

## Monoterapia com pemetrexede no adenocarcinoma de pulmão em pacientes muito idosos: relato de caso e revisão da literatura

Aknar Calabrich<sup>1</sup> CRM 21855 – CREMEB

1. Oncologista Clínica – AMO (Assistência Multidisciplinar em Oncologia). Salvador, Bahia.

### ➤ PALAVRA CHAVE

Monoterapia com pemetrexede no adenocarcinoma de pulmão em pacientes muito idosos: relato de caso e revisão da literatura

### ■ RESUMO

Apesar do câncer de pulmão ser uma doença frequente em pacientes idosos, poucos são os estudos clínicos que avaliam esta sub-população de pacientes, principalmente os maiores do que 80 anos. Estudos demonstram que os idosos também se beneficiam do tratamento paliativo com quimioterapia, porém as custas de maior toxicidade. Neste trabalho, descrevemos um caso de paciente maior do que 85 anos portador de adenocarcinoma de pulmão metastático tratado com pemetrexede monoterapia com ótima tolerância clínica e resposta radiológica. Há também uma revisão da literatura e discussão dos principais esquemas de tratamento nesta população de pacientes.

### ■ INTRODUÇÃO

O manejo do câncer de pulmão está baseado na história, estadiamento e condição clínica do pacientes. É uma doença que acomete pessoas ao redor de 68 anos e mais de 40% dos pacientes portadores de câncer de pulmão têm acima de 70 anos ao diagnóstico. Ainda é grande o receio do uso de quimioterapia paliativa neste subgrupo de pacientes. Menos de 30% dos pacientes nesta faixa etária recebem quimioterapia[1]. Apesar de ser uma população sub-representada nos estudos clínicos, diversos trabalhos já demonstraram que estes pacientes podem se beneficiar da terapia paliativa com agentes quimioterápicos.

Alguns estudos retrospectivos mostram que a quimioterapia em pacientes idosos oferece benefício similar ao encontrado em pacientes jovens. A análise de dois estudos conduzidos pelo Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8931 e CALGB 9130) discriminou 515 pacientes em 4 faixas de idade (< 50 anos, 50-59 anos, 60-69 anos e > 70 anos). Não houve diferença em relação a taxa de resposta, sobrevida ou continuação da terapia. Os pacientes mais idosos, entretanto, cursaram com maior toxicidade hematológica[2].

A tolerabilidade da quimioterapia pelos pacientes idosos é um dos principais aspectos na escolha do tratamento paliativo do câncer de pulmão, principalmente quando

se consideram esquemas contendo platina. Alterações fisiológicas da idade como perda de massa magra, redução da água corporal total, diminuição da reserva renal e hepática levam a alterações farmacodinâmicas das drogas que interferem na toxicidade dos quimioterápicos, somado a maior prevalência de comorbidades nesta faixa etária[3]. Apesar de existir um aumento no número de estudos que avaliam pacientes acima de 70 anos[4, 5], o subgrupo acima dos 80 anos, que corresponde a sub-população que mais cresce, ainda está muito pouco representada.

Neste trabalho descrevemos um caso de paciente acima de 80 anos, tratado com pemetrexede isolado, que cursou excelente tolerância e eficácia do tratamento.

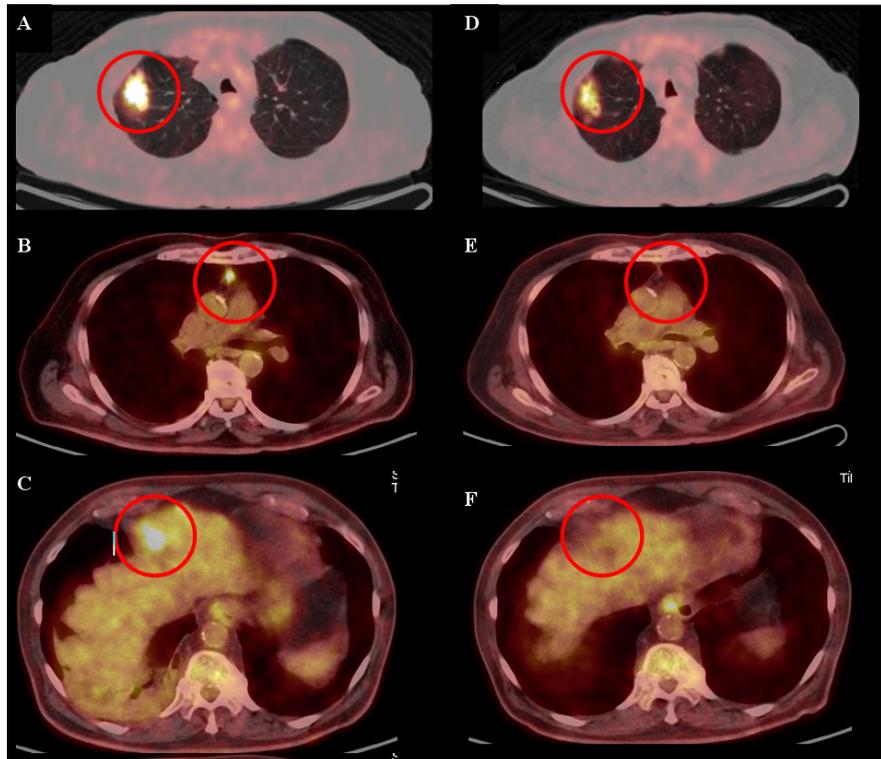
### ■ RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino de 88 anos, com história pregressa de carcinoma epidermóide de laringe estadiado I em 2001 tratado com intuito curativo com radioterapia exclusiva, trouxe em consulta de rotina um raio x de tórax que identificou nódulo pulmonar periférico, não calcificado, de 2,0 cm em lobo superior direito. Ex-tabagista por 40 maços/ano abstêmio há 15 anos. Há 6 meses, havia realizado exames de imagem também de rotina que não apresentavam alterações significativas.

O paciente realizou então uma tomografia de tórax que

FIGURA 1.

PET CT revelando regressão da captação em lesão pulmonar e desaparecimento da captação em linfonodo mediastinal e lesão hepática. A,B,C: exame realizado ao diagnóstico. D,E,F: exame realizado após 4 ciclos de pemetrexed monoterapia.



confirmou nódulo periférico único, não identificou linfonomegalias ou outros nódulos pulmonares. Em seguida foi submetido a biópsia de lesão pulmonar guiada por tomografia cuja patologia demonstrou adenocarcinoma primário de pulmão. O material foi enviado para análise genética e não foi identificada mutação do EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). A ressonância magnética de crânio de estadiamento foi negativa, porém o PET/CT revelou lesão metastática linfonodal mediastinal, hepática (lesão única) (Figura 1) e espessamento pleural captante.

O paciente não apresentava queixas pulmonares e o exame físico era normal com performance status 1. Apresentava como outras comorbidades hipertensão arterial sistêmica e coronariopatia. Exames laboratoriais não demonstraram disfunção hepática ou renal. Foi optado por tratamento paliativo com pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas. Paciente iniciou a quimioterapia no dia 22 de abril com ótima tolerância clínica, realizando até o momento 4 ciclos de tratamento. Não apresentou toxicidade sistêmica relevante, exceto anemia com valor de Hb 10,3 g/dL. Os ciclos foram administrados sem atrasos ou necessidade de redução de dose. O PET/CT realizado no dia 16/07/2010 revelou importante redução das dimensões e captação da massa pulmonar, e desaparecimento da captação em linfonodos, fígado e pleura (figura 1). Paciente seguirá em tratamento com mesmo esquema.

#### ■ DISCUSSÃO

O primeiro estudo randomizado dirigido para paciente acima 70 anos foi publicado em 1999 pelo Elderly Lung Cancer Vinorelbine Study (ELVIS) Group. Cento e sessenta e um pacientes foram randomizados a vinorelbine monoterapia ou terapia de suporte. O uso de quimioterapia foi capaz de aumentar a sobrevida (7 versus 5.3 meses, respectivamente) com melhora na qualidade de vida, pois a toxicidade do tratamento foi contrabalanceada pela redução dos sintomas pulmonares[6]. Um estudo japonês com 182 pacientes foi capaz de demonstrar superioridade do docetaxel em relação a vinorelbina na população de pacientes acima de 70 anos. Com o uso de docetaxel, houve um aumento na taxa de resposta (22.7% versus 9.9%,  $p=0.019$ ), tempo livre de progressão (5.5 versus 3.1 meses,  $p<0.001$ ) e melhora dos sintomas, com uma tendência a aumento na sobrevida mediana (14.3 versus 9.9 meses,  $p=0.138$ )[4]

Outra opção também estudada nesta subpopulação de pacientes são os inibidores tirosino-quinases do EGFR, como erlotinibe e gefitinibe. Apesar de alguns estudos demonstrarem benefício em primeira linha desta classe de drogas em populações idosas ou com baixo desempenho clínico[7, 8], a presença da mutação do EGFR é o preditor de benefício clínico mais importante[9], o que não foi detectado em nosso paciente.

O uso da combinação de drogas em pacientes acima de 70 anos foi inicialmente avaliada por um pequeno estudo italiano que randomizou 120 pacientes a vinorelbina com ou sem gemcitabina, demonstrando um aumento da sobrevida com a terapia combinada[10]. Entretanto, o estudo MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study), que randomizou 698 pacientes acima de 70 anos a vinorelbina isolada, gemcitabina isolada ou a combinação das duas, não demonstrou benefício da associação de drogas na taxa de resposta, tempo para progressão ou sobrevida mediana[11]. Neste ano, foi apresentado na sessão plenária da ASCO (American Society of Clinical Oncology) um estudo randomizado que avaliou o papel da combinação de drogas versus monoterapia no tratamento do câncer de pulmão em pacientes entre 70 e 89 anos. Apesar do ganho de sobrevida livre de progressão e sobrevida global com a combinação de drogas, a toxicidade foi elevada. Além disto, a idade mediana foi de 77 anos, o que indica menor proporção de pacientes acima dos 80 anos[12].

Diversos estudos demonstraram a eficácia do pemetrexed no tratamento do adenocarcinoma de pulmão em primeira-linha, segunda linha e terapia de manutenção[13]. O baixo perfil de toxicidade permitiu o uso desta medicação em diferentes contextos clínicos. Alguns estudos de fase II já demonstraram benefício do pemetrexed em primeira linha em pacientes acima de 70 anos[14]. Um estudo com 764 pacientes acima de 65 anos tratados com pemetrexed para diferentes tipos de tumores demonstrou que esta sub-população de pacientes apresenta o mesmo benefício clínico comparado ao grupo de pacientes <65 anos. Apesar de apresentar toxicidade hematológica um pouco maior, o tratamento é bem tolerado[15]. A análise de subgrupo dos pacientes acima de 70 anos do estudo de fase III que comparou pemetrexed versus docetaxel em segunda linha demonstrou melhor perfil de toxicidade com o pemetrexed, principalmente menor incidência de neutropenia febril (2,5% versus 19%,  $p=0,025$ )[16]. Indicando mais uma vez, a boa tolerância desta medicação.

A escolha da terapia de pacientes idosos deve ser individualizada. Dentre os fatores relacionados ao paciente, a condição clínica, presença de comorbidades, extensão da doença e sintomas associados são fatores importantes a serem avaliados. Entretanto, a avaliação do perfil de toxicidade do tratamento é fundamental na decisão terapêutica, pois a qualidade de vida deve ser um dos objetivos primários no tratamento paliativo do câncer de pulmão, principalmente em pacientes idosos que comumente apresentam baixa reserva funcional. Este relato de caso e os dados discutidos da literatura demonstram que o pemetrexed monoterapia é uma opção segura e eficaz em primeira linha no tratamento do adenocarcinoma de pulmão metastático em paciente muito idosos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bunn PA, Jr., Lilienbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Mar 5;95(5):341-3.
- Rocha Lima CM, Herndon JE, 2nd, Kosty M, Clamon G, Green MR. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer.* 2002 Jan 1;94(1):181-7.
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological reviews.* 2004 Jun;56(2):163-84.
- Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3657-63.
- Sirbu H, Schreiner W, Dalichau H, Busch T. Surgery for non-small cell carcinoma in geriatric patients: 15-year experience. *Asian cardiovascular & thoracic annals.* 2005 Dec;13(4):330-6.
- 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 Jan 6;91(1):66-72.
- Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, Reck M, Pesek M, Thompson JC, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 10;26(26):4253-60.
- Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidias P, Rabin MS, Temel J, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):760-6.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2009 Sep 3;361(10):958-67.
- Frasci G, Lorusso V, Panza N, Comella P, Nicoletta G, Bianco A, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jul;18(13):2529-36.
- Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, 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 Mar 5;95(5):362-72.
- Quoix EA, Oster J, Westeel V, Pichon E, Zalcman G, Baudrin L, 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 (NSCLC). 2-
- Rossi A, Ricciardi S, Maione P, de Marinis F, Gridelli C. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2009 Nov;66(2):141-9.
- Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V, Migliorino MR, Muller TR, Manegold C, et al. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol.* 2007 Mar;2(3):221-9.
- Kulkarni PM, Chen R, Anand T, Monberg MJ, Obasaju CK. Efficacy and safety of pemetrexed in elderly cancer patients: results of an integrated analysis. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2008 Jul;67(1):64-70.
- Weiss GJ, Langer C, Rosell R, Hanna N, Shepherd F, Einhorn LH, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Sep 20;24(27):4405-11.