

ARTIGO ORIGINAL

Esquemas de quimioterapia contendo platinas no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células metastático (CPNPCm) em pacientes idosos

Thiago Lins da Costa Almeida CREMESP: 117966

Adilson Aparecido Faccio CREMESP: 48.329

Pedro Thomé Francisco dos Reis Filho CREMESP: 108.078

Flavia Álvares CREMESP: 91.605

Mariana Novaes Pinheiro CREMESP: 123.378

Karen Bento Ribeiro CREMESP: 137.034

Harley Francisco de Oliveira CREMESP: 108563

Fernanda Maris Peria CREMESP: 91.602

^{1,5,6} Médicos Residentes em Cancerologia Clínica do HC-FMRP-USP^{2,4} Médicos Assistentes do Serviço de Pneumologia do HC-FMRP-USP³ Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica do HC-FMRP-USP^{7,8} Docente da Divisão de Oncologia Clínica / Serviço de Oncologia Clínica do HC-FMRP-USP

Serviço de Oncologia Clínica / Divisão de Oncologia Clínica

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP)

Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Avenida dos Bandeirantes – 3900. Campus Universitário USP.

Bairro: Monte Alegre. Ribeirão Preto – SP. CEP:14048-900.

■ **INTRODUÇÃO:** O TRATAMENTO DO CPNPCM EM IDOSOS PERMANECE SEM CONSENSO NA LITERATURA. MAIS DE 50% DOS CASOS NOVOS OCORREREM EM PACIENTES COM MAIS DE 65 ANOS QUE ACABAM SUBTRATADOS OU EXPOSTOS A TRATAMENTOS QUE NÃO FORAM ESPECIFICAMENTE AVALIADOS PARA ESTA POPULAÇÃO. **OBJETIVOS:** AVALIAR, EM PACIENTES IDOSOS, AS TAXAS DE RESPOSTA, TEMPO PARA PROGRESSÃO, SOBREVIDA GLOBAL E TOXICIDADES DOS DIFERENTES ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CONTENDO PLATINAS (PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA) NO TRATAMENTO DO CPNPCM SEGUNDO O SUBTIPO HISTOLÓGICO. **METODOLOGIA:** FORAM ANALISADOS RETROSPECTIVAMENTE 46 PRONTUÁRIOS DE PACIENTES PORTADORES DE CPNPCM ATENDIDOS NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2008 A ABRIL DE 2010 PELOS SERVIÇOS DE PNEUMOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA DO HC-FMRP-USP. ESTES PACIENTES APRESENTAVAM IDADE MEDIANA DE 67 ANOS (60-85) E HISTOPATOLOGIA ESPINOCELULAR (CEC) PREVALENTE EM 54,4% DOS CASOS. OS ESQUEMAS DE TRATAMENTO ANALISADOS ERAM COMPOSTOS POR COMBINAÇÕES ENVOLVENDO: CARBOPLATINA (CA), PACLITAXEL (PA), GENCITABINA (GE), CISPLATINA (CI) E DOCETAXEL (DO). **RESULTADOS:** EM PRIMEIRA LINHA, O TEMPO PARA PROGRESSÃO (TPP) DOS PACIENTES SUBMETIDOS A CA+GE FOI DE 63 DIAS PARA PORTADORES DE ADENOCARCINOMA (ADENO) E DE 84 DIAS PARA CEC. PARA CA+PA, OBSERVAMOS DOENÇA ESTÁVEL APÓS TRÊS CICLOS EM 14 PACIENTES. NESTA POPULAÇÃO DE IDOSOS, O TRATAMENTO CA+PA (PRIMEIRA LINHA) SEGUIDO DE CA+GE (SEGUNDA LINHA) PARA ADENO FOI FAVORÁVEL, COM TENDÊNCIA À MAIOR SOBREVIDA GLOBAL EM 1082 DIAS PARA 50% DESTES PACIENTES. NA ANÁLISE DE TOXICIDADE, OS EVENTOS FORAM RAROS E GRAUS 1 E 2 EM SUA MAIORIA. **CONCLUSÃO:** PARA PACIENTES IDOSOS COM CPNPCM SUBTIPO ADENOCARCINOMA EXISTE UMA TENDÊNCIA À MAIOR SOBREVIDA GLOBAL AOS PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA BASEADA EM CA+PA EM PRIMEIRA LINHA SEGUIDA DE CA+GE EM SEGUNDA LINHA, APRESENTANDO TOXICIDADES ACEITÁVEIS.

■ **A PROGRESSÃO NA EXPECTATIVA DE VIDA E A REDUÇÃO NA MORTALIDADE DEVIDO AO TRATAMENTO DE COMORBIDADES CRÔNICAS TÊM RESULTADO EM UMA REESTRUTURAÇÃO DA PIRÂMIDE POPULACIONAL NO BRASIL E NO MUNDO, COM AUMENTO CRESCENTE NO NÚMERO DE IDOSOS. ESTA LONGEVIDADE ACABA LEVANDO A UM MAIOR TEMPO DE EXPOSIÇÃO A AGENTES CARCINOGENÉTICOS QUE, ASSOCIADOS À INSTABILIDADE GENÉTICA, ALTERAÇÃO DA IMUNOCOMPETÊNCIA E DIFICULDADES DE REPARO DO DNA, TORNAM ESTA POPULAÇÃO MAIS VULNERÁVEL À CARCINOGENESE ACUMULADA EXPLICANDO O PROGRESSIVO**

AUMENTO NA INCIDÊNCIA DE CÂNCER EM PACIENTES ACIMA DE 60-65 ANOS DE IDADE. (1,2)

Segundo dados do *National Cancer Institute*, aproximadamente 60% dos pacientes portadores de neoplasias malignas têm mais de 65 anos de idade e a partir desta faixa etária, aumenta em onze vezes o risco de se desenvolver um câncer. Também pacientes com mais de 65 anos tem 16 vezes mais chance de morrer da doença e que 70% da mortalidade por câncer ocorre em pacientes com mais de 65 anos de idade. (3)

Enquanto nossa população atingirá 32 milhões de idosos e estes corresponderão a 14% da população brasileira em 2025, estima-se que a mortalidade decorrente do câncer ultrapasse as causas cardiovasculares. Neste contexto, o câncer em idosos torna-se um problema de saúde pública, ainda sem uma política de intervenção precisa e tratamentos dirigidos a esta população.(1,4)

Apesar do amplo conhecimento no qual o envelhecimento não está estritamente relacionado à contagem de anos vividos, os idosos permanecem subrepresentados nas pesquisas clínicas. Conseqüentemente, estes pacientes acabam sendo subtratados, não somente por considerar, erroneamente, que estes doentes não toleram as toxidades do tratamento, mas também pela ausência de fatores preditivos para efeitos adversos e para eficácia, na premissa de sua fragilidade à intervenção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia no tratamento oncológico. Outro fator agravante está na ausência de protocolos de tratamento quimioterápicos bem estabelecidos para estes pacientes, nos quais a farmacocinética das drogas ocorre de forma bastante diferente do adulto jovem (5,6,7,8,9,10,11)

Dados epidemiológicos caracterizam o câncer de pulmão como uma doença predominantemente de idosos, permanecendo altamente letal e implicando em importante redução na expectativa de vida. O número de casos novos de câncer de pulmão estimado para o Brasil no ano de 2010 será de 17.800 entre homens e de 9.830 nas mulheres, correspondendo a um risco estimado de casos novos 18/100 mil para homens e 10/100 mil para mulheres. A sobrevida média cumulativa total para esta neoplasia é de 13% (em 5 anos) em países desenvolvidos e de 9% nos países em desenvolvimento, com média mundial estimada de 11%. (1,4)

O câncer de pulmão não pequenas células corresponde a aproximadamente 80% de todos os casos de neoplasias de pulmão, sendo o adenocarcinoma e o carcinoma espinocelular as duas histologias mais prevalentes.(12,13) Ainda sem evidência científica, seu rastreamento para detecção precoce não é preconizado. Infelizmente, ao diagnóstico, esta neoplasia freqüentemente apresenta-se com lesões extensas (localmente avançada) ou disseminadas (metastática e/ou associada às síndromes paraneoplásicas), trazendo, nestes casos, importantes limitações referentes às possibilidades terapêuticas e

ao prognóstico, com alto risco de óbito pela doença. (13,14) Diversos estudos, envolvendo novas drogas-alvo e combinações de quimioterápicos, têm sido conduzidos com o objetivo de melhorar as taxas de resposta na doença metastática, aumentar o intervalo livre de progressão, prolongar as curvas de sobrevida e minimizar os efeitos adversos do tratamento.

Alguns avanços terapêuticos vêm sendo conseguidos identificando-se subgrupos de pacientes com características clínicas, histológicas ou moleculares específicas capazes de prever melhores respostas a uma determinada medicação (combinações com platinas, terapias-alvo específicas). Estes resultados, infelizmente não podem ser extrapolados para os idosos, uma vez que a farmacocinética, detoxificação e declínio funcional celular e de sistemas tornam esta população ímpar. Por conseqüência, algumas neoplasias bastante prevalentes nesta população, como as neoplasias de pulmão de não pequenas células, ainda não têm bem estabelecidos protocolos de tratamento quimioterápicos para primeira e segunda linha na doença metastática validados para pacientes idosos. (11,15)

Frente a esta lacuna da literatura, o objetivo deste trabalho é avaliar, em pacientes idosos, as taxas de resposta, tempo para progressão, sobrevida global e toxicidades dos diferentes esquemas de quimioterapia contendo platinas (primeira e segunda linha) no tratamento do CPNPCm segundo o subtipo histológico.

■ SUJEITOS DA PESQUISA:

A análise retrospectiva e descritiva ocorreu a partir da revisão de 284 prontuários de pacientes com diagnóstico de Câncer de Pulmão tratados no Serviço de Pneumologia e Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo - (HC FMRP USP), em tratamento entre o período entre Janeiro de 2008 à Abril de 2010.

Critérios de Inclusão:

Idade igual ou maior que 60 anos*

Performance status com Karnofsky ≥ 60 ou ECOG/Zubrod PS 0-2.

Diagnóstico anatomopatológico confirmado de CPNPCm apenas dos subtipos histológicos adenocarcinoma ou carcinoma espinocelular**.

Diagnóstico de CPNPCm segundo AJCC 2010***.

Ter recebido pelo menos um ciclo de quimioterapia paliativa Apresentar pelo menos 1 lesão-alvo segundo os critérios RECIST 1.1 para avaliação de resposta****

Critérios de Exclusão:

Idosos portadores da síndrome de fragilidade (GCA)

Idosos com comorbidades limitantes (insuficiência cardíaca

CF III-IV, insuficiência renal TFG<60 e insuficiência hepática CHILD B-C)

CPNPCm com diagnóstico de invasão de medula óssea

CPNPCm com diagnóstico de metástase cerebral

Ter realizado radioterapia prévia para a doença pulmonar / mediastinal

Ter história de diagnóstico confirmado de outra neoplasia maligna, exceto câncer de pele não melanoma.

*Consideramos idoso aquele com idade igual ou superior a 60 anos conforme a Política Nacional do Idoso (Lei 8.842/1994) e o Estatuto do Idoso (Lei 10.741/2003), que regem o Sistema Único de Saúde no Brasil. A Organização Mundial de Saúde e a Organização das Nações Unidas consideram o corte aos 65 anos para países desenvolvidos e aos 60 anos de idade para aqueles em desenvolvimento na definição etária para idoso.

** O diagnóstico foi realizado através de broncoscopia e todas as análises histopatológicas foram analisadas no nosso Serviço de Patologia. Foram consideradas apenas as histologias CEC e ADENO e informações quanto a índice mitótico e Ki-67 não foram analisadas.

*** AJCC 2010: American Joint Committee on Cancer, 7th Edition AJCC Cancer Staging Manual. <http://www.cancerstaging.org/>

**** RECIST 1.1. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).

Controle e Seguimento

Os pacientes foram estadiados segundo o AJCC 2010 e as respostas avaliadas nos dias 0, +63 e +126 do início da quimioterapia segundo os critérios de RECIST 1.1. Os exames de imagem (tomografia computadorizada de tórax, abdome, crânio e cintilografia óssea) e análises laboratoriais (função hematológica, hepática e renal) foram realizados pelo mesmo serviço de radiologia, medicina nuclear e análises clínicas do HC-FMRP-USP. Outros exames foram realizados dirigidos às queixas clínicas.

Manejo Terapêutico

Os pacientes iniciaram a primeira infusão de quimioterapia em um intervalo máximo de 30 dias após diagnóstico histopatológico e estadiamento. Os agentes e doses nos esquemas de tratamento utilizados foram: carboplatina (CA - AUC 5 mg/ml x min), paclitaxel (PA - 175 mg/m²), gencitabina (GE - 1000 mg/m²), cisplatina (CI - 60 mg/m²) e docetaxel (DO - 60 mg/m²). As combinações observadas para primeira e segunda linha foram CA+PA, CA+GE, CI+GE, CI+PA e DO agente único, em seguimento não cego. Os ciclos foram realizados a cada 21 dias.

Os agentes quimioterápicos procediam da mesma origem farmacêutica e a infusão foi realizada sempre pela mesma equipe na Central de Quimioterapia - HC FMRP USP. Os protocolos de infusão obedeceram aos padrões normativos já difundidos para hidratação, duração de infusão do agente

e para profilaxia de êmese e de hipersensibilidade, considerando as peculiaridades de cada quimioterápico.

Após a reavaliação aos 63 dias (03 ciclos), para os pacientes com doença estável, foi indicado manter o mesmo esquema de tratamento completando um total de 6 ciclos. Uma vez detectada progressão de doença e tendo o paciente apresentado baixo nível de toxicidade relacionada ao tratamento, a carboplatina poderia ser mantida associada a novo agente quimioterápico ou, se contra-indicado, iniciado docetaxel. Assim, para segunda linha, foi observada a manutenção da carboplatina e um switch do agente combinado (paclitaxel VS gencitabina), ou a introdução de docetaxel como agente único.

A carboplatina foi utilizada como platina de escolha com objetivo de reduzir nefrotoxicidade e neurotoxicidade nesta população, e não houve requisito definidor na eleição do agente para sua combinação na primeira linha. O paclitaxel foi preferido quando programada radioterapia antálgica ou hemostática concomitante à quimioterapia, frente à toxicidade da gencitabina nestas situações.

Controle de Toxicidade.

Os sujeitos da pesquisa foram reavaliados segundo parâmetros clínico, laboratorial e radiológicos a cada 03 ciclos e, a cada visita clínica (realizadas mensal ou quinzenalmente) estes pacientes foram interrogados quanto a presença de eventos adversos e estes classificados segundo os critérios do CTCAE 4.02. A cada visita, os pacientes foram avaliados de forma subjetiva quanto aos novos e prévios sintomas para mensuração de melhora ou piora clínica. Também foram considerados os resultados dos exames de função hematológica, hepática e renal.

Análise Estatística

Os sujeitos foram estratificados frente ao tipo histológico, ciclos em curso e combinação de quimioterápicos utilizada. As curvas de progressão e de sobrevida (Kaplan-Meier) e a diferença entre as variáveis (Wilcoxon; p.05) foram estatisticamente avaliados através do software SAS@9-PROC LIFETEST. Para análise de *odds ratio* e regressão logística, foi utilizado o software SAS@9-PROC LOGISTIC. O desfecho final considerado foi o óbito relacionado à doença, enquanto alguns pacientes permaneceram ainda em seguimento clínico. O presente estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, obediente à Resolução 196 - Conselho Nacional de Saúde.

■ QUARENTA E SEIS PACIENTES PORTADORES DE CPNPCM COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 60 ANOS FORAM ELEGÍVEIS. CONSTITUÍRAM UMA AMOSTRA COM IDADE MÉDIA DE 67,2 ANOS ($\pm 5,7$) E MEDIANA DE 67 ANOS (60-85), SENDO 12 MULHERES (27%) E 34 HOMENS (73%) ENTRE 42 TABAGISTAS DE AMBOS OS SEXOS (91%) E APRESENTARAM

ECOG 0, 1 e 2, respectivamente, 56%, 39% e 6% dos pacientes ao diagnóstico. O subtipo histopatológico diagnosticado foi de ADENO para 21 pacientes (45,6%) e de CEC para 25 pacientes (54,4%) (Tabela 1).

Estes pacientes foram submetidos ao total de 273 ciclos de quimioterapia, sendo 195 na primeira linha e 78 na segunda linha. Dentre os 46 pacientes iniciais, apenas 19 apresentaram doença estável após três ciclos de primeira linha e a mantiveram por mais três ciclos. Os demais apresentaram progressão da doença e iniciou segunda linha com novo agente associado à carboplatina ou docetaxel mono droga. Frente aos 20 pacientes que iniciaram esquema em segunda linha, seis pacientes apresentaram doença estável após três ciclos de quimioterapia e mantiveram o mesmo esquema por mais três ciclos. Aqueles que evoluíram com progressão e apresentavam doença intratável devido às comorbidades, progressão limitante ou baixo desempenho (ECOG \geq 3) foram seguidos apenas com cuidados de suporte paliativos.

Em primeira linha de quimioterapia, foram indicados CA+GE para 04 pacientes (01 ADENO; 03 CEC) e CA+PA para 39 pacientes (18 ADENO; 21 CEC). Para segunda linha, observamos a utilização de CA+GE para 10 pacientes (05 ADENO; 05 CEC) e DO para 09 pacientes (05 ADENO; 04 CEC) (Tabela 1).

Todos os portadores de ADENO evoluíram com progressão à primeira avaliação terapêutica após três ciclos de CA+GE em primeira linha, enquanto os portadores de CEC apresentaram melhor tendência não significativa para doença estável e retardo no tempo para progressão. Os portadores de ADENO apresentaram tempo de progressão médio de 63 dias, enquanto para CEC foi de 84 dias ($p=0,56$) (Figura 1). Ainda em primeira linha, o esquema combinado baseado em CA+PA determinou o tempo para progressão médio de 87,5 dias para ADENO e de 90 dias para CEC ($p=0,96$). Apesar de não ser estatisticamente significativa, esta observação favorece o uso do esquema CA+PA em primeira linha para ambos os tipos histopatológicos nesta população de idosos

acometidos pelo CPNPCm.

Na análise da segunda linha, observamos que CA+GE para ADENO apresentou tempo para progressão médio de 100,8 dias, enquanto que DO agente único resultou em 63 dias de tempo para progressão média neste tipo histopatológico. Para CEC, observamos 63 dias para CA+GE e 94,5 dias para DO, referente ao tempo para progressão médio. Isto favorece a escolha de CA+GE como segunda linha para ADENO ($p=0,05$) (Figura 2).

Figura 1. Tempo para progressão (dias) segundo o esquema de quimioterapia de segunda linha (CA+GE ou DO) em relação ao subtipo histológico.

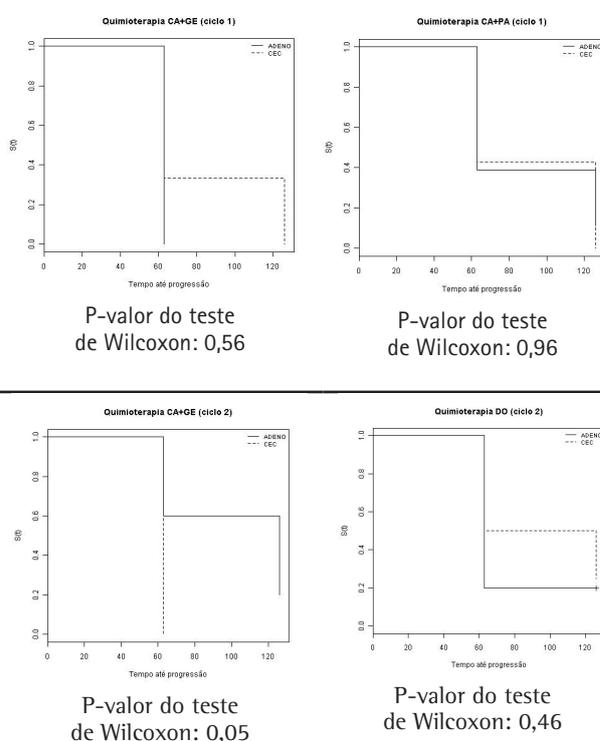
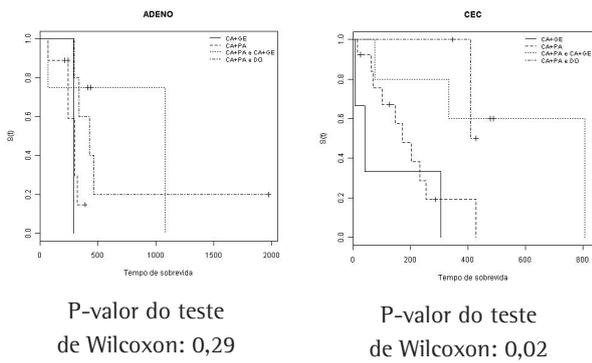


Tabela 1. Descrição das quimioterapias segundo histologia.

HISTOPATOLOGIA	QUIMIOTERAPIA (PRIMEIRA LINHA)				Total
	CA+GE (4)	CA+PA (39)	CI+GE (2)	CI+PA (1)	
ADENO	1 (5%)	18 (85%)	1 (5%)	1 (5%)	21
CEC	3 (12%)	21 (84%)	1 (4%)	0 (0%)	25
	QUIMIOTERAPIA (SEGUNDA LINHA)				
	CA+GE (10)	DO (9)	CI+GE (1)		
ADENO	5 (50%)	5 (50%)	0 (0%)		10
CEC	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)		10

Quando comparamos os tratamentos seqüenciais de quimioterapia na progressão de doença à primeira linha, podemos distinguir dois grupos de pacientes nesta amostra de idosos: os submetidos a CA+PA seguido de CA+GE, e aqueles submetidos a CA+PA seguido de DO agente único, ambos para segunda linha (Figura 3).

Figura 3. Tempo de sobrevida global (dias) segundo os esquemas de quimioterapia de primeira linha e segunda linha em relação ao subtipo histológico.



Neste contexto seqüencial, o tipo ADENO apresentou média estimada para tempo de sobrevida de 829 dias, quando submetidos ao CA+PA e CA+GE. Para este subtipo histológico, os pacientes tratados com esquema seqüencial CA+PA e DO, a média estimada para tempo de sobrevida foi de 397,8. Para CEC, o seqüencial CA+PA e CA+GE representou média de 567 dias, enquanto foi de 410 dias para o CA+PA e DO (Tabela 2).

Tabela 2. Estimativas da média e erro padrão de sobrevida segundo tipo histopatológico e seqüência de tratamento realizado.

Histopatologia	Quimioterapia	Média (tempo de sobrevida)	Erro padrão
ADENO	CA+PA e CA+GE	829,00	309,86
	CA+PA E DO	397,80	35,28

CEC	CA+PA e CA+GE	567,00	167,78
	CA+PA E DO	410,00	-

Verificamos nesta população de idosos, que os portadores de ADENO se beneficiaram ao tratamento com CA+GE mesmo após o uso prévio de CA+PA com progressão. Estes pacientes, mesmo tendo sido inicialmente considerados platino-refratários, apresentaram uma probabilidade de 50% sobrevida em 1082 dias, em detrimento ao seqüencial CA+PA e DO que apresentou uma probabilidade de 50% de sobrevida em apenas 429 dias. Para CEC não foi possível esta análise (Tabela 3).

Tabela 3. Probabilidades de sobrevida para as quimioterapias de primeira e segunda linha combinadas segundo o tipo histopatológico.

Histopatologia	Quimioterapia	Probabilidade de sobrevida (dias)		
		75%	Mediana (50%)	25%
ADENO	CA+PA e CA+GE	576 (70 - 1082)	1082 (70 - 1082)	1082 (-)
	CA+PA E DO	337 (297 - 463)	429 (-)	463 (-)
CEC	CA+PA e CA+GE	335 (76 - 808)	808 (76 - 808)	808 (335 - 808)
	CA+PA E DO	410 (-)	-	-

Considerando os 46 pacientes submetidos à primeira linha de tratamento para a doença metastática, foram registrados 30% de toxicidades graus 3 e 4 segundo o CTCAE 4.02, conforme detalhadas na tabela 4.

Aos 20 pacientes no subgrupo de segunda linha, observamos plaquetopenia grau 3 e 4 em apenas 01 paciente entre os submetidos a CA+GE (Tabela 4).

Tabela 4. Toxicidades relacionadas ao esquema e linha de tratamento.

TOXICIDADE	N	PRIMEIRA LINHA (N=46)			
		CA+GE	CA+PA	CI+GE	CI+PA
ANEMIA 1-2	22	2	20	0	0
ANEMIA 3-4	7	1	5	0	1
LEUCOPENIA 1-2	9	0	8	0	1
LEUCOPENIA 3-4	8	0	8	0	0
NEUTROPENIA FEBRIL	3	0	3	0	0
PLAQUETOPENIA	0	0	0	0	0
NAUSEAS/VOMITOS 1-2	22	1	20	0	1
NEFROTOXICIDADE 1-2	5	0	5	0	0
NEUROTOXICIDADE	0	0	0	0	0
	N	SEGUNDA LINHA 2 (N=20)			
		CA+GE	CI+GE	DO	
ANEMIA 1-2	10	7	0	3	
LEUCOPENIA 1-2	3	2	0	1	
NEUTROPENIA FEBRIL	0	0	0	0	
PLAQUETOPENIA 1-2	4	4	0	0	
PLAQUETOPENIA 3-4	1	1	0	0	
NAUSEAS/VOMITOS 1-2	8	5	1	2	
NEFROTOXICIDADE	0	0	0	0	
NEUROTOXICIDADE 1-2	4	0	0	4	

■ **O ENVELHECIMENTO POPULACIONAL ACARRETA UM CRESCENTE NÚMERO DE NOVOS CASOS DE CÂNCER E, ESTA MAIOR INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE PULMÃO NA POPULAÇÃO DE IDOSOS INTERFERE DE FORMA IMPORTANTE REDUZINDO A QUALIDADE E A EXPECTATIVA DE VIDA DESTES PACIENTES, PRINCIPALMENTE SE CONSIDERARMOS QUE A GRANDE MAIORIA DOS TUMORES DE PULMÃO TEM SEU DIAGNÓSTICO JÁ EM ESTÁDIOS AVANÇADOS. (10)**

Aproximadamente 66% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão não pequenas células estão acima dos 65 anos e aproximadamente 50% acomete idosos acima de 70 anos de idade. (16,17,18,19) Entretanto, é paradoxal estimar que apenas 20% desta população receba quimio-

terapia (20); que estudos clínicos incluindo esta população sejam escassos (21) e que ainda estejam não estejam disponíveis diretrizes claras de tratamento oncológico para estes pacientes. (2,19)

De um modo geral, a quimioterapia em idosos é erroneamente contra-indicada ao considerar apenas o critério "idade cronológica" como parâmetro clínico decisório. Em outras situações, os esquemas são prescritos em subdoses quando comparadas população de adultos jovens. (10,21) Os idosos constituem uma subpopulação heterogênea, de indivíduos mais frágeis à quimioterapia e mais sintomáticos e reativos aos eventos adversos. (22,23) As comorbidades, mesmo que não limitantes ou excludentes do tratamento, contribuem para tornar inesperadas a resposta e a toxicidade aos quimioterápicos, além de serem confundidores no controle de eventos adversos (21,24). Além destes fatores limitantes, acrescentam-se outras dificuldades como falta de suporte social e por parte dos cuidadores, bem como na própria compreensão do paciente e familiares quanto à importância da adesão ao tratamento, principalmente no contexto paliativo. Contudo, diversos estudos demonstraram claramente que a idade não poder ser utilizada como fator isolado na decisão terapêutica de um paciente idoso (5,12,21,25) e que diversos pacientes apesar da idade cronológica avançada apresentam grande reserva funcional e ótima tolerância as toxicidades do tratamento, incluindo a mielotoxicidade (11,14,26,27,28).

É primordial considerar o câncer como doença crônica dentro do processo de envelhecimento e fragilidade do idoso, assim como instituir protocolos de tratamento adequados e específicos para esta população. Diversos estudos indicam ganho no tempo livre de progressão, redução do risco de morte e melhora do controle clínico com a utilização da quimioterapia no tratamento do câncer no idoso, sendo inclusive considerada como fator um independente para prognóstico nestes pacientes. (12,29,30,31)

Um dos grandes questionamentos na prática clínica oncológica é identificar qual paciente realmente será beneficiado do tratamento e estabelecer critérios objetivos para sua seleção. Sabemos que a avaliação preditiva de resposta e de toxicidade aos quimioterápicos nesta população é bastante imprecisa, mas que talvez a presença do diagnóstico de fragilidade seja uma contra-indicação ao tratamento. (32) A decisão de indicação de quimioterapia a um paciente idoso deve considerar primordialmente se o câncer sem tratamento terá impacto na sobrevida do paciente; se o diagnóstico e o tratamento acarretarão impacto na qualidade de vida deste paciente, se este doente apresenta síndrome de fragilidade / comorbidades limitantes ou não e quais serão os riscos e benefícios da quimioterapia comparada aos cuidados paliativos exclusivos neste contexto. (8,32,33,34,35) Neste intuito, diversos instrumentos vem

sendo analisados e desenvolvidos para permitir uma seleção mais objetiva de qual paciente realmente terá benefício com o tratamento quimioterápico na população idosa. (34,36,37,38,39,40,41,42,43,44).

Para idosos elegíveis a quimioterapia paliativa para o CPNPCm, ainda não estão definidos os melhores regimes com agente(s) e dose(s) para primeira e segunda linha de tratamento. Esquemas sem platina foram inicialmente preferidos na tentativa de reduzir toxicidade, mas não apresentaram impacto para definição de primeira escolha terapêutica. Poucos estudos fase II e III foram realizados com a participação de idosos após a incorporação de novos agentes como docetaxel, pemetrexede, erlotinib, cetuximab, bevacizumab e crizotinib (13,45). Além disso, muitos destes agentes ainda não estão disponíveis nos protocolos de tratamento de instituições públicas. Estas novas drogas também podem não ser tão promissoras ou mesmo agregar toxicidade aos idosos, não havendo respaldo na literatura para extrapolar os resultados para o uso em idosos. (18)

Os estudos fase III mais representativos para idosos são: o ELVIS (46) que foi favorável ao uso de vinorelbine em detrimento de apenas suporte paliativo, com ganho na qualidade de vida e sobrevida, e o MILES (47), que referiu igualdade aos três braços para qualidade de vida e maior toxicidade quando os agentes foram combinados ao comparar o uso de vinorelbine; versus vinorelbine mais gencitabina; versus gencitabina. Entretanto, nenhum destes estudos baseava-se em combinação com platinas. No estudo CALB 9730 (48), o paclitaxel foi avaliado como agente único e em combinação com carboplatina, sendo favorável ao regime combinado para melhor taxa de resposta e sobrevida livre de progressão, mas sem significância estatística.

Na revisão do EORTC-SIOG, foram encontrados 14 estudos retrospectivos e 6 prospectivos randomizados fase II e III para o tratamento de CPNPCm em idosos, que sugerem o uso de platina combinada no tratamento de primeira linha. Entretanto, não incluem platina como opção ao tratamento de segunda linha. (49)

Para o câncer de pulmão, as platinas são, sabidamente, a principal classe de quimioterápicos (14,18,51,52), podendo ser utilizados como agente único ou combinado, durante 4-6 ciclos ou até toxicidade limitante ou progressão de doença, salve fatores limitantes ou adversos (13,14,15,52). A combinação de cisplatina ou carboplatina a outros agentes parece ser bem tolerada e não adicionar toxicidade limitante aos idosos, mas não há estudo prospectivo que ratifique estes dados para esta população em específico (14,51,53,54,55).

Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica demonstram o sinergismo da platina com a gencitabina. A cisplatina é um alquilante que acarreta quebra no DNA, enquanto a gencitabina é um agente citotóxico e antimetabólico

análogo da pirimidina. A gencitabina inibe o reparo da lesão desencadeada pela cisplatina ao DNA e espera-se este mesmo efeito em associação com carboplatina (56,57). A combinação de ambos favorece uma melhor eficácia devido ao sinergismo das drogas, sem aumento importante da toxicidade. Ressalta-se ainda que pacientes idosos não expostos previamente a quimioterapia podem ter maior benefício pela ausência do mecanismo de reparo por excisão de nucleotídeo, otimizando este sinergismo (16).

A carboplatina reduz o risco de êmese, neurotoxicidade e nefrotoxicidade mais pronunciados à cisplatina (11,14), e a gencitabina apresenta reduzida quimiotoxicidade e resultados positivos como agente único ou combinado. Esquemas com doses semanais também contribuem para redução de eventos adversos (18,58).

Os estudos disponíveis relacionados ao tratamento CPNPCm em pacientes idosos são bastante heterogêneos quanto a definição de "idoso", quanto aos regimes de quimioterapia e doses avaliadas e quanto às características clínicas dos doentes selecionados, acrescidos do fato de serem, em sua grande maioria, estudos retrospectivos. Este presente trabalho também apresenta algumas limitações inerentes a um estudo retrospectivo e observacional como: pequeno grupo amostral analisado, não definição de um grupo controle e otimização dos critérios de elegibilidade.

Entretanto, constatamos que a utilização da carboplatina para a primeira e a segunda linha da quimioterapia paliativa não representou toxicidade limitante e que houve benefício plausível para um bom controle sintomático, manutenção da doença estável associado a graus de toxicidades aceitáveis. Não há estudos com agentes combinados a carboplatina em segunda linha em pacientes considerados previamente refratários a platina.

Neste trabalho, não observamos diferenças entre o tempo para progressão e a sobrevida global de pacientes com CPNPCm subtipo adenocarcinoma, considerados refratários a platina submetidos a quimioterapia de segunda linha com carboplatina e gencitabina ou docetaxel droga única em pacientes idosos. Os resultados apresentados neste estudo sugerem que as diferentes combinações entre quimioterápicos podem alterar suas respectivas atividades biológicas, potencializando seus efeitos antineoplásicos ou mesmo revertendo parcialmente o mecanismo tumoral de resistência-específica a algumas drogas, requerendo, entretanto, comprovação por meio de outros estudos clínico-laboratoriais voltados para farmacocinética / farmacodinâmica das drogas em pacientes idosos.

Concluimos que para pacientes idosos com CPNPCm subtipo adenocarcinoma existe uma tendência à maior sobrevida global em 1082 dias para 50% dos pacientes submetidos à terapia

baseada em CA+PA em primeira linha seguida de CA+GE em segunda linha, apresentando toxicidades aceitáveis.

■ 1. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA [HOMEPAGE NA INTERNET]. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO. BRASIL. PIRÂMIDE ETÁRIA ABSOLUTA. A PARTIR DE 60 ANOS. PROJEÇÃO 2010-2050. (ACESSO EM 05 DE JULHO DE 2010) DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.IBGE.GOV.BR/HOME/ESTATISTICA/POPULACAO/PROJECAO_DA_POPULACAO/2008/PIRAMIDE/PIRAMIDE.SHTM](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/PIRAMIDE/PIRAMIDE.SHTM)

2. Juarez A, Garde J, Caballero C, et al. Analysis of the elderly patient population in a tertiary-care university hospital. *E J Cancer Care* 2009;18:264-270.
3. National Cancer Institute NIH Publication No 99-27789, 1999; *Cancer* 1997; 80(7):1273-1283
4. Instituto Nacional de Câncer. Estatísticas do Câncer. Mortalidade. Estatísticas do Câncer. Vigilância do Câncer e seus fatores de risco. Atlas de Mortalidade por Câncer. (Acesso em 05 de Julho de 2010). Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/>
5. Carbone PP. Advances in systemic treatment of cancers in elderly. *Critical Reviews in Oncology;Hematology*. 2000;35:201-218.
6. Repetto L et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20:494-502.
7. Satoh H, Kurishima K, Nakamura R, et al. Lung cancer in patients aged 80 years and over. *Lung Cancer* 2009;65:112-118.
8. Rijke JM, Schouten LJ, Velde GPM, et al. Influence of age, comorbidity and performance status on the choice of treatment for patients with non-small cell lung cancer; results of a population-based study. *Lung Cancer* 2004;46:233-245.
9. Higton AM, Monach J, Congleton. Investigation and management of lung cancer in older adults. *Lung Cancer* 2009, doi: 10.1016/j.lungcan.2009.11.011
10. Owonikoko TK, Rangin CC, Belani CP, et al. Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol*. 2007;25:5570-5577.
11. Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung Cancer in the Elderly. *J Clin Oncol* 2007;25:1898-1907.
12. Pallis AG; Gridelli C. Is age a negative prognostic factor for the treatment of advanced-metastatic non-small-cell lung cancer? *Cancer Treat Rev* 2010, doi:10.1016/j.ctrv.2009.12.013
13. Gridelli C, Maione P, Rossi A, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly. *Lung Cancer* 2009;66:282-286.
14. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly: Results of an International Expert Panel. *J Clin Oncol* 2005;23:3125-3137.
15. Azzoli CG, Baker-Jr S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J C Oncol* 2009;27:6251-6266.
16. Provencio M, Camps C, Alberola V, et al. Lung cancer and treatment in elderly patients: The Achilles Study. *Lung Cancer* 2009;66:103-106.
17. Gridelli C et al. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly: Results of an International Expert Panel. *J Clin Oncol* 2005;23:3125-3137.
18. Vamvakas L, Saloustros E, Karampeazis A, et al. Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly. *Clinical Lung Cancer* 2009;10:158-167.
19. O'Brien MER, Yau T, Hughes S, et al. Time and Chemotherapy Trends in the Treatment of Elderly Patients (Age ≥ 70 Years) with Non-small Cell Lung Cancer. *Clinical Oncology* 2008;20:142-147.
20. Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, et al. Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer: *Chest* 2000;117:1239-1246.
21. Asmis TR, Ding K, Seymour L, et al. Age and Comorbidity As Independent Prognostic Factors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trials. *J Clin Oncol* 2008;26:54-59.
22. Bryant AS and Cerfolio RJ. Differences in Outcomes Between Younger and Older Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1735-1739.
23. Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2004;30:359-368.
24. Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, et al. Adverse Events Among the Elderly Receiving Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009;28:620-627.
25. Madroszyk-Flandin A, Bagattini S, Gonçalves A, et al. Lung cancer in elderly patients: A retrospective analysis of practice in a single institution. *Critical Reviews in Oncology;Hematology* 2007;64:43-48.
26. Ganti AK, Loberiza-Jr FR e Kessinger A. Factors Affecting Bone Marrow Toxicity Following Administration of Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Research* 2010;30:1365-1370.
27. Safont MJ, Artal-Cortes A, Sirera R, et al. Retrospective study of efficacy and toxicity on patients older than 70 years within a randomized clinical trial of two cisplatin-based combinations in patients with small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;63:83-87.
28. Costa GJ, Fernandes ALG, Pereira JR, et al. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (CPNPCM). *Lung Cancer* 2006;53:171-176.
29. Gridelli C. Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: From Best Supportive Care to the Combination of Platin-Based Chemotherapy and Targeted Therapies. *J Clin Oncol* 2008;26:13-15.
30. Kim YH, Yoh K, Niho S, et al. Trends in chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Respiratory Medicine* 2010;104:434-439.
31. Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD et al. 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;22:4971-4978.
32. Bilotta C, Bowling A, Case A, et al. Dimensions and correlates of quality of life according to frailty status: a cross-sectional study on community-dwelling older adults referred to an outpatient geriatric service in Italy. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010;8:56-66.
33. Marinello R, Marengo D, Roglia D, et al. Predictors of treatment failures during chemotherapy: A prospective study on 110 older cancer patients. *Arch Geront Geriat* 2009;48:222-226.
34. Extermann M e Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-1831.
35. Townsley C, Pond GR, Peloza B et al. Analysis of Treatment Practices for Elderly Cancer Patients in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:3802-3810.
36. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20:494-502.
37. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-237.
38. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1948;1:634.
39. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicidade and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
40. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure

- for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008;8:24.
41. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the age. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *J Am Med Assoc* 1963;185:94-99.
 42. Linn BS, Linn MW, Gurrel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-627.
 43. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al. Detecting Disabilities in Older Patients With Cancer: Comparison Between Comprehensive Geriatric Assessment and Vulnerable Elders Survey-13. *J Clin Oncol* 2010;28:2046-2050.
 44. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment Quality of Life and Functional Status Assessment With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Chemotherapy: A Prognostic Analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6865-6872.
 45. Avery EJ, Kessinger A, Ganti AK. Therapeutic options for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;35:340-344.
 46. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) 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.
 47. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-72.
 48. Lilenbaum RC, Herndon JE, List M, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life, and cost-effectiveness. *J Clin Oncol* 2005;23:190-6.
 49. Pallis AG, Gridelli C, Meerbeek 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. *Annals of Oncology* 2010;21:692-706.
 50. Azzoli CG et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:6251-6266.
 51. Davidoff AJ, Tang M, Seal B et al. Chemotherapy and Survival Benefit in Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2191-2197.
 52. Non-small cell lung cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network. V.2.2010. Disponível em: www.nccn.org
 53. Maestu I, Gomez-Aldaravi L, Torregrossa MD, et al. Gemcitabine and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;42(3):345-54.
 54. Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M, et al. Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase II with weekly cisplatin and gemcitabine. *Oncology* 2003;65(3):198-203.
 55. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of Chemotherapy in Older Patients An Analysis of the Medical Literature. *J Clin Oncol* 2007;25:1832-1843.
 56. Chan D, Yeo WL, Cordero MT, et al. Phase II study of gemcitabine and carboplatin in metastatic breast cancers with prior exposure to anthracyclines and taxanes. *Invest New Drugs* 2009 Aug 25.
 57. Chew HK, Doroshow JH, Franke P, et al. Phase II Studies of Gemcitabine and Cisplatin in Heavily and Minimally Pretreated Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2163-2169.
 58. Lilenbaum R. Management of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Elderly Populations. *Clinical Lung Cancer* 2003;5:169-173.