

# Artigo de Revisão

## Revision Article

Filipa Costa<sup>1</sup>  
Fernando J Barata<sup>2</sup>

### Abordagem terapêutica do carcinoma pulmonar de não pequenas células no idoso

#### *Treatment of non-small cell lung cancer in elderly patients*

Recebido para publicação/received for publication: 07.04.10

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.06.01

#### Resumo

O cancro do pulmão é a primeira causa de morte por cancro. Dado o envelhecimento global da população, actualmente mais de 50% de todos os doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) têm mais de 65 anos. Até há poucos anos, imperava o cepticismo no tratamento dos doentes neste grupo etário, prevalecendo a noção de que qualquer que fosse o tratamento instituído, o balanço entre o benefício e os efeitos secundários era desfavorável. A falência orgânica dependente da idade, as comorbilidades, a polimedicação e a fragilidade do idoso explicavam esta opinião geral. Nos últimos anos, mudou-se radicalmente esta atitude. Quando se decide na estratégia terapêutica destes doentes, é a idade biológica (baseada no *performance status* – PS e nas comorbilidades) e não a idade cronológica que deve ser tida em conta, e a não administração do tratamento *standard* ou a sua modificação só deverá ser feita perante uma razão válida. Isto aplica-se

#### Abstract

Lung cancer is the most common cause of cancer death. With the aging of the population, more than 50% of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) are older than 65 years. Until recently, there was some scepticism regarding treatment of patients in this age group, prevailing the notion that whatever treatment was given, the balance between the benefits and the side effects was unfavourable. The organ failure dependent of age, the comorbidities, the polimedication and the fragility of elderly people, were responsible for this generalized opinion. In the last few years, this nihilistic approach has changed radically. When deciding what treatment strategy should be used in these patients, the biological age (based on performance status: PS and comorbidities) rather than the chronological age should be taken into account, and the modification

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

Serviço de Pneumologia  
Centro Hospitalar de Coimbra  
Director: Dr. Jorge Pires

Quinta dos Vales  
São Martinho do Bispo  
3046-853 Coimbra

de igual forma à cirurgia, quimioterapia, radioterapia e às novas terapêuticas moleculares, as armas terapêuticas ao nosso dispor para combater esta patologia. Os estudos publicados recentemente e que se dedicaram especificamente à avaliação dos doentes idosos vieram comprovar que, se tratados de forma adequada, os doentes idosos com bom PS e sem comorbidades *major* têm uma sobrevida e uma qualidade de vida semelhante à dos doentes mais jovens.

Dado o número crescente de doentes com cancro do pulmão em idade avançada, os autores fazem uma revisão bibliográfica da literatura existente sobre este tema.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (6): 841-854**

**Palavras-chave:** CPNPC, idoso, terapêutica.

of standard treatment plans should only be made when there is a valid reason. This applies equally to surgery, chemotherapy, radiotherapy and the new targeted agents, the therapeutic weapons available to treat this disease. Recently published studies, that specifically analysed elderly patients, proved that if treated adequately, elderly patients with a good PS and without major comorbidities have the same survival rates and quality of life as younger patients.

The rising number of elderly patients with lung cancer led the authors to do a review of the literature on this topic.

**Rev Port Pneumol 2007; XIII (6): 841-854**

**Key-words:** NSCLC, elderly, treatment.

### Introdução

O cancro do pulmão é a neoplasia mais comum em todo o mundo e a primeira causa de morte por cancro nos países ocidentais<sup>1</sup>. O CPNPC, que inclui o carcinoma epidermóide, o adenocarcinoma e o carcinoma de grandes células, representa aproximadamente 80-85% de todas as neoplasias do pulmão. Infelizmente, na altura do diagnóstico, a maioria dos doentes apresenta-se já com doença metastática ou avançada e um tratamento sistémico com intenção paliativa é a única opção terapêutica.

Mais de 50% dos casos de CPNPC avançado são diagnosticados em doentes com mais de 65 anos e cerca de 30-40% em doentes com mais de 70 anos, sendo a idade média na altura do diagnóstico de 69 anos<sup>2</sup>. A melhoria das condições de vida e as novas descobertas terapêuticas levaram a um aumento da esperança de vida, de tal forma que o limite entre a ida-

de adulta e a terceira idade teve que ser redefinido dos 65 para os 70 ou mesmo para os 75 anos. Com o envelhecimento da população espera-se que a prevalência do cancro do pulmão entre os idosos venha a aumentar e que a problemática do tratamento neste grupo etário seja cada vez mais debatida.

Os doentes idosos apresentam características médicas e fisiológicas que tornam a selecção do tratamento um desafio para o oncologista. Também por este facto estes doentes estão em risco de serem subtratados ou mesmo de lhes ser negado tratamento. A idade determina alterações fisiológicas no funcionamento dos órgãos *major* e na farmacocinética dos fármacos administrados, o que pode aumentar a vulnerabilidade dos tecidos normais à toxicidade dos citostáticos. As principais alterações na farmacocinética incluem uma diminuição da excreção renal dos fármacos e dos seus metabolitos tóxicos, dimi-

**Com o envelhecimento da população espera-se que a prevalência do cancro do pulmão entre os idosos venha a aumentar**

nuição do volume de distribuição dos agentes hidrossolúveis e diminuição da absorção intestinal. Os órgãos mais susceptíveis à toxicidade são o sistema hematopoiético, o coração, o sistema nervoso central e periférico e as membranas mucosas. Também a biologia tumoral se altera com a idade, tornando-se por vezes mais indolente<sup>3</sup>. Além disso, os idosos apresentam múltiplas comorbidades e estão polimedicados, o que pode afectar a saúde e o estado funcional e interferir com a quimioterapia ou agravar a sua toxicidade. A idade avançada não deve constituir uma contra-indicação ao tratamento. Vários estudos demonstraram claramente que a idade não é um factor de mau prognóstico para a sobrevida global no CPNPC<sup>4,5,6</sup>. O maior estudo analisou o papel de 77 variáveis no prognóstico, incluindo a idade, em 5000 doentes com carcinoma pulmonar inoperável<sup>6</sup>. A idade não mostrou qualquer impacto na sobrevida, sendo os principais factores prognósticos o PS, a extensão da doença e a perda ponderal nos 6 meses anteriores. Apesar destas observações, a idade cronológica sempre foi considerada como uma contra-indicação relativa ou absoluta para o tratamento. Alguns inquéritos realizados nos anos 80 e 90 mostraram que os doentes idosos tinham uma menor probabilidade de receberem tratamento e que quanto mais idosos fossem menores eram as hipóteses de serem tratados<sup>7,8</sup>. Mais recentemente, desde a demonstração da eficácia do tratamento nos doentes idosos e da introdução de fármacos mais bem tolerados, esta abordagem nihilista do tratamento do CPNPC em doentes com idade avançada desvaneceu-se em muitas partes do mundo. Desde que apresentem um PS adequado e poucas comorbidades, os idosos com CPNPC beneficiam de um tratamento adequado de forma semelhante aos indivíduos mais jovens<sup>9</sup>.

## O papel da avaliação clínica no doente idoso

Os doentes idosos com CPNPC representam um grupo heterogéneo. Cada doente deve ser submetido a uma avaliação compreensiva e multidimensional, com o objectivo de definir o prognóstico, avaliar a tolerabilidade ao tratamento instituído e seleccionar a melhor forma de tratamento<sup>9</sup>. A questão essencial é saber se o índice terapêutico (relação entre risco e benefício) é favorável.

Uma avaliação geriátrica compreensiva (AGC), com instrumentos próprios e validados, deve avaliar o estado funcional, as comorbidades, questões socioeconómicas, estado nutricional, polimedicação e presença de síndromes geriátricas (Quadro I). O objectivo da AGC é reconhecer condições que possam diminuir a tolerabilidade ao tratamento, avaliar a reserva funcional e estimar a esperança de vida. A AGC já demonstrou adicionar informação importante no que diz respeito à avaliação funcional dos doentes idosos com cancro, permitindo uma discriminação prognóstica entre os doentes com bom PS<sup>10</sup>.

A AGC pode ser muito longa para a prática clínica diária. Assim, foram desenvolvidos vários instrumentos de rastreio para seleccionar os idosos que podem beneficiar da realização de uma AGC completa. Destes, os mais usados são a avaliação proposta pelo *Cardiovascular Health Study* e o *Vulnerable Elderly Survey 13*. A avaliação proposta pelo *Cardiovascular Health Study* permite a classificação do idoso em três grupos (“em forma”, “pré-enfraquecido” e “enfraquecido”) de acordo com cinco itens (perda ponderal não intencional, exaustão referida pelo próprio, fraqueza, velocidade de marcha e grau de actividade física)<sup>11</sup>. Esta avaliação tem ganho particular interesse porque se correlaciona bem com a mortalidade e com o risco de dependência, tendo sido

---

**A idade avançada não deve constituir uma contra-indicação ao tratamento**

Quadro I – Avaliação geriátrica compreensiva

Parâmetro	Elementos de avaliação
Estado funcional	<i>Performance status</i>
	Actividades da vida diária (ADL)
	Actividades instrumentais da vida diária (IADL)
Co-morbilidades	Número de co-morbilidades
	Severidade das co-morbilidades
	Índice de co-morbilidades (Ex: Índice de co-morbilidades de Charlson, Escala de avaliação de doenças cumulativas)
Estado Socio-económico	Condições de vida
	Presença e adequação de um prestador de cuidados
	Rendimento
	Acesso a transporte
Função cognitiva	Avaliação breve do estado mental ( <i>mini-mental state</i> )
	Outros testes
Estado emocional	Escala de depressão geriátrica (GDS)
Polimedicação	Número de fármacos usados
	Adequação da medicação
	Risco de interação medicamentosa
Estado nutricional	Mini-avaliação nutricional
Presença de síndromas geriátricas	Demência, <i>delirium</i> , depressão, quedas, negligência e abuso, fracturas ósseas espontâneas, má evolução ponderal

**A escolha do tratamento do CPNPC tanto no idoso como no jovem depende do seu estágio**

já proposta como linguagem *standard* para a classificação do idoso. O *Vulnerable Elderly Survey 13* inclui 13 questões simples; doentes com 4 ou mais pontos beneficiam de uma AGC completa<sup>12</sup>.

Na nossa prática clínica diária utilizamos um fluxograma de decisão baseado na idade, PS (Quadro II), co-morbilidades (escala de Charlson) (Quadro III), escala de actividades da vida diária (Quadro IV) e escala de actividades diárias instrumentais (Quadro V).

Para além destes instrumentos, também a qualidade de vida (QoL), referida pelo próprio doente através do preenchimento de um questionário simples, pode adicionar informação prognóstica importante. Quando avaliada em

doentes com CPNPC, a QoL foi um factor prognóstico forte e importante na sobrevivência de doentes submetidos a tratamento de primeira linha para CPNPC<sup>13</sup>.

### Tratamento

Em termos práticos, a escolha do tratamento do CPNPC tanto no idoso como no jovem depende do seu estágio. Dependendo do estágio do tumor, o tratamento a adoptar poderá ter uma intenção curativa (estádios I, II, IIIA e IIIB sem derrame neoplásico) ou paliativa (IIIB com derrame neoplásico e IV). Dentro do tratamento com intenção curati-

**Quadro II – Performance status**

Valor	Descrição
0	Assintomático, completamente activo, executando todas as tarefas profissionais e familiares, sem restrição
1	Sintomático, ambulatorio mas com restrição da sua actividade física, executando trabalhos leves e sedentários
2	Sintomático, ambulatorio, capaz de se auto-cuidar, mas incapaz de qualquer outro trabalho familiar ou profissional. Deitado menos de 50% do dia.
3	Sintomático, confinado à cama ou cadeirão mais de 50% do dia, ocasionalmente levantando-se para se cuidar
4	Sintomático, completamente dependente para cuidados básicos. Acamado de forma permanente
5	Morte

**Quadro III – Escala de co-morbilidades de Charlson**

Co-morbilidade	Valor
Enfarte do miocárdio	1
Insuficiência cardíaca congestiva	1
Doença vascular periférica	1
Doença cérebro-vascular	1
Demência	1
Doença pulmonar crónica	1
Conectivite	1
Doença ulcerosa	1
Insuficiência hepática ligeira	1
Diabetes	1
Diabetes com lesão de órgão-alvo	2
Hemiplegia	2
Insuficiência renal ligeira ou moderada	2
Outro tumor	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Insuficiência hepática moderada ou grave	3
Outro tumor sólido metastizado	6
SIDA	6

Adaptado de Charlson, J Chron Dis 1987;40(5):373-383. Um valor alto indica um risco elevado de morte por co-morbilidade; um valor total  $\geq 3$  mostra um doente potencialmente apto para quimioterapia<sup>1</sup>

**Quadro IV e V – Escala ADL e escala IADL**

Actividades diárias (escala ADL)
Higiene pessoal
Veste-se
Vai à casa de banho
Move-se fora da cama
É continente
Alimenta-se
<b>Actividades diárias instrumentais (escala IADL)</b>
Usa o telefone
Vai às compras
Prepara refeições
Arruma a casa
Lava a roupa
Usa transportes autonomamente
Medica-se autonomamente
Usa dinheiro

Escala ADL, adaptado de Katz, JAMA 1963;85(12):914-919, e escala IADL, adaptado de Lawton, Gerontologist, 1969;15-19. >5 ADL e >7 IADL indica que o doente é funcionalmente independente<sup>1</sup>

---

**A ressecção cirúrgica ainda é a forma mais eficaz de tratamento para o CPNPC**

va, é de extrema importância avaliar a possibilidade de ressecção cirúrgica.

De uma forma geral, os estádios I e II apresentam tamanho, forma e localização que permitem a sua remoção completa por cirurgia. Os tumores em estágio I ainda não atingiram os gânglios linfáticos; os tumores em estágio II, apesar de já se terem estendido aos gânglios linfáticos, estão contidos na proximidade do pulmão de forma que podem ser removidos em bloco juntamente com o lobo ou com o pulmão ressecado. Para os tumores em estágio II, estudos recentes confirmaram a quimioterapia adjuvante como uma mais valia, traduzindo-se em menor taxa de recidivas globais e maior sobrevida.

Os tumores em estágio III são muitas vezes impossíveis de remover cirurgicamente. Quando a neoplasia atinge apenas os gânglios linfáticos mediastínicos do mesmo lado do tumor (N2), então estamos perante um estágio IIIA. A doença neste estágio pode ainda ser considerada ressecável, sendo muitas vezes precedida de quimioterapia neoadjuvante com a finalidade de diminuir a carga tumoral. No estágio IIIB, englobam-se tumores com atingimento dos gânglios linfáticos mediastínicos do lado oposto ao do tumor, na região supraclavicular ou no pescoço (N3) ou com invasão de estruturas vitais (T4: coração, grandes vasos, esófago, corpos vertebrais, traqueia, carina). As neoplasias que se estendem para outras localizações dentro do lobo de origem (nódulos-satélite) são também consideradas T4 e, portanto, incluídas no estágio IIIB. Com avaliação caso a caso, a quimiorradioterapia concomitante constitui a principal opção terapêutica nestas situações.

A existência de disseminação para a pleura com derrame pleural neoplásico implica uma abordagem com intuito paliativo como no estágio IV (neoplasia disseminada ao pulmão contra-lateral ou para outros órgãos).

### **Cirurgia**

A ressecção cirúrgica ainda é a forma mais eficaz de tratamento para o CPNPC e está associada a uma maior sobrevida a longo prazo. A cirurgia está indicada em doentes em estágio I como única terapêutica, em doentes em estágio II seguida de QT e alguns em estágio IIIA e IIIB (nódulos-satélite) seguida de quimioterapia (QT) ou QRT. Infelizmente, apenas 20% dos doentes com CPNPC apresentam critérios de operabilidade.

Numa revisão realizada nos EUA, os idosos com mais de 65 anos com CPNPC localizado tinham uma probabilidade de um terço de ser submetidos a ressecção cirúrgica, quando comparados com indivíduos mais jovens em estádios semelhantes. Por cada década de vida após os 65 anos, a probabilidade de serem submetidos a cirurgia diminuía 65%<sup>14</sup>. Estes dados sugeriam que a cirurgia não era recomendada aos doentes idosos, embora os seus tumores pareçam tecnicamente ressecáveis e não apresentem contra-indicações médicas para o procedimento. No entanto, no momento actual, o consenso é que o tratamento cirúrgico deva ser o tratamento de escolha para os doentes idosos com CPNPC sempre que exista indicação cirúrgica e o doente não apresente contra-indicações.

Nos doentes idosos, para além de um estadiamento correcto é necessário efectuar uma correcta avaliação pré-operatória. A evidência sugere que a relação entre a idade avançada e a mortalidade operatória é um reflexo das co-morbilidades e não da idade em si<sup>15</sup>. Também a morbidade perioperatória aumenta nas idades mais avançadas. Os maiores desafios ao tratamento cirúrgico no idoso são as alterações fisiológicas causadas pelo envelhecimento no sistema respiratório e cardiovascular. As alterações pulmonares re-

lacionadas com a idade incluem a diminuição da resposta à hipoxemia e à hipercápnia, diminuição da elasticidade do tecido pulmonar, aumento dos defeitos de ventilação-perfusão e diminuição do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEMS). O declínio na função respiratória é um factor *major* dado o aumento do risco de morbilidade peri-operatória, de mortalidade e do risco de disfunção pós-operatória permanente secundária à insuficiência respiratória. A

*British Thoracic Society* (BTS) publicou em 2001 as recomendações para a selecção e abordagem dos doentes com carcinoma pulmonar potencialmente operável<sup>16</sup>. Assim, a função pulmonar deve ser avaliada em todos os doentes no pré-operatório em fase de estabilidade e com a terapêutica médica optimizada (Fig. 1).

As alterações cardiovasculares relacionadas com a idade incluem a diminuição do débito cardíaco, a diminuição da frequência cardíaca

**O declínio na função respiratória é um factor major dado o aumento do risco de morbilidade peri-operatória, de mortalidade e do risco de disfunção pós-operatória permanente secundária à insuficiência respiratória**

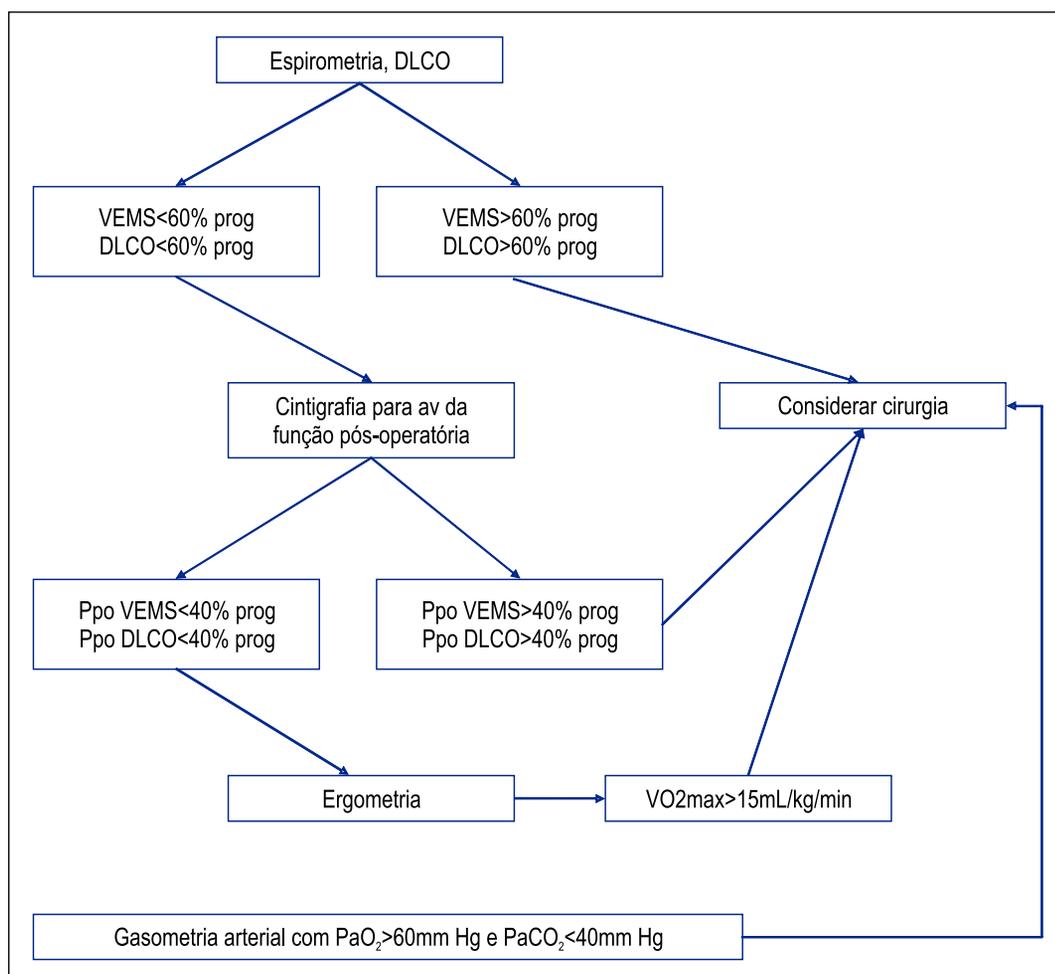


Fig. 1 – Avaliação pré-operatória da função respiratória

**A lobectomia é o procedimento de escolha de forma a preservar o máximo de função pulmonar**

ca, o prolongamento do tempo de recuperação após o esforço e uma diminuição da resposta às catecolaminas durante o *stress*. A *BTS/SCTS Working Party* também estabeleceu recomendações para a avaliação cardiovascular no pré-operatório<sup>16</sup> (Fig. 2).

O tipo de procedimento cirúrgico adoptado também é de extrema importância. Vários estudos estabeleceram uma relação entre o aumento da mortalidade após uma toracotomia e uma idade superior a 65 anos<sup>17</sup>. A cirurgia torácica videoassistida (VATS) tem relativamente à toracotomia a vantagem de ser um procedimento menos invasivo, de diminuir a dor pós-operatória, preservar a função muscular, de diminuir a disfunção pulmonar e de diminuir o número de dias de internamento<sup>18</sup>. Os dados existentes sugerem que a mortalidade perioperatória e

a sobrevida são semelhantes à da toracotomia, mas a morbilidade está diminuída<sup>19,20</sup>. A VATS também pode ser usada antes da toracotomia para avaliar a presença de doença avançada previamente não suspeitada e impedir assim a realização de uma toracotomia.

A lobectomia é o procedimento de escolha de forma a preservar o máximo de função pulmonar. A pneumectomia está associada a uma maior mortalidade e deve ser reservada para os tumores que não podem ser excisados por lobectomia. As ressecções limitadas, que nos jovens estão associadas a uma maior taxa de recidiva, constituem no idoso uma alternativa razoável para doentes que não toleram uma lobectomia<sup>21</sup>. No idoso, as diferenças na recorrência e na sobrevida entre doentes que foram submeti-

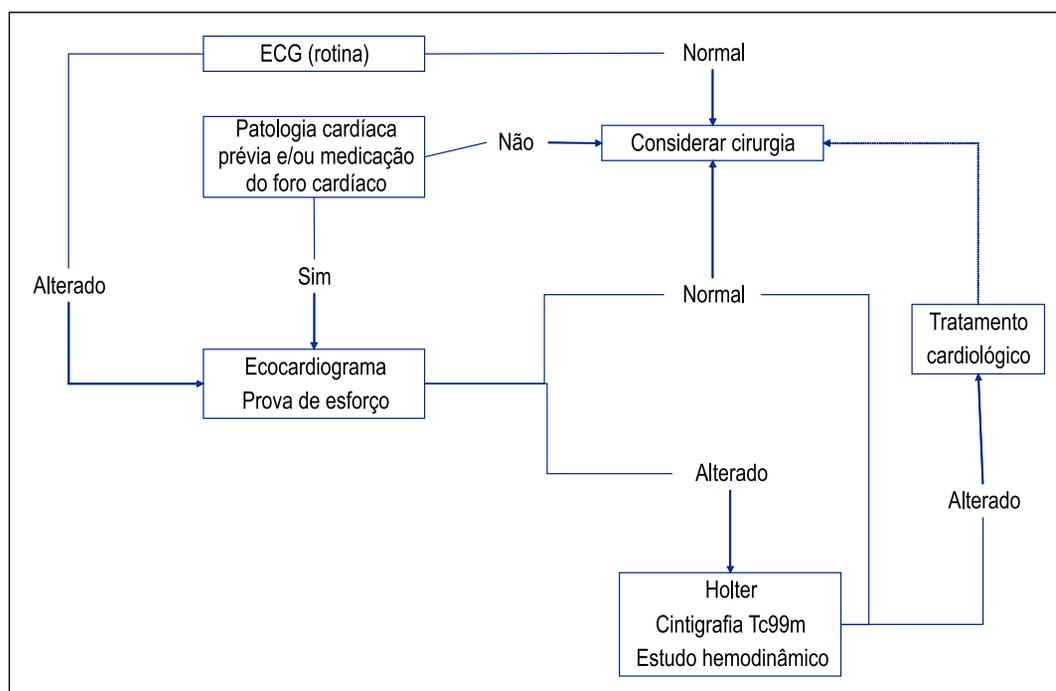


Fig. 2 – Avaliação pré-operatória da função cardíaca

dos a lobectomia e os que foram submetidos a ressecções parciais não é tão clara como nos jovens, particularmente acima dos 71 anos<sup>22</sup>. A redução na morbidade e na mortalidade conferida pelas ressecções limitadas beneficia os doentes idosos, dada a sua reserva cardiopulmonar diminuída, co-morbidades associadas e maior propensão para as complicações cirúrgicas.

Um outro factor que parece estar relacionado com a morbidade e mortalidade cirúrgicas é a experiência do cirurgião que efectua o procedimento<sup>23</sup>.

### Radioterapia

A radioterapia (RT) pode ser usada no tratamento do CPNPC de duas formas distintas: radioterapia radical com intenção curativa em doentes em estádios I e II que não reúnam condições para serem submetidos a cirurgia, ou combinada com quimioterapia para doentes com CPNPC localmente avançado irressecável (IIIA e IIIB).

Apesar de existirem poucos estudos com a RT radical nos estádios I e II em idosos, parece que a sobrevida nestes doentes é semelhante à dos doentes mais jovens<sup>24</sup>. A radioterapia radical é eficaz, segura e tem um impacto mínimo no PS dos doentes idosos com doença limitada. No entanto, o controlo dos sintomas não é atingido em 100% dos casos, e em casos particulares a qualidade de vida pode ser afectada.

Nos casos de CPNPC localmente avançado, a combinação de quimiorradioterapia concomitante com esquemas contendo um derivado do platino é hoje em dia considerado o tratamento *standard*. Para os doentes idosos com mau PS<sup>2-3</sup>, pode ser necessário arranjar estratégias terapêuticas alternativas, como QT com agente único com in-

tenção paliativa, RT isolada ou mesmo melhor terapêutica de suporte, dada a toxicidade elevada destes esquemas concomitantes (mielossupressão, esofagite, pneumonite, toxicidade renal)<sup>25</sup>. No entanto, existe um grupo crescente de idosos com bom PS que toleram relativamente bem estes regimes e aos quais pode ser oferecido um tratamento com intenção curativa. Estes doentes devem fazer os esquemas *standard*, mesmo que mais agressivos e com doses normais de RT. Os estudos publicados mostraram que no idoso tal como nos doentes mais jovens, a utilização de doses mais baixas de RT e os esquemas de quimiorradioterapia sequencial produzem resultados inferiores aos esquemas *standard*<sup>26</sup>.

### Quimioterapia

A QT está indicada no tratamento do CPNPC em todos os estádios, excepto no estádio I. Vários esquemas terapêuticos têm sido avançados para o tratamento do idoso com CPNPC avançado: QT com agente único, QT combinada incluindo um derivado do platino ou QT combinada sem derivados do platino.

#### QT com agente único

Numa tentativa de evitar ou diminuir a toxicidade enquanto se tentava controlar a doença, a QT com agente único foi uma das primeiras abordagens avaliadas no idoso e tem sido investigada nos últimos 15 anos com vários fármacos.

A vinorelbina foi já investigada de forma extensiva em idosos. O seu perfil toxicológico é ligeiro com taxas baixas de toxicidade hematológica e não hematológica e com a vantagem de poder ser administra-

---

**A radioterapia radical é eficaz, segura e tem um impacto mínimo no PS dos doentes idosos com doença limitada**

da por via oral. O estudo ELVIS<sup>27</sup> comparou o uso de vinorelbina com a melhor terapêutica de suporte, concluindo por uma maior sobrevida no grupo da vinorelbina. A gemcitabina é um dos fármacos mais usados no tratamento do CPNPC e também ela tem mostrado boa actividade e tolerabilidade<sup>28,29,30</sup>. Os taxanos demonstraram bons resultados no tratamento do CPNPC. Os estudos iniciais mostraram taxas de sobrevida semelhantes às dos indivíduos mais jovens, mas com maior taxa de neutropenia nos idosos<sup>31</sup>. Numa tentativa de reduzir a toxicidade implementaram-se regimes semanais de paclitaxel, com melhor tolerabilidade<sup>32</sup>. Os estudos com docetaxel mostraram maior toxicidade<sup>33,34</sup> e também aqui se implementaram esquemas semanais com o objectivo de reduzir os efeitos secundários<sup>35</sup>. No entanto, mais estudos são necessários para determinar o melhor esquema de administração dos taxanos na população idosa.

Uma outra modalidade agora em estudo e com resultados promissores é a administração de agentes únicos de forma sequencial, permitindo a administração de vários fármacos sem os efeitos tóxicos cumulativos da associação. A administração de vinorelbina e docetaxel sequencial foi testada em doentes idosos com PS de 0 ou 1, tendo mostrado resultados encorajadores<sup>36</sup>.

#### **QT combinada sem derivados do platino**

Dados os bons resultados em termos de actividade e de tolerabilidade descritos para a QT com agente isolado, realizaram-se estudos com regimes de QT combinada sem derivados do platino. Destes, a combinação mais estudada é a associação de gemcitabina com vinorelbina. O estudo MILES<sup>37</sup>, o

maior de fase III publicado em idosos, comparou a vinorelbina e a gemcitabina isoladas com a associação das duas em indivíduos com mais de 70 anos. O tratamento combinado não mostrou vantagem em termos de taxa de resposta, tempo para a progressão, sobrevida ou qualidade de vida, e, embora a toxicidade tenha sido aceitável em todos os grupos, foi maior no grupo que fez tratamento com a associação dos dois fármacos (maior trombocitopenia e toxicidade hepática). Os autores concluíram, por isso, que o uso de gemcitabina ou vinorelbina isoladas era preferível ao uso da combinação no tratamento do CPNPC no idoso. Baseados neste resultado, a *American Society of Clinical Oncology* publicou normas de orientação<sup>38</sup> que recomendam o uso de QT com agente único como tratamento *standard* do CPNPC avançado do idoso. Já em estudos mais recentes, a combinação de gemcitabina com paclitaxel ou vinorelbina mostrou relativamente à gemcitabina isolada uma maior taxa de sobrevida e uma toxicidade aceitável<sup>52</sup>.

#### **QT combinada contendo derivados do platino**

A QT contendo derivados do platino é hoje em dia recomendada como a terapêutica *standard* para doentes com CPNPC avançado, dado que prolonga a sobrevida, melhora a qualidade de vida e controla os sintomas<sup>40,39,40</sup>. No entanto, até à data ainda não houve nenhum estudo prospectivo fase III que tenha avaliado a reprodutibilidade deste benefício em doentes idosos, e por isso o papel da QT combinada contendo derivados do platino neste grupo etário continua em debate. A administração de cisplatino está associada a toxicidade hematológica e não hematológi-

**A QT contendo derivados do platino é hoje em dia recomendada como a terapêutica standard para doentes com CPNPC avançado**

ca significativa e a avaliação da relação risco-benefício deverá ser particularmente cautelosa no idoso. A diminuição da *clearance* da creatinina e, portanto, da excreção renal do cisplatino leva a um aumento do potencial de toxicidade e a presença de co-morbilidades e de um PS mais alto pode impedir a administração do fármaco numa percentagem significativa de doentes idosos<sup>41</sup>. Presentemente, a evidência que apoia o uso de derivados do platino em doentes idosos com CPNPC avançado resulta de várias análises retrospectivas de subgrupos de doentes idosos incluídos em ensaios clínicos randomizados. Estas análises mostram benefícios semelhantes aos dos doentes mais jovens em termos de sobrevida global, taxa de resposta, toxicidade e qualidade de vida. É de notar no entanto que a percentagem de idosos incluídos nestes estudos não ultrapassa os 20% da população total do estudo e que geralmente são doentes seleccionados com poucas comorbilidades e com um bom PS, de forma a poderem passar os critérios de inclusão rigorosos dos ensaios clínicos.

Alguns estudos foram elaborados para testar a combinação de agentes de 3.<sup>a</sup> geração com o cisplatino em esquemas modificados ou com doses atenuadas, de forma a obter um tratamento activo e bem tolerado pelos idosos. Obtiveram-se resultados interessantes com cisplatino e gemcitabina<sup>42,43</sup>, cisplatino e vinorelbina<sup>44</sup> e cisplatino e docetaxel<sup>45</sup>. Comparado com o cisplatino, o carboplatino causou menos vômitos, nefrotoxicidade e neurotoxicidade, sendo a nível europeu a associação *standard* em doentes com intenção paliativa. Um estudo publicado com a associação carboplatino e paclitaxel mostrou bons resultados que se confirmaram no subgrupo de doentes idosos<sup>46</sup>.

Mais recentemente, os estudos fase II de QT combinada com esquemas modificados de carboplatino (dose baixa em administração semanal) mostraram um nível aceitável de actividade e tolerabilidade<sup>47,48</sup>.

De qualquer forma, são necessários estudos randomizados fase III com poder para responder às questões em aberto relativamente à actividade e toxicidade da QT combinada com derivados do platino em idosos.

### **Agentes biológicos**

Em anos mais recentes, os conhecimentos acerca das bases moleculares dos tumores permitiram o desenvolvimento de novos agentes. Várias características destes agentes biológicos tornam-nos ideais para o tratamento de doentes idosos. Primeiro, são mais selectivos para o tumor e menos tóxicos para os tecidos normais. Segundo, como apresentam um mecanismo de acção citostático e não citotóxico, são mais eficazes quando administrados de forma contínua do que em pulsos.

Dos agentes disponíveis, o gefitinib e o erlotinib são inibidores da actividade da tirosina cinase do EGF. O gefitinib já mostrou actividade clínica e baixa toxicidade em doentes idosos com CPNPC avançado previamente tratados com QT<sup>49,50</sup>. Já a adição de gefitinib a um agente único de QT não mostrou qualquer benefício. O erlotinib como agente único mostrou eficácia em termos de sobrevida, quando comparado com a melhor terapêutica de suporte num estudo fase III de doentes com CPNPC avançado após falência do tratamento de primeira e segunda linha<sup>51</sup>. Embora alguns estudos estejam programados para um futuro próximo, não existem ainda dados publicados relativamente às terapêuticas-alvo em idosos com CPNPC.

## Conclusões

Um dos pontos mais importantes na abordagem dos doentes idosos com CPNPC é conseguir separar a idade cronológica da idade biológica, entrando em linha de conta com as co-morbilidades preexistentes, os sintomas relacionados com o tumor e a escala de PS. Os instrumentos de avaliação geriátrica já testados são uma ferramenta de avaliação fundamental na abordagem terapêutica desta população heterogénea, para que não sejam cometidos erros grosseiros na decisão final de tratamento. A idade por si só nunca deve ser o factor orientador da decisão terapêutica nestes doentes.

Da evidência clínica disponível no momento, nos estádios iniciais a cirurgia, quando possível, é o tratamento de eleição. Na doença localmente avançada, a QRT concomitante é a terapêutica de eleição nos idosos com bom estado geral e poucas co-morbilidades. Nas fases avançadas, a QT com um agente único de 3.<sup>a</sup> geração (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel ou paclitaxel) deve ser considerado o tratamento *standard* para os doentes idosos. Os esquemas combinados contendo platino representam uma opção válida para idosos aptos com função orgânica adequada. Para muitos doentes, a melhor terapêutica de suporte incluindo factores de crescimento eritropoiéticos e outros, quando indicados, deve ser oferecido a todos os doentes. A melhor terapêutica de suporte pode representar a única opção terapêutica.

De qualquer forma, é urgente a elaboração de normas de orientação clínica para este grupo etário que possam ajudar o médico no processo de decisão terapêutica.

## Bibliografia

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-43.
2. Havlik RJ, Yancik R, Long S, *et al.* The National Cancer Institute SEER: Collaborative Study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer* 1994 (suppl 7); 74:2101-6.
3. Borges M, Sculier JP, Paesmans M, *et al.* Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 16:21-33.
4. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, *et al.* Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9:1618-26.
5. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Lung-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Study Group. *J Clin Oncol* 1986; 4:702-9.
6. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:25-32.
7. Pereira JP, Martins SJ, Andrade LM, *et al.* Age and treatment of lung cancer in Brazil. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:548a.
8. Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, *et al.* Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer? *Chest* 2000; 117:1239-46.
9. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, *et al.* Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly: Results of an international expert panel. *J Clin Oncol* 2005; 23:3125-37.
10. Repetto L, Frattono L, Audisio RA, *et al.* Comprehensive geriatric assessment and information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:494-502.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty of older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med* 2001; 56:M146-M156.
12. Saliba D, Elliot M, Rubenstein LZ, *et al.* The vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1691-9.
13. Perrone F, Gridelli C, Cigolari S, *et al.* Baseline assessment of quality of life (QoL) is a strong prognostic factor for survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A secondary analysis of the MILES study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:337a.

**É urgente a elaboração de normas de orientação clínica para este grupo etário que possam ajudar o médico no processo de decisão terapêutica**

14. Smith TJ, Penberthy L, Desch CE, *et al.* Differences in initial treatment patterns and outcomes of lung cancer in the elderly. *Lung Cancer* 1995; 13:235-52.
15. Sherman S, Guidot CE. The feasibility of thoracotomy for lung cancer in the elderly. *JAMA* 1987; 258:927-30.
16. BTS guidelines. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56:89-108.
17. Rajdev L, Keller SM. Surgery for lung cancer in elderly patients. In *American Society of Clinical Oncology. 2006 Educational Book, Atlanta:ASCO 2006*; 463-7.
18. Landreneau RJ, Halzelrigg SR, Mack MJ, *et al.* Post-operative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1285-9.
19. Mackinlay TA. VATS lobectomy: An International Survey. Fourth International Symposium on thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery. São Paulo, 1997.
20. Walker WS. VATS lobectomy : The Edinburgh experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10:291-299.
21. Sioris T, Salo J, Perhoniemi V, *et al.* Surgery for lung cancer in the elderly. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33:222-7.
22. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, *et al.* Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology and end results database. *Chest* 2005; 128:237-45.
23. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, *et al.* The influence of hospital volume on survival after resection of lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:181-8.
24. Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 2001; 32:71-9.
25. Gaspar LE. Optimizing chemoradiation therapy approaches to unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:110-5.
26. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, *et al.* A phase II study of concurrent accelerated hyperfractionated radiotherapy and carboplatin/oral etoposide for elderly patients with stage III non small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:343-8.
27. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.
28. Altavilla G, Adamo V, Buemi B, *et al.* Gemcitabine as single agent in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 20:3675-8.
29. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, *et al.* Gemcitabine monotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a multicentre phase II study. *Lung Cancer* 2000; 27:75-80.
30. Martoni A, Di Fabio F, Guaraldi M, *et al.* Prospective phase II study of single agent gemcitabine in untreated elderly patients with stage IIIB/IV non small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:614-7.
31. Nakamura Y, Sekine I, Furuse K, *et al.* Retrospective comparison of toxicity and efficacy in phase II trials of 3h infusions of paclitaxel for patients aged 70 of age or older and patients under 70 of age. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46:114-8.
32. Fidias P, Supko JG, Martins R, *et al.* A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3942-9.
33. Takigawa N, Segawa Y, Kishino D, *et al.* Clinical and pharmacokinetic study of docetaxel in elderly non-small cell lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54:230-6.
34. Yoshimura N, Kudoh S, Negoro S, *et al.* A phase II study of docetaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:532a.
35. Hainsworth JD, Burris IIA, Litchy S, *et al.* Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 2000; 89:328-3.
36. Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH, *et al.* Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients aged >70 or with performance status 2. A SWOG phase II trial (S0027). *Proc Soc Clin Oncol* 2004; 23:627.
37. 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.
38. Pfister DG, Johnson DII, 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.
39. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15:2996-3018.
40. ESMO Minimum Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2001; 12:1049-50.

41. Oshita F, Kurata T, Kasai, *et al.* Prospective evaluation of the feasibility of cisplatin based chemotherapy for elderly lung cancer patients with normal organ functions. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86:1198-202.
42. Berardi R, Porfiri E, Scartozzi M, *et al.* Elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II study with weekly cisplatin and gemcitabine. *Oncology*. 2003; 65:198-203.
43. Feliu J, Martin G, Madronal C, *et al.* Combination of low dose cisplatin and gemcitabine for treatment of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52:247-52.
44. Martins SJ, Pereira JR, Ikari FK, *et al.* Chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly non-small cell lung cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:468a.
45. Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, *et al.* A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. *Ann Oncol* 2004; 15:45-50.
46. Lilnbaum RC, Herndon J, List M, *et al.* Single agent (SA) vs combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALBG randomized trial of efficacy, quality of life (QoL) and cost-effectiveness. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:1a.
47. Maestu IC, Gómez-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; 42:345-54.
48. Choi IS, Kim BS, Park SR, *et al.* Efficacy of modified regimen with attenuated doses of paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy in elderly and/or weak patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 39:99-101.
49. Copin M, Kommareddy A, Behnken D, *et al.* Gefitinib in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:758.
50. Cappuzzo F, Bartolini S, Ceresoli GL, *et al.* Efficacy and tolerability of gefitinib in pre-treated elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Cancer* 2004; 90:82-6.
51. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st and 2nd line chemotherapy: A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:622S.