

# Yaşlılarda Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

## Non-Small Cell Lung Cancer in Elderly

Dr. Murat SEZER

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Yeni tanı alan akciğer kanseri olgularının yaklaşık %40'ını 70 yaşın üzerindeki hastalar oluşturmaktadır. Genç hastalarda küçük hücreli dışı akciğer kanseri insidansı ve mortalitesi azalmakta iken yaşlı hastalarda bu oranlar artmaktadır. Yaşla oluşan fizyolojik değişiklikler ilaç farmakokinetiğini değiştirerek tedavi tolerabilitesini etkileyebilir. Yine yaşlılarda oluşan organ fonksiyon değişiklikleri ve bozuklukları ilaçların yan etkilerini artırabilmektedir. Yaşlı hastalarda mevcut olabilen komorbiditeler yaşam süresi beklentisini ve hastanın performans durumunu etkileyebilmektedir. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisi verilecek yaşlı hastalar tüm bu konularda dikkatle değerlendirilmeli ve tedavi kararı bundan sonra verilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, komorbidite, sağkalım.

### SUMMARY

Nearly 40% of all new lung cancer cases diagnosed are in patients older than 70 years. Although the incidence and mortality of non-small cell lung cancer has decreased in younger patients, it has increased among older patients. Physiologic changes associated with age could alter pharmacokinetics of drugs and have an impact on the tolerability of the therapy. Alterations and dysfunctions of organ functions can increase adverse effects of drugs in elderly patients. Moreover, comorbid diseases in the elderly will determine the patients' life expectancy and performance status. Elderly patients who will undergo non-small cell lung cancer treatment should be evaluated for all these factors and treatment decision should be given after this evaluation.

**Key Words:** Non-small cell lung carcinoma, comorbidity, survival.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Murat SEZER  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul  
e-posta: drmuratsezer@mynet.com, drmuratsezer@yahoo.com

## GİRİŞ

Amerika Birleşik Devletleri'nde 65 yaş ve üzerindeki kişiler popülasyonun en hızlı büyüyen segmentini oluşturmaktadır<sup>(1)</sup>. Nüfustaki benzer yaşlanma Batı Avrupa ve Japonya için de geçerlidir. Yaşlı insanların sayısındaki bu demografik artışın önemi, birçok kanser tipinin insidansında 60 yaş sonrası keskin bir artış olması nedeniyle daha da belirgin hale gelmektedir. Halen tüm kanserlerin yaklaşık %50'si ve kanser ölümlerinin %70'i 65 yaşın üstündekilerde gerçekleşmekte ve bu oranların artması beklenmektedir<sup>(1,2)</sup>.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) batı toplumlarında hem erkek hem de kadınlarda en önemli kanser ilişkili ölüm nedenlerinin en önde gelen nedeni olup tüm kanser olgularının %80'ini teşkil etmektedir<sup>(3)</sup>. Beklenen yaşam süresinin uzaması ile yaşlı popülasyonda akciğer kanseri insidansı artmaktadır. Yeni tanı konan KHDAK olgularının %50 kadarı 65 yaş üstü olup %30-40 hasta 70 yaşından sonra tanı almaktadır<sup>(4)</sup>. KHDAK için median tanı alma yaşı 69 olarak bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

Yaşlı hastalarda görülen bu kanser sıklığına rağmen, bu grup klinik araştırmalarda yeterince temsil edilmemektedir<sup>(6-9)</sup>. Klinik araştırmalara dahil edilen yaşlı hastalar dikkatle seçilmiş bir alt grubu temsil etmektedirler. 345 grup çalışmasının değerlendirildiği sistematik bir analizde deneysel tedavilerin uygulandığı genç hasta nüfusuyla yaşlı nüfus arasında, artmış toksisite riski yönünde endişelere rağmen daha kötü prognoz ya da artmış tedavi ilişkili mortalite yönünden fark bulunmamıştır<sup>(8)</sup>.

Çalışmalara yeterli sayıda yaşlı hasta dahil edilse dahi sonuçlar tüm yaşlı nüfusa teşmil edilemez. Genel durumu düşkün hastalar ya da renal, hepatik ya da kemik iliği bozukluğu olan hastalar genellikle çalışma dışı bırakılmıştır bu da bu çalışmalardan elde edilen verilerin genel kabul edilebilirliğinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Bu durum 80 yaşın üstündeki hastalar için özellikle geçerlidir. Bunun sonucu olarak yaşlı hastalar daha az tedavi edilmekte ya da ilgili klinik çalışmalarda test edilmemiş tedaviler almaktadır. Dahası, KHDAK için herhangi bir tedavi, özellikle de kemoterapi alabilme oranı yaşla anlamlı olarak azalmaktadır<sup>(9-13)</sup>. Bu senaryo için potansiyel açıklamalar şu şekildedir: Yaşlılar genellikle tedavi-ilişkili toksik etkileri tolere edemezler ve buna ek olarak, hem hekim tarafında hem de hasta ve yakınları tarafında uzun dönem fayda beklentileri sınırlıdır. Yaşlı hastaların klinik çalışmalara dahil edilmelerinin önündeki bariyerleri inceleyen sistematik bir çalışmada

bu bariyerler kanser çalışma tasarımı ile ilişki olanlar (komorbid durumlara kısıtlama getiren protokol uygunluk kriterleri ya da tedavi tolerasyonunu optimize etmek için istenen organ fonksiyonu gereksinimleri gibi) ve hekimin kişisel şüpheciligi (hastanın komorbid durumları ve ileri yaşı nedeniyle tedaviyi tolere edemeyeceği algısı gibi) olarak tespit edilmiştir<sup>(14)</sup>. Bunlara ek olarak hasta ilişkili bariyerler de bildirilmiştir. Bunlar arasında üniversite hastanelerine ulaşmada güçlük, klinik araştırmaların mevcudiyeti ile ilgili bilgi eksikliği, bir klinik çalışmaya katılmak için kendilerini tedavi eden doktordan onay alınması gereği gibi nedenler mevcuttur<sup>(15,16)</sup>.

## I. ERKEN EVRE

### A. Cerrahi

KHDAK Evre I, II ve IIIa'nın bazı alt grupları için cerrahi primer tedavi seçeneğidir. 1980'li yıllarda ileri yaş torakotomi için kontrendikasyon sayılırken, son 15 yılda yaşlılarda cerrahinin rolünde anlamlı değişiklikler olmuştur. Anestezi ve cerrahi tekniklerdeki yenilikler daha fazla yaşlı hastanın cerrahi çalışmalarına dahil edilmesine imkan sağlamıştır. Buna rağmen yaş halen tedavi seçeneğini belirlemede majör faktör olarak görülmekte ve kansere yönelik küratif cerrahi yaşlılarda genellikle tercih edilmemektedir<sup>(11,17,18)</sup>. Çeşitli çalışmalar KHDAK'nde cerrahi tedavinin uygulanabilir olduğunu ve tek başına yaşın cerrahi girişimler için kontrendikasyon teşkil etmediğini göstermiştir<sup>(19-24)</sup>. Yaşlı popülasyonda KHDAK'nin cerrahi tedavisi konusunda iki temel husus vardır. Birincisi KHDAK için cerrahiye giden yaşlı hastaların sağkalımıdır. Çeşitli çalışmalarda yaşın sağkalım açısından negatif prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir. Beş yıllık sağkalım oranları hastalığın evresine bağlı olarak %21 ila %58 arasında bildirilmiştir<sup>(20,24-28)</sup>. Dahası gençlerle yaşlılar arasında toplam sağkalım oranlarını karşılaştıran çalışmalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır<sup>(19,21,26,27)</sup>. Diğer önemli husus ise tedavi sonucu gözlenen komplikasyonlar yani postoperatif morbidite ve mortalitedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda ileri yaş ile postoperatif komplikasyon gelişimi arasında ilişki olduğu savunulurken, diğer bazı çalışmalarda böyle bir ilişki saptanmamıştır<sup>(21,27)</sup>. Yine mortalite konusunda bazı çalışmalar yaşlı hastalarda fatal komplikasyon oranının artmış olduğunu bildirirken, diğer bazı çalışmalar bu gözlemi doğrulamamaktadır<sup>(21-23)</sup>. Sonuç olarak sadece kronolojik yaş dikkate alınarak yaşlı hastalarda cerrahi seçeneği dış-

lanmamalıdır. Tümör evresi, beklenen yaşam süresi, performans durumu ve komorbiditeleri varlığı yaşlı hastalarda cerrahi yapıp yapmamaya karar verirken dikkate alınması gereken hususlardır<sup>(29)</sup>.

Yakın zamanda yapılmış bir meta-analizde cerrahiye takiben sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi verilmesinin sağkalımı anlamlı oranda iyileştirdiğini göstermiştir<sup>(30)</sup>. Ancak komplet rezeksiyon uygulanmış evre I-IIIa rutin post-operatif radyoterapi verilmesi önerilmemektedir<sup>(31,32)</sup>. İleri yaş, ciddi komorbiditelerin varlığı ya da hastanın cerrahiye kabul etmemesi gibi nedenlerle cerrahiye gitmeyen hastalarda küratif radyoterapi uygulanabilir, ancak cerrahi ile karşılaştırıldığında sağkalım oranları daha düşüktür<sup>(33)</sup>.

## II. LOKAL İLERİ EVRE

Rezeke edilemeyen evre III KHDAK için standart tedavi eşzamanlı kemoradyoterapidir. Çeşitli çalışmalarda platin bazlı kemoterapi ile radyoterapinin eşzamanlı olarak verilmesinin ardışık olarak verilmesine kıyasla mütevazı ancak istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir<sup>(34,35)</sup>. “Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)” kılavuzuna göre eşzamanlı kemoradyoterapi sadece performans durumu iyi olan hastalarda tercih edilmelidir<sup>(36)</sup>. Klinik uygulamada eşzamanlı kemoradyoterapi özefajit, radyasyon pnömoniti riski ve artmış miyelosüpresyon gibi anlamlı toksik etkilerle ilişkilidir.

## III. İLERİ EVRE / METASTATİK HASTALIK

### A. Tek Ajan Kemoterapi mi, Destek Tedavi mi?

“Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group Study (ELVIS)” çalışmasında 70 yaş üzeri 154 hasta vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> (1 ve 8. günlerde) ile destek tedavisi (best supportive care) kollarına randomize edilmiş ve 57 haftalık median takip sonrası vinorelbin kolunda anlamlı sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir<sup>(37)</sup>. Vinorelbin tedavisi ayrıca hayat kalitesinde de anlamlı iyileşme sağlamıştır.

### B. Tek Ajan mı, Platin Bazlı Olmayan Kombinasyon Kemoterapisi Mi?

İki prospektif randomize faz III çalışma kombinasyon tedavisinin tek ajan kemoterapiye üstünlüğü olup olmadığını araştırmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. “The South Italian Cooperative oncology Group SICO” çalışmasında tek başına vinorelbin ile gemcitabin + vinorelbin kombinasyonu karşılaştırılmış,

kombinasyon tedavisi alan grupta anlamlı sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında toksisite açısından anlamlı fark saptanmamıştır<sup>(38)</sup>. Daha çok hasta ile yapılmış diğer bir faz III çalışma olan “The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study MILES” çalışmasında tek başına vinorelbin, tek başına gemcitabin ve vinorelbin+gemcitabin kombinasyonu karşılaştırılmış, tek ajan kemoterapilerle kombinasyon tedavisi arasında progresyonsuz sağkalım ve total sağkalım süreleri açısından fark saptanmamıştır<sup>(39)</sup>. Tüm gruplarda toksisite kabul edilebilir düzeylerde saptanmış ancak kombinasyon tedavisi grubunda daha belirgin olduğu tespit edilmiş. MILES çalışmasını baz alarak ASCO yaşlı popülasyon için tek ajan kemoterapinin tedavi seçeneği olmasını önermiştir<sup>(36)</sup>.

### C. Tek Ajan mı, Platin Bazlı Kombinasyon Kemoterapisi mi?

KHDAK olan yaşlı hastalarda yapılmış bir faz III çalışmada dosetaksel+sisplatin kombinasyonu tek ajan dosetaksel ile karşılaştırılmış, ancak analiz sonuçları kombinasyon tedavisinin 70-74 yaş grubunda daha faydalı olacağını göstermesi üzerine çalışma erken sonlandırılmıştır<sup>(40)</sup>. Sisplatin ile 3. kuşak bir ajanın kombine edilmesi karboplatinin 3. kuşak ajan ile kombine edilmesi ile karşılaştırıldığında küçük bir sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir<sup>(41)</sup>. Diğer taraftan karboplatin sisplatin oranla daha tercih edilebilir bir toksisite profiline sahiptir ve kardiyopulmoner komorbiditeler ve renal yetmezlik gibi nedenlerle sisplatin için aday olmayan yaşlı hastalarda platin-bazlı kemoterapiyi uygulanabilir kılmaktadır<sup>(41)</sup>. Yakın zamanda yayınlanmış bir derlemede tek ajan kemoterapi ile karboplatin bazlı ikili tedavi arasında seçimin performans durumu ikinin altında olan hastalarda ve detaylı geriatrik değerlendirme sonucu komorbid hastalığı ve spesifik risk faktörleri olmayan hastalarda kombine tedavi yönünde olması önerilmektedir<sup>(42)</sup>.

### D. Hedefe Yönelik Ajanlar

Yakın zamanda yapılmış randomize faz III bir çalışmada skuamöz hücreli olmayan KHDAK’nde birinci kuşak tedavide karboplatin + paklitaksel ikilisine bevacizumab eklenmesinin progresyonsuz sağkalım ve total sağkalımda anlamlı uzamaya neden olduğu kanıtlanmıştır<sup>(43)</sup>. Orijinal çalışmaya katılan 878 hastanın 224 (%26)’ü 70 yaşın üstünde idi. Bu grupta yapılan subgrup analizlerinde tedavi etkinliği gençlerle benzer bulunmuş ve yaşın sağkalım için bir negatif



prognostik faktör olmadığı gösterilmiştir. Ancak karboplatin + paklitaksel ikilisine bevacizumab eklenmesi yaşlı hastalarda median sağkalımda anlamlı uzamaya neden olmamış, progresyonsuz sağkalımda ise sadece bir artış trendi olduğu gözlenmiştir<sup>(44)</sup>. Bu çalışmada gözlenen önemli bir bulgu ise yaşlı hastalarda tedaviye bevacizumab eklenmesi 3. derece ve üstü toksik etkilerde anlamlı artışla sonuçlanmıştır. Diğer hedefe yönelik ajanlarla yapılmış faz II çalışmalar mevcut olmakla birlikte henüz bu ajanların yaşlı hastalarda tek başına ya da kombine tedavinin parçası olarak eklenmesini önerecek derecede kanıtlar mevcut değildir. Retrospektif yapılmış çalışmalar KHDAK'nde ikinci kuşak tedavi verilmesinde ileri yaşın tek başına bir engel teşkil etmediğini, erlotinib veya pemetreksedin ikinci kuşak tedavide kullanılabileceğini göstermiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004; 31:128-36.
2. Lichtman SM. Therapy insight: Therapeutic challenges in the treatment of elderly cancer patients. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3:86-93.
3. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43.
4. Gridelli C, Perrone F, Monfardini S. Lung cancer in the elderly. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2313-4.
5. Havlik RJ, Yancik R, Long S, Ries L, Edwards B. The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994; 74: 2101-6.
6. Yee KW, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003; 21:1618-23.
7. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341:2061-7.
8. Kumar A, Soares HP, Balducci L, Djulbegovic B; National Cancer Institute. Treatment tolerance and efficacy in geriatric oncology: a systematic review of phase III randomized trials conducted by five National Cancer Institute-sponsored cooperative groups. *J Clin Oncol* 2007; 25:1272-6.
9. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012; 30:2036-8.
10. Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD, Donato B. Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4971-8.
11. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5570-7.
12. Townsley C, Pond GR, Pelozo B, et al. Analysis of treatment practices for elderly cancer patients in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3802-10.
13. Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* 2003; 41: 245-58.
14. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3112-24.
15. Townsley CA, Chan KK, Pond GR, et al. Understanding the attitudes of the elderly towards enrolment into cancer clinical trials. *BMC Cancer* 2006; 6: 34.
16. Basche M, Baron AE, Eckhardt SG, et al. Barriers to enrollment of elderly adults in early-phase cancer clinical trials. *J Oncol Pract* 2008; 4: 162-8.
17. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, et al. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004; 59: 602-7.
18. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Cancer-directed surgery for localized disease: decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 962-9.
19. Sigel K, Bonomi M, Packer S, Wisnivesky J. Effect of age on survival of clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1912-7.
20. Spaggiari L, Scanagatta P. Surgery of non-small cell lung cancer in the elderly. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 84-91.
21. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 424-9.
22. Sirbu H, Schreiner W, Dalichau H, Busch T. Surgery for non-small cell carcinoma in geriatric patients: 15-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13: 330-6.
23. Sullivan V, Tran T, Holmstrom A, et al. Advanced age does not exclude lobectomy for non-small cell lung carcinoma. *Chest* 2005; 128: 2671-6.
24. Matsuoka H, Okada M, Sakamoto T, Tsubota N. Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 380-3.
25. Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, Mattila S. Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 222-7.
26. Sawada S, Komori E, Nogami N, et al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest* 2005; 128: 1557-63.
27. Yazgan S, Gürsoy S, Yaldiz S, Basok O. Outcome of surgery for lung cancer in young and elderly patients. *Surg Today* 2005; 35: 823-7.
28. Dominguez-Ventura A, Cassivi SD, Allen MS, et al. Lung cancer in octogenarians: factors affecting long-term survival following resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 370-4.
29. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) expert' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 2010; 21: 692-706.

30. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
31. Okawara G, Ung YC, Markman BR, et al. Postoperative radiotherapy in stage II or IIIA completely resected non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2004; 44: 1-11.
32. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5506-18.
33. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 325-41.
34. Curran WJ, Scott CB, Langer CJ. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III NSCLC: rTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (Abstr 2499).
35. Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87-98.
36. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
37. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
38. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer* 2001; 34 (4 Suppl): S65-S69.
39. 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.
40. Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): jCOG0207. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: (Abstr 7629).
41. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-57.
42. Quoix E. Therapeutic options in older patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2012; 4: 247-54.
43. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
44. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26: 60-5.