstrutiva crônica, colagenose, úlcera péptica, hepatopatia leve, diabetes mellitus), dois pontos (hemiplegia, doença renal moderada ou grave, diabetes mellitus com lesão de órgão alvo, qualquer tumor, leucemia, linfoma), três pontos (doença hepática moderada ou grave), seis pontos (síndrome da imunodeficiência adquirida, doença metastática).

A resposta à quimioterapia de primeira linha foi mensurada após o quarto ciclo de quimioterapia, por exames de imagem que avaliavam todos os sítios de doença, utilizando-se a recomendação RECIST 1.0 para classificar a resposta observada.<sup>19</sup> A toxicidade do tratamento foi graduada, como medida de tolerância e segurança, de acordo com os critérios do *National Cancer Institute* (NCI-CTC, versão 3.0).<sup>20</sup> Para registro, foi considerada a pior toxicidade observada em cada paciente. Sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre a data do primeiro ciclo de quimioterapia e a data do óbito por qualquer causa. Pacientes vivos no momento da análise foram censurados na data da última consulta médica.

Em termos estatísticos, o melhor valor de corte para segregarmos pacientes em categorias (por exemplo, índice de comorbidades de Charlson alto ou baixo) foi obtido por análise de curva ROC, escolhendo-se a melhor sensibilidade

e especificidade para a característica estudada. Curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e comparadas pelo método de *log-rank*. Frequências foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme o caso. A significância estatística foi considerada com  $p < 0,05$  para os testes bicaudados. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa MedCalc (MedCalc, Mariakerk, Bélgica), versão 9.3.2.0.

## ■ RESULTADOS

### Características dos pacientes e da neoplasia

As características dos pacientes são mostradas na tabela 1. Foram incluídos 53 pacientes nesta análise, com idade mediana de 69 anos (intervalo, 65-88 anos). Trinta e sete pacientes (68%) eram do sexo masculino. Em relação ao *performance status*, 42 pacientes (78%) apresentavam ECOG 0 ou 1. A maioria dos pacientes (76%) era tabagista com uma carga tabágica mediana de 50 maços-ano (intervalo, 3-200). Observou-se uma maior frequência de tabagismo entre pacientes do sexo masculino (92% *versus* 41%,  $p=0,0002$ ).

O índice de comorbidades de Charlson mediano foi sete (intervalo, 6-10), com média ( $\pm$  desvio-padrão) 7,1 ( $\pm$  1,2). A figura 1 mostra a distribuição deste índice em 49 pacientes (dados não disponíveis em quatro pacientes).

Adenocarcinoma foi a histologia mais comumente observada (60%), seguida de carcinoma epidermóide (28%). Com exceção de um paciente, todos foram classificados como portadores de estágio IV, com distribuição TNM mostrada na tabela 2. Os sítios de metástases são mostrados na tabela 3, sendo pleura (35%), pulmão (32%) e sistema nervoso central (28%) os mais frequentemente acometidos.

Alguns pacientes foram submetidos a tratamentos prévios, a saber: seis pacientes à cirurgia pulmonar, três pacientes foram submetidos à ressecção de metástase em sistema nervoso central, dois pacientes à quimioterapia prévia com finalidade adjuvante e dois pacientes à radioterapia torácica.

Ao início da quimioterapia, o nível de hemoglobina médio foi  $12,6 \pm 1,6$  g/dl e o número médio de plaquetas,  $298.981 \pm 129.636/\text{mm}^3$ .

### Tratamento: eficácia e toxicidade da quimioterapia

Os regimes de quimioterapia empregados foram gencitabina-cisplatina em 25 pacientes (47%), paclitaxel-carboplatina em 20 pacientes (38%), gencitabina isolada em 4 pacientes (8%) e outros regimes em 4 pacientes (8%). O número mediano de ciclos de quimioterapia administrados foi quatro (intervalo, 1-6).

A quimioterapia foi bem tolerada de um modo geral, sendo. A tabela 4 detalha as toxicidades observadas. As toxicidades

mais freqüentes são hematológicas, de graus 1 e 2. Pelo menos uma toxicidade de grau 3 ou 4 foi observada em 21 pacientes (40%). A dose de quimioterapia foi reduzida em nove pacientes (17%), a fim de manter a tolerância ao tratamento. Houve três internações hospitalares por toxicidade do tratamento (neutropenia febril, astenia e *delirium*). A melhor resposta observada à quimioterapia de primeira linha foi resposta parcial em 11 pacientes (21%), doença estável em 17 pacientes (32%), progressão de doença em 17 pacientes (32%), sendo oito pacientes (15%) não avaliáveis. Como quimioterapia de segunda linha, 12 pacientes (23%) foram tratados com docetaxel monoterapia, quatro com paclitaxel-carboplatina, dois com gencitabina isolada ou em combinação com vinorelbina, um com erlotinibe, e outro com vinorelbina isolada. Ainda, como tratamento de terceira linha, dois pacientes receberam erlotinibe, e outros dois com quimioterapia citotóxica (vinorelbina ou docetaxel).

#### Desfechos dos pacientes

Numa mediana de seguimento de 7,1 meses para os pacientes vivos no último contato (intervalo, 1,6-23,7 meses), observou-se 22 óbitos (42%), sendo nove por progressão da doença (41%), cinco por outras causas que não progressão da doença (23%), três por complicações relacionadas ao tratamento (13%) e os demais cinco não possuíam dados disponíveis a respeito.

A sobrevida mediana dos 53 pacientes estimada pelo método de Kaplan-Meier foi 12,4 meses, conforme ilustrado na figura 2. Houve perda de seguimento em 4 pacientes. Utilizando-se de análise ROC, o melhor valor do índice de comorbidades de Charlson que discriminou os pacientes vivos e mortos foi um índice de seis (sensibilidade 58%, especificidade 32%, área sob a curva ROC 0,476, erro padrão 0,086, intervalo de confiança de 95% 0,328-0,626,  $p=0,777$ ). A sobrevida global estimada para os pacientes com este índice no máximo seis, ou superior a seis, foi 12,4 e 16,9 meses, respectivamente, sem alcançar significância estatística (*hazard ratio* 0,91; IC 95% 0,35-2,33;  $p=0,840$ ). Da mesma forma, não se observou diferença em termos de sobrevida global quanto à histologia, antecedente de tabagismo, sexo do paciente ou *performance status* ECOG.

#### ■ Discussão

Neste estudo, observamos sobrevida global mediana de 12,4 meses em 53 pacientes portadores de CPCNP avançado, com idade de 65 anos ou mais, quando tratados com quimioterapia sistêmica. Tal resultado ocorreu mesmo com taxa de resposta de 21%, sem respostas completas observadas. Ainda, quase a metade dos óbitos neste grupo de pacientes esteve associada à progressão da neoplasia.

Estes resultados se comparam favoravelmente àqueles observados em estudos que investigaram quimioterapia

sistêmica empregando regimes de terceira geração em populações não selecionadas de pacientes diagnosticados com CPCNP,<sup>5-7</sup> ou mesmo quando avaliamos pacientes idosos tratados com quimioterapia sistêmica.<sup>10,11,13,14</sup> Muito provavelmente isto ocorreu devido a um viés de seleção, pois se trata de um estudo retrospectivo, uninstitucional, não controlado, fora do contexto de um ensaio clínico. Não podemos excluir, no entanto, o efeito de tratamentos sistêmicos de segunda linha ou posteriores, aqui administrados em 37% dos pacientes, que sabidamente possuem alguma atividade em CPCNP avançado.

Aparentemente, e conforme já demonstrado por outros autores, o emprego de poliquimioterapia baseada em platina nesta população idosa é seguro, com resultados comparáveis ou superiores aos observados em pacientes mais jovens, em termos de taxa de resposta, sobrevida e benefício clínico.<sup>11,12,15,16</sup> Outros estudos, inclusive brasileiros, comprovam esta tese.<sup>21,22</sup> Não conseguimos sequer demonstrar em nossa série que um alto índice de comorbidades fosse fator prognóstico desfavorável.

A toxicidade aqui observada foi bastante aceitável, comparável àquela dos estudos aleatorizados, aparentemente não se constituindo num motivo para restringir o uso de poliquimioterapia como tratamento sistêmico do CPCNP nesta faixa etária.

É importante estimularmos o desenvolvimento de estudos clínicos nesta população de pacientes idosos portadores de CPCNP avançado. Em pacientes selecionados, o uso da combinação paclitaxel-carboplatina se mostrou seguro e eficaz, inclusive superior à monoterapia, conforme os dados do estudo IFCT 0501.<sup>16</sup> Particularmente, estudos avaliando o uso de inibidores de tirosina quinase como erlotinibe e gefitinibe em pacientes que albergam mutações ativadoras do gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico, e combinações empregando o análogo de folato pemetrexede em pacientes portadores de tumores não-escamosos nesta população de idosos são aguardados, pelo perfil de toxicidade bastante favorável destes agentes.<sup>23,24</sup> Além destes biomarcadores, um maior emprego de avaliações geriátricas globais seria importante como critério de seleção dos pacientes candidatos a tratamentos mais intensivos.<sup>25,26</sup>

Em conclusão, observamos neste grupo selecionado de pacientes idosos portadores de CPCNP resultados bastante animadores, comparáveis aos observados em pacientes mais jovens, em termos de taxa de resposta, sobrevida, benefício clínico e toxicidade. Estudos clínicos prospectivos investigando quimioterapia citotóxica neste grupo de pacientes idosos portadores de CPCNP devem ser estimulados.

#### ■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.

2. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 1997;33:2313-4.
3. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:4617-25.
4. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*. 2003;97(12 Suppl):3133-275.
5. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3210-18.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
7. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-91.
8. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: Why so badly treated? *Lancet*. 1990;335:1020-2.
9. Rocha Lima CM, Herndon JE 2nd, Kosty M, et al. 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.
10. 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.
11. Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced non-small cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 2005;104: 2766-74.
12. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:6251-66.
13. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multi-center Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:362-72.
14. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, 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.
15. Pujol JL, Milleron B, Molinier O, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol* 2006;1:328-34.
16. Quoix EA, Oster J, Westeel V, et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin versus single-agent therapy in patients age 70 to 89: IFCT-0501 randomized phase III study in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:18s (abstr 2).
17. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (eds.). *AJCC Cancer Staging Handbook*. Sixth edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
19. Therasse P, Arbusk SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
20. National Cancer Institute. *Common Toxicity Criteria*. Version 3.0. 2006
21. Costa GL, Fernandes AL, Pereira JR, et al. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53:171-6.
22. Ansari RH, Socinski MA, Edelman MJ, et al. A retrospective analysis of outcomes by age in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel vs. paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 [Epub].
23. Rossell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958-67.
24. Scagliotti G, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-51.
25. Maione P, Perrone F, Gallo C, 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 group. *J Clin Oncol*. 2005;23:6865-72.
26. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, 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.