

Tratamento Adjuvante em Pacientes Idosas com Câncer de Mama

Adjuvant Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer

Rita de Cássia Costamilan *

Resumo

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum entre as mulheres e é a neoplasia de maior incidência em relação ao contexto mundial, onde a idade é um dos principais fatores de risco para esta doença. Cerca de 70% dos casos de morte ocorrem na população idosa, definida como indivíduos com idade acima de 65 anos. Existe uma subestimação real da população idosa em ensaios clínicos. O tratamento sistêmico adjuvante com hormonioterapia e/ou quimioterapia tem cientificamente demonstrado melhora na sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes entre os 50-69 anos de idade. Poucos dados ainda existem em relação ao tratamento com quimioterapia em pacientes acima de 70 anos. As condutas terapêuticas devem ser tomadas individualmente, relacionando comorbidades e a razão entre o risco e benefício.

Palavras-chave

Câncer de mama, paciente idosa, tratamento adjuvante.

Abstract

The breast cancer is the second most frequently cancer in women. This tumor has the higher incidence in the world, and the age is one of the most important risk factor for this pathology. Approximately 70% of all cancer-related deaths occur in the elderly population, defined as comprising individuals aged > 65 years. There is an underrepresentation of patients older than 65 years. Systemic adjuvant therapy with hormone therapy and chemotherapy, or both has been clearly show to improve both relapse-free and overall survival in women ages 50 to 69 years with early stage breast cancer. Little date are available concerning the benefits of chemotherapy in women 70 years and older. The choice of treatment must be based according the comorbidity, and risks and benefits.

Key words

Breast cancer, elderly patient, adjuvant therapy.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum e é o primeiro entre as mulheres em relação ao contexto mundial. A Holanda é o país com a maior incidência, com uma taxa ajustada por idade de 90,2/100.000 habitantes. No Brasil, espera-se para 2005 cerca de 49.000 novos casos de câncer de mama (INCA), sendo a região Sul a de maior incidência (estimativa de 29.000 novos casos). As taxas de incidência aumentam com a idade, alcançando seu pico na faixa etária dos 65 a 70 anos. (1) Mais da metade destes casos ocorre em países desenvolvidos e aproximadamente 60% dos diagnósticos novos e 70% das mortes relacionadas com esta doença ocorrem na população idosa,

definida como indivíduos com 65 anos de idade ou mais. Como consequência do aumento da expectativa de vida em países industrializados e com aumento da incidência de câncer nesta população, teremos uma expansão de casos de câncer de mama na população idosa. No entanto, existe uma subestimação desta população em ensaios clínicos. (2) Cerca de somente 25% dos participantes de estudos clínicos estão na faixa etária dos 65 anos ou mais, enquanto que 63% dos casos de câncer são encontrados neste grupo. (3) Estes fatores dificultam a interpretação dos resultados dos estudos quando avaliarmos a população idosa, As barreiras para inclusão em ensaios clínicos incluem comorbidades, fatores socioeconômicos e psicológicos.

Estudos sobre a biologia do câncer de mama mostram que mulheres idosas apresentam mais facilmente tumores de baixo grau, baixas razões de proliferação, tumores diplóides, expressão normal do p53, negatividade para EGF-1 (*epidermal growth factor-1*) e

* Oncologista Clínica. Mestranda em Patologia Geral e Experimental pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.

EGF-2, linfonodos negativos e receptores de estrógenos positivos, quando comparados com pacientes jovens. (4) Em pacientes acima de 65 anos a positividade para receptores de estrógeno é encontrada em mais de 85% dos tumores. Também é com maior frequência que se detecta histologia favorável nesta população, como tumores mucinosos e papilares, em 6% e 1% dos pacientes, respectivamente. (5)

A terapia sistêmica adjuvante com hormonioterapia, quimioterapia ou ambos tem mostrado benefício em sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes pós-menopáusicas com 50-69 anos de idade com câncer de mama precoce. Pacientes idosas e jovens apresentam similar sobrevida específica para câncer de mama quando ajustada para os mesmos estágios, à exceção de mulheres em que a neoplasia se desenvolve antes dos 40 anos ou após 85 anos de idade.

HORMONIOTERAPIA

Existem dados conclusivos que o tamoxifeno na dosagem de 20mg/dia por 5 anos aumenta significativamente tanto a sobrevida livre de doença quanto a sobrevida global em pacientes acima de 70 anos de idade com tumores precoces e com receptores hormonais positivos (54% de diminuição na recidiva de câncer de mama e 34% de diminuição na mortalidade - EBCTCG, 1998). (6) Mais recentemente, os inibidores da aromatase representam outra opção no tratamento hormonal. O estudo ATAC, agora com 68 meses de seguimento mediano, contemplou tratamento adjuvante em mulheres na pós-menopausa (média de idade de 64 anos) com anastrozol, anastrozol + tamoxifeno ou tamoxifeno durante 5 anos, sendo que o tratamento com anastrozol levou à redução relativa no risco de recidiva de 17% ($p=0,005$) e à redução relativa no câncer de mama contralateral de 53% ($p=0,001$), sem aumento na sobrevida global. (7) No Congresso de *Saint Gallen* de 2005 foram apresentados os resultados de um estudo de fase III (BIG 1-98), que randomizou mulheres em 4 grupos que incluía letrozol e tamoxifeno isolados ou de forma seqüencial. Em 35 meses se observou uma redução no risco de recorrência de 19% e de redução de 17% no tempo para metástase à distância, sem ainda aumento na sobrevida global. Outros estudos recentes indicam a importância do uso dos inibidores de aromatase na adjuvância, porém ainda não está definido se é preferível dar inibidor da aromatase, ou iniciar com tamoxifeno e depois um inativador da aromatase. A interpretação destes resultados deve ser contrabalaneada com o follow-up curto destes estudos quando comparados com os longos resultados dos benefícios do tamoxifeno.

QUIMIOTERAPIA

A revisão do EBCTCG mostra uma diminuição proporcional no benefício da quimioterapia com aumento da idade. As razões são provavelmente multifatoriais e incluem o efeito benéfico da quimioterapia em induzir amenorréia na população jovem, o perfil endócrino favorável dos tumores nas pacientes idosas, que gera um maior benefício do tratamento hormonal, e a probabilidade na redução de dose nestas pacientes, que pode afetar o benefício da quimioterapia. O número absoluto de pacientes acima de 70 anos em estudos de tratamento adjuvante é pequeno para estimar a acurácia precisa da quimioterapia, mas as reduções proporcionais em recidiva e sobrevida parecem ser similares ao da população entre 60-69 anos de idade, cujo benefício da poliquimioterapia varia de 4% para melhora absoluta na sobrevida livre de doença e de 3% para melhora absoluta na sobrevida global.

Em relação à toxicidade, estudos em pacientes idosas com câncer de mama metastático têm demonstrado que estas pacientes quando em bom estado de saúde toleram quimioterapia de forma equivalente quando comparadas com a população mais

jovem. (8) A toxicidade hematológica é mais comum na população idosa, porém sem aumento nos episódios de mortalidade por neutropenia febril e sepse. (9) A toxicidade de regimes como CMF (ciclofosfamida, metotrexare/ 5-fluoracil) é maior, principalmente relacionada com a diminuição da função renal que ocorre com a idade. Um estudo publicado por Crivellari et al. (2000) que comparou CMF + tamoxifeno vs tamoxifeno demonstrou que o grupo da quimioterapia apresentou maior toxicidade grau 3 de qualquer tipo na população idosa. (10)

Em relação a regimes contendo antraciclinas, sabe-se que a poliquimioterapia tem mostrado superioridade em sobrevida global e sobrevida livre de doença, quando comparada com regimes que não contemplam antraciclinas. A maior preocupação nesta faixa etária é o risco cardíaco.

Em um estudo realizado por Ibrahim et al. (1999) comparou o risco de toxicidade cardíaca em pacientes jovens e idosas com câncer de mama metastático que tinham usado antraciclinas e não demonstrou diferenças no risco. Após um follow-up de mais de 10 anos, 6% das pacientes com menos de 65 anos e 9% das pacientes com mais de 65 anos desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva. (11) Outro pequeno estudo realizado por Dees et al. (2000), com apenas 41 pacientes tratadas com AC (adriamiciana 60mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m²), não houve diferenças em complicações neutropênicas, toxicidade cardíaca, qualidade de vida e farmacocinética quando comparadas as pacientes com mais ou menos de 65 anos de idade.

Estudos recentes têm estabelecido o papel dos taxanos no tratamento adjuvante, porém com taxa de mortalidade relacionada ao tratamento em torno de 1% para o grupo de pacientes com 65 anos ou mais.

Modelos matemáticos têm sido desenvolvidos para estimar o efeito na sobrevida em pacientes com câncer de mama precoce. O tratamento sistêmico adjuvante com quimioterapia em pacientes idosas com câncer de mama invasivo deve ser considerado se a expectativa de vida alcança 5 anos ou mais. (12) Em geral, mulheres com mais de 60 anos deveriam ser tratadas de forma similar as outras pacientes pós-menopáusicas. (13) Pacientes com mais de 80 anos de idade e que apresentam receptores hormonais positivos deveriam ser consideradas para hormonioterapia, visto que a quimioterapia seria benéfica somente em pacientes em excelente estado geral, que apresentam receptores hormonais negativos e com tumores de risco substancial para recidiva. Pacientes em torno de 70 anos são o grande dilema, onde o risco de metástases e comorbidades deve ser cuidadosamente considerado (tabela 1). (14)

Tabela 1
Recomendação para tratamento adjuvante em pacientes em pacientes com 70 anos ou mais (Goldhirsch et al.)

Tamanho e Axila	Risco de recidiva 10 anos (%)	RE ou RP Positivos	RE e RP Negativos
LFN negativo			
< 1 cm	< ou = 10	Sem tto ou HT	Sem tto
1-3 cm	10 - 30	HT	Sem tto ou QT
> 3 cm	> 30	HT +/- QT	QT
LFN positivo			
	> 40	HT +/- QT	QT

Abreviações:

HT - hormonioterapia / QT - quimioterapia

LFN - linfonodo

Estudos clínicos avaliando o papel do tratamento adjuvante em pacientes idosas são necessários, já que é uma doença que aumenta proporcionalmente ao aumento da expectativa de vida. Decisões devem ser tomadas de forma individualizadas, considerando as comorbidades, o estado geral e as preferências dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Yancik r, Ries Lg, YatesJW : Breast câncer in aging women: A population-based study of contrasts in stage, surgery, and survival. *Cancer* 63:976-981. 1989.
2. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al: Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. *N England j Med* 341:2061-2067, 1999.
3. Trimble EL, carter Cl, Cain D, et al: Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 74:2208-2214, 1994.
4. Diab SG, Elledge RM, clarck GM: Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl cancer Insst* 92:550-556, 2000.
5. Busch E, Kemeny M, Fremgen A, et al: Patterns of breast cancer care in the elderly. *Cancer* 78:101-11, 1996
6. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group: Tamoxifem for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 351:1451-1467, 1998.
7. ATAC randomized trial. *The Lancet* 359:2131-2139,2002
8. Christman K, Muss HB, Case LD, et al: Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly: The Piedmont Oncology Association experience. *JAMA* 268:57-62, 1992.
9. Muss HB: Chemotherapy of breast cancer in the older patients. *Semin Oncol* 22:14-16, 1995.
10. Gelman RS, Taylor SG: Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer. The elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 2:1404-1413, 1984.
11. Ibrahim NK, Hortobagy GN, Ewer m, et al: Doxorubicin-induced congestive heart failure in elderly patients with metastatic breast cancer, with long-term follow-up: The M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 43:471-478, 1999.
12. Extermann M, Balducci L, Lyman GH, et al: What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 18: 1709-1717, 2000.
13. Early Breast Cancer Trialist's collaborative Group 2000 Trialist's Meeting at Oxford, September, 2000.
14. Goldhirsch A, glick JH, gelber RD, et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90:1601-1608, 1998.