

**GUILHERME JORGE COSTA**

**ANÁLISE DE SOBREVIDA E TOLERABILIDADE À  
QUIMIOTERAPIA BASEADA EM COMPOSTOS  
PLATÍNICOS EM PACIENTES PORTADORES DE CÂNCER  
DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS COM IDADE  
SUPERIOR A 70 ANOS.**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção de título de Mestre em Ciências**

**SÃO PAULO**

**2006**

**GUILHERME JORGE COSTA**

**ANÁLISE DE SOBREVIDA E TOLERABILIDADE À  
QUIMIOTERAPIA BASEADA EM COMPOSTOS  
PLATÍNICOS EM PACIENTES PORTADORES DE  
CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS  
COM IDADE SUPERIOR A 70 ANOS.**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção de título de Mestre em Ciências**

**Orientadora: Dra Ana Luisa Godoy Fernandes**

**Co-orientadora: Dra Ilka Lopes Santoro**

**SÃO PAULO**

**2006**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO / ESCOLA PAULISTA  
DE MEDICINA / DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DISCIPLINA DE PENUMOLOGIA**

Chefe de Departamento de Medicina: Profa. Dra Emilia Inoue Sato

Chefe de Disciplina de Pneumologia: Prof. Dr Luiz Eduardo Nery

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Ana Luisa  
Godoy Fernandes

**GUILHERME JORGE COSTA**

**ANÁLISE DE SOBREVIDA E TOLERABILIDADE À  
QUIMIOTERAPIA BASEADA EM COMPOSTOS  
PLATÍNICOS EM PACIENTES PORTADORES DE  
CÂNCER DE PULMÃO DE CÉLULAS NÃO-PEQUENAS  
COM IDADE SUPERIOR A 70 ANOS.**

BANCA EXAMINADORA

1- Prof. Dr. César Uehara

2- Profa. Dr. Dra Teresa Yae Takagaki

3- Prof. Dr Lair Zambom

Suplente:

4- Prof. Dr. Sérgio Jamnik

APROVADA EM \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Costa, Guilherme Jorge

Análise de sobrevida e tolerabilidade à quimioterapia baseada em compostos platínicos em pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas com idade superior a 70 anos

Guilherme Jorge Costa -- São Paulo, 2006. xviii, 94f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Pneumologia.

Título em inglês: Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC).

1. carcinoma de pulmão de células não-pequenas, 2- quimioterapia, 3- idoso, 4- sobrevida

# **DEDICATÓRIA**

**Dedico este trabalho:**

À minha Mãe, **Maria Laiz Iolanda Costa,**

Pela simplicidade dos seus atos

E a grandeza de suas ações

Pela dedicação em todos os momentos de minha vida

Eterna amiga e companheira

Em ti vejo modelo de bondade, honestidade, abnegação e fé

Cujo carinho, paciência, compreensão, incentivo e amor

Ensinou-me a amadurecer e encontrar o equilíbrio e a felicidade.

Ao meu Pai, **José Iran Costa,**

Pelo exemplo de luta e determinação

E a admiração que sinto em ser seu filho

Homem forte, determinado, corajoso, livre

Cuja amizade e orientação me fazem enxergar um amanhã.

Ao meu Irmão, **José Iran Costa Júnior,**

Pela sua humanidade, bondade, carisma e afeto

Grande amigo, irmão e companheiro

A Medicina ficou mais humana após sua chegada

Sua orientação, amizade, compreensão enriquece muitos corações

Inclusive o meu.

À minha Irmã, **Andréa Silvia Costa,**

Pela beleza, generosidade, carisma e amor

Por ser a pessoa mais linda e mais gostosa da minha vida

Nossas brincadeiras de infância ainda se refletem nas atitudes de adultos

De hoje, mantendo o carinho, a amizade, o prazer da companhia

E a saudade da distância

Amo-te.

## **Agradecimentos especiais:**

### **A Deus por me permitir ser médico e feliz.**

Ao **Dr José Rodrigues Pereira** pela dedicação, amizade, desprendimento, apoio, incentivo, cuja orientação e ensinamentos ajudaram-me tanto na prática médica quanto na vida. Obrigado pela formação humana e técnica em Onco-pneumologia.

À **Prof. Dra Ana Luisa Godoy Fernandes**, pela oportunidade, orientação, incentivo, amizade, confiança e dedicação à realização deste trabalho. Um grande coração.

À **Prof. Dra Ilka Lopes Santoro**, pela confiança, amizade, companhia, incentivo, apoio, por ter acreditado na minha capacidade. Pessoa que tenho profunda admiração, respeito e carinho. Meus sinceros agradecimentos.

Ao **Dr Jogi Maeda** pela confiança, incentivo e apoio, cuja presença foi marcante para a realização deste trabalho nesta Instituição. Obrigado por acreditar na minha capacidade. Meus sinceros agradecimentos.

Ao **Dr Sérgio Jamnik** pela confiança, apoio, incentivo e compreensão que se refletiram na idéia para a realização desta pesquisa. Meus sinceros agradecimentos.

Ao **Dr Nelson Morrone** e toda a equipe de Pneumologia do Hospital dos Servidores Público Estadual de São Paulo, pela minha formação em Pneumologia. Muito obrigado

Ao **Dr Vicente Forte** e sua equipe pelo carinho, amizade, apoio fundamental na minha formação profissional.

Às **Dra Flora Kazumi Iraki e Dra Sueli Mayumi Nikaedo** pela amizade, apoio, carinho que foi de grande auxílio na minha carreira profissional. Muito obrigado.

À **Dra Tânia**, psicóloga do grupo de Onco-pneumologia da Unifesp, pelo carinho, amizade, apoio. Beijos na Sofia.

Ao **Dr Alexandre de Oliveira**, pela dedicação aos pacientes, amizade, apoio no ambulatório da Onco-pneumologia. Grande e importante amigo.

**Aos amigos do coração:** América Palmeira, Renan Consorti, Lívia Consorti, Tia Odalice, Ana Paula Apargolo, Márcio Fontes, Fabian Fernandes, Daniel Inoue, Carlos Humberto, Guilherme Fazollo, Ronaldo, Fabiana, George Amado, Edgar Passos, Rodrigo Azevedo, Sérgio Kreimer, Eduardo Mendonça, César Magno, Isabel, Leire Ellis, Isabelle Ary Duque, Jefferson Soares, Simone Felizardo, Júlio Carlos Soares, Sérgio Ricardo, Fernando Sogayar, Zélia, Dr Miguel Bogossian, Dra Maria Inês, Dr Fernando Fiúza, Dr Augusto Voltaire, Dr José Carlos, Dra Patrícia Killer, Dra Cacá, Dr Jardim, Dr Glasdtone, Dra Jaqueline Ota, Dr Pereira, Dr César Uehara, Dra Sônia Faresin, Dr Rimarcs Ferreira, Dr Hakaru, Petrúcio, Rodrigo Caetano, Ricardo Millinavicius, Fabiana Stanzani, Suzy, Vera Lúcia e Maria. Meus sinceros agradecimentos.

## **Lista de Figuras**

- Figura.1 Curva Kaplan-Meier sobrevida 1 ano
- Figura.2 Curva Kaplan-Meier sobrevida 2 ano
- Figura.3 Curva Kaplan-Meier sobrevida 3 ano
- Figura.4 Percentagem de sobrevida por tempo

## **Lista de Tabelas**

- Tabela.1 Características dos pacientes
- Tabela.2 Percentagem de pacientes de acordo com a resposta ao tratamento baseado em compostos platínicos.
- Tabela.3 Análise de sobrevida
- Tabela.4 Percentagem de pacientes com toxicidade grau 3 e 4 aos compostos baseados em platina

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

CPCNP – Câncer de pulmão de células não-pequenas

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

DHL – Desidrogenase láctica

ECOG – Estado de desempenho físico

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IMC – Índice de massa corpórea

M - metástase

N - Linfonodo

OMS – Organização Mundial de Saúde

TNM – Estadiamento

T - Tumor primário

## **Lista de unidades de medidas utilizadas.**

ml - mililitro (s)

g - grama (s)

cm - centímetro (s)

m - metro (s)

kg - kilograma (s)

mg - miligramas

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A terapia combinada para carcinoma de pulmão de células não-pequenas (CPCNP) é bem conhecida, porém sua utilização em pacientes idosos não está bem estabelecida. **OBJETIVO:** Avaliar se o envelhecimento compromete a sobrevida e exacerba a toxicidade dos pacientes portadores de carcinoma de pulmão, doença avançada, em quimioterapia baseada em compostos platínicos. **MÉTODOS:** Nós realizamos estudo caso-controle aninhado em uma coorte de pacientes sem quimioterapia prévia, diagnosticados de Janeiro de 98 a Dezembro de 03. Eram casos, pacientes consecutivos, com CPCNP e idade superior a 70 anos, e os controles eram um subgrupo de pacientes, com idade inferior a 70 anos, estratificados para o estadiamento da doença e o ano no qual eles foram tratados. Todos os pacientes foram tratados com cisplatina (60-80mg/m<sup>2</sup>) ou carboplatina (4-6 AUC), a cada 4 semanas, associada a vinorelbine (30mg/m<sup>2</sup>) por um máximo de 6 ciclos. A história clínica, exame físico e estadiamento do tumor foram realizados na primeira visita e a cada mês. A sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e log-rank test foi usado para a comparação das curvas. Teste de qui-quadrado foi usado para comparar dos dois grupos quanto aos efeitos colaterais. **RESULTADOS:** Total de 419 pacientes foi avaliado em estudo caso-controle (205 pacientes acima de 70 anos / 219 menos 70 anos) com 3,6 ciclos por paciente, em média. Os dois e três anos de taxa de sobrevida foram 20,5% e 6,8% para pacientes idosos e 9,8% e 2,3% para pacientes jovens (p= 0,017 e 0,014 respectivamente para 2 e 3 anos). A proporção de pacientes com efeitos adversos, graus 3 e 4, foram a mesma em ambos os grupos (43,9% vs 43,9%; p=0.99). **CONCLUSÕES:** nossos resultados sugerem que idosos submetidos à quimioterapia, para neoplasia de pulmão, evoluem tão bem quanto, ou melhor que, pacientes de outras faixas etárias. Envelhecimento, por si só, não deve excluir pacientes de receber quimioterapia baseada em platina, desde que parece ser bem tolerada e efetiva para CPCNP.

## **INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão tem alta prevalência e é a principal causa de morte por câncer no mundo, apresenta taxas de sobrevida de 15% em 5 anos, apesar de todos os avanços no diagnóstico e na terapêutica, permanece um desafio à medicina moderna (1).

Idade é o principal fator independente de risco para câncer. Mais de 60% dos pacientes portadores de câncer de pulmão são diagnosticados após 65 anos de idade e 30% possuem mais de 70 anos (2). Nos países industrializados, a média de idade para diagnóstico de câncer é de 69 anos para os homens e 67 anos para as mulheres. Mais de 60 % da incidência total de câncer e 70% das mortes relacionadas ao câncer são em pacientes com mais de 65 anos de idade. É esperado que em 2030, a população de pacientes com mais de 65 anos duplique e a com mais de 80 anos quadruple, em relação aos dias atuais (2-4)

O estadiamento TNM avalia a extensão da doença, sendo um dos principais métodos disponível para estabelecer o prognóstico e terapêutica, como também, permite a troca de informações científicas entre diferentes centros de pesquisa. No diagnóstico quase  $\frac{3}{4}$  dos pacientes com Carcinoma de Pulmão de Células Não-Pequenas (CPCNP) tem doença avançada, em estádios clínicos III e IV. Diagnóstico tardio e doença avançada são os principais motivos da alta taxa de mortalidade e da baixa taxa de sobrevida dos pacientes com CPCNP (4).

Metanálise que avaliou 52 estudos clínicos aleatórios sugeriu que a utilização de quimioterapia baseada em compostos platínicos prolonga sobrevida,

quando comparada aos melhores cuidados de suporte, em pacientes com CPCNP, com doença avançada, e este tem sido o tratamento quimioterápico padrão para o CPCNP (5). Entretanto, os resultados desta metanálise não nos permitiram concluir o papel da quimioterapia, baseada em platina, no subgrupo de pacientes idosos.

Earle et al, estudaram 6.308 pacientes, com mais de 65 anos de idade, com doença metastática, e demonstraram que apenas 21,5 % receberam quimioterapia, em algum momento de seu tratamento, e que quando mais idoso menor a probabilidade de recebê-la (6). A inclusão de pacientes idosos, em estudos clínicos que avaliam o benefício da poliquimioterapia baseada em platina, é baixa, representaram apenas 10 a 15% dos pacientes recrutados (7-9).

A associação de diferentes modalidades de tratamento, cirurgia e quimioterapia para pacientes idosos com CPCNP, têm ainda sido menos utilizada (10). Desta forma, pacientes idosos constituem uma população com menor probabilidade de ser submetida a rastreamento vigoroso, ao uso de técnicas diagnósticas invasivas e com um padrão de tratamento mais agressivo, portanto com menores taxas de resposta terapêutica (11).

Envelhecimento determina mudanças fisiológicas da função orgânica, do metabolismo e da farmacocinética dos medicamentos. Tudo isso predispõe às alterações patológicas, que podem ou não alterar a resposta às diferentes modalidades de tratamento, utilizadas no controle do câncer (4). Entretanto, a idade não é fator de pior prognóstico para sobrevida. O estado de desempenho físico, o estadiamento clínico, a perda de peso e a terapêutica utilizada são os

mais importantes fatores de prognóstico clínico determinantes da sobrevida (11-13).

Assim, o real papel da poliquimioterapia, baseada em platina, nos pacientes idosos com câncer de pulmão não está totalmente definido. Desta forma, entre janeiro de 1998 a dezembro de 2003, nós realizamos um estudo caso-controle aninhado em uma coorte de pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas, não-resssecados, com o objetivo de analisar a sobrevida e a tolerabilidade à quimioterapia, baseada em compostos platínicos, em pacientes com idade igual ou superior a 70 anos.

**REVISÃO DA LITERATURA**

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Epidemiologia**

A doença câncer de pulmão tem alta prevalência. Cerca de 1 milhão de casos novos são diagnosticados por ano, o que corresponde a 12 % de todos os cânceres. É a principal causa de morte por câncer no mundo, e corresponde a 18 % das mortes por câncer, ou seja, cerca de 3 milhões mortes-ano (1). A sua incidência continua em ascensão desde a década de 60, tanto para o sexo masculino quanto para o feminino (13).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer – INCA estimou em 2005 17.110 casos novos de câncer de pulmão nos homens e 8680 nas mulheres, com risco de 19 casos novos/ 100.000 nos homens e 9/100.000 nas mulheres. O câncer de pulmão é o 2º em frequência nas regiões sul, sudeste e centro-oeste e o 3º nas regiões Norte e nordeste, e o 4º mais freqüente nas regiões no Sul, Sudeste, Centro-oeste e Norte, e o 5º no Nordeste, entre as mulheres (14).

A causa da doença é multifatorial: tabagismo, envolvimento ocupacional, predisposição genética, sexo, dieta, patologias pulmonares prévias, etc. Contudo, 90% dos portadores de câncer de pulmão possuem história direta de exposição ao tabaco, portanto é uma doença que pode ser prevenida. Está diretamente relacionado ao número de cigarros consumidos por dia, ao tempo de consumo bem como a idade de início desse hábito. A cessação do tabagismo deve ser uma terapêutica oferecida precocemente e estimulada a essa população (15).

## **2.2 Diagnóstico anatomopatológico**

Os carcinomas de pulmão são divididos em basicamente dois grupos: carcinoma de células pequenas e carcinoma de células não-pequenas. São agrupados de acordo com suas características histológicas, biológicas e responsividade terapêuticas.

A classificação histológica visa o agrupamento dos tumores para uniformizar o diagnóstico, determinar as melhores modalidades terapêuticas e comparar resultados clínicos entre diferentes grupos oncológicos em todo o mundo.

Carcinoma de células não-pequenas corresponde a 80 a 85% do

TNM é o sistema de estadiamento utilizado para pacientes portadores de câncer de pulmão, baseado em estudos de sobrevida, e atualizado por Mountain (17).

T, de tumor primário, avalia o comprometimento local da doença e suas relações com órgãos intratorácicos. N, de linfonodo, avalia o comprometimento linfonodal das cadeias hilares, mediastinais e supraclaviculares. E o M, de metástase a distância, avalia o comprometimento sistêmico da doença.

Baseados nos subgrupos do TNM, o câncer de pulmão é estratificado em: estádios precoces (IA, IB, IIA e IIB), localmente avançados (IIIA ou IIIB) ou avançado (IV).

## **2.4 Tratamento quimioterápico padrão do câncer de pulmão de células não-pequenas**

O câncer de pulmão se caracteriza por doença altamente agressiva, com 75% dos casos em fase avançada e /ou metastática, no momento do diagnóstico, o que, obviamente, compromete os resultados das diferentes modalidades de terapêutica utilizadas. Assim, mesmo com a atual tecnologia médica, apenas 15 % dos pacientes portadores de câncer de pulmão apresentam sobrevida maior que cinco anos (1).

As maiores taxas de cura são obtidas em estádios precoces, quando a

curativa, em associação com cirurgia e /ou radioterapia, nas doenças ressecáveis ou em associação com radioterapia nas doenças não-ressecáveis e não-metastáticas (20, 21).

A quimioterapia com intenção paliativa é a principal modalidade de tratamento nos pacientes portadores de doença metastática, que apresentam baixa taxa de sobrevida de 5 anos em torno de 1%, fundamental para melhorar sintomas e qualidade de vida (22).

A indicação da quimioterapia é determinada pelas condições clínicas do paciente, estado de desempenho físico, estadiamento da doença e tipo histológico do tumor (22, 23).

Muitos agentes quimioterápicos são efetivos contra o câncer de pulmão. Entre os mais ativos está a família das platinas, constituída pela cisplatina, oxaliplatina e carboplatina. São agentes alquilantes, de segunda geração, utilizados desde década de 80.

Recente metanálise que avaliaram estudos com esquemas de cisplatina associada à outro quimioterápico de segunda ou terceira geração evidenciaram taxas melhores de sobrevida e de qualidade de vida quando comparadas ao uso de cisplatina isolada (24). Algumas metanálises sugeriram ganho moderado da taxa de sobrevida quando poliquimioterapia foi comparada ao melhor tratamento de suporte (5, 25).

Inúmeros outros agentes quimioterápicos, com diferentes mecanismos de ação foram desenvolvidos e utilizados em combinação aos agentes platínicos para o tratamento de CPCNP. Isto potencializou a eficácia, melhorou a tolerância e a adesão dos pacientes ao tratamento. Estudos clínicos mostraram eficácia similar,

mas toxicidade diferente entre os diferentes esquemas de combinação terapêutica (26-28), não observaram diferenças estatisticamente significantes da taxa de sobrevida e dos efeitos colaterais entre os quatro esquemas de quimioterapia, baseados em platina em associação com drogas de terceira geração: vinorelbine, gemcitabine, docetaxel ou paclitaxel.

Entretanto, quando os esquemas baseados em platina são associados à mais dois quimioterápicos de segunda ou terceira geração aumentou taxas de resposta, sem melhora da taxa de sobrevida, com aumento da toxicidade (24). Contudo, estudo recente de fase II-III aleatório evidenciou que a utilização de gemcitabine associada a paclitaxel e carboplatina apresentou maior sobrevida (10,3 versus 8,3 meses,  $p = 0,032$ ) e maior toxicidade hematológica, embora, bem tolerada em pacientes portadores de CPNPC comparado a paclitaxel e carboplatina (29). Entretanto, a poliquimioterapia, com três drogas, ainda não é recomendado, na rotina, para o tratamento do câncer de pulmão de células não-pequenas.

A substituição da cisplatina por carboplatina diminuiu toxicidade não-hematológica, entretanto parece haver piora da taxa de sobrevida de pacientes com bom desempenho físico. Metanálise de 8 estudos clínicos, que comparou o benefício do uso da cisplatina versus carboplatina, mostrou maior taxa de resposta com o uso da cisplatina, embora a diferença da taxa de sobrevida não alcançou significância estatística ( $p = 0,515$ ). Entretanto na sub-análise dos estudos que envolveram apenas associação dos dois compostos platínicos com drogas de terceira geração (5 estudos clínicos), a taxa de sobrevida global foi 11% maior ( $p = 0,039$ ) para os pacientes que fizeram uso de cisplatina (30).

Assim, há discreta vantagem no uso de cisplatina na composição dos esquemas quimioterápicos para o tratamento de CPNCP, em termos de taxa resposta objetiva e sobrevida. Essa superioridade da cisplatina pode ser clinicamente relevante em situações mais favoráveis como na quimioterapia associada à radioterapia para doença localmente avançada ou na quimioterapia adjuvante (31); porém na doença metastática, estágio IV, na qual o objetivo é o efeito paliativo e o prolongamento da sobrevida, essa é uma questão não definida (22).

A associação de compostos não-platínicos pode ser utilizada no tratamento quimioterápico dos pacientes com câncer de pulmão de células não-pequenas. Uma metanálise que avaliou a associação de quimioterápicos com compostos platínicos versus não-platínicos (drogas de terceira geração) em pacientes portadores de doença avançada CPCNP, foi observado maior taxa de resposta ( $p < 0,001$ ), sobrevida em um ano foi maior 5% no grupo platino (diferença não estatisticamente significativa), e com maior toxicidade hematológica, renal e gastroenterológicas quando comparados à associação compostos não-platínicos (32).

A duração ideal do tratamento quimioterápico para CPCNP tem sido estudada. Smith et al (33) , em estudo aleatório, comparam três ciclos versus 6 ciclos de poliquimioterapia baseada em compostos platínicos para pacientes com doença avançada e observou aumento da toxicidade no grupo com tratamento prolongado. Tratamento de primeira linha para pacientes com doença avançada deve-se limitar a 4 ou 6 ciclos de poliquimioterapia (22).

Desta forma, o tratamento quimioterápico padrão do câncer de pulmão de células não-pequenas consiste na utilização de um composto platínico, cisplatina ou carboplatina, associado a um agente quimioterápico de terceira geração: gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, paclitaxel ou irinotecan, por 4 a 6 ciclos. Deve-se respeitar a tolerância dos pacientes aos efeitos adversos e a taxa de resposta ao tratamento, isto é, avaliar o binômio risco-benefício.

## **2.5 Tratamento quimioterápico do câncer de pulmão células não-pequenas, no paciente idoso**

O câncer de pulmão, assim como outros tumores sólidos, é uma doença primordialmente de pacientes idosos. Mais de 60% dos pacientes portadores de câncer de pulmão são diagnosticados com idade superior a 65 anos e 30% possuem mais de 70 anos (4).

Idade não foi considerada fator negativo para sobrevida em um estudo com 5.000 pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas inoperáveis. Porém o estado de desempenho físico, extensão da doença e a perda de peso nos últimos seis meses foram os mais importantes fatores prognósticos para sobrevida desses pacientes (12).

Apesar deste achados, idade cronológica tem sido uma contra-indicação relativa ou absoluta ao tratamento oncológico (6, 34). A associação de quimioterapia e radioterapia deve ser instituída em paciente com doença localizada não-resssecável, em pacientes idosos com boas condições clínicas, que apresente taxa de sobrevida semelhante aos pacientes jovens. Enquanto,

pacientes idosos em estádios precoces e com condição cardiopulmonar adequada deve ser submetido a tratamento cirúrgico (35).

Monoterapia com droga de terceira geração tem sido proposta como tratamento do câncer de pulmão, em pacientes idosos. No estudo ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study), fase III, pacientes portadores de CPCNP e idosos foram estratificados para receber vinorelbine, como monoterapia, ou melhores cuidados de suporte. Observaram taxa de resposta de 20% com toxicidade leve, melhora da qualidade de vida e sobrevida mediana de 28 versus 20 semanas a favor dos pacientes que receberam vinorelbine (36).

A associação de compostos não-platínicos de terceira geração tem sido estudada em pacientes idosos, portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas. gemcitabine associado com vinorelbine mostrou resultados antagônicos em estudos de fase III. Em um estudo italiano cento e vinte pacientes idosos, de mais 70 anos, foram recrutados para receber tratamento quimioterápico com gemcitabine associado a vinorelbine versus vinorelbine em monoterapia, foi observado maior taxa de resposta e de sobrevida no grupo tratado com a associação de quimioterápicos (37).

Entretanto, o estudo MILES de fase III, randomizou 707 pacientes idosos, comparou gemcitabine ou vinorelbine em monoterapia com a associação gemcitabine + vinorelbine, e não observou diferença estatisticamente significativa em relação à taxa de resposta, de sobrevida ou qualidade de vida nos pacientes idosos (23).

Langer et al estudaram prospectivamente 488 pacientes com idade abaixo de 70 anos e 86 pacientes acima de 70 anos, mostraram que cisplatina pode ser

de difícil utilização para este grupo de pacientes portadores de CPCNP, devido aos efeitos colaterais, especialmente os renais e neurológicos, bem como, problemas relacionados a super-hidratação, porém na análise dos subgrupos, as taxas de resposta e sobrevida foram semelhantes (7).

O papel da cisplatina ou carboplatina em pacientes idosos foi também estudado a partir de estudos clínicos retrospectivos. Poliquimioterapia baseada em cisplatina foi bem tolerada e segura (38-40), carboplatina parece ser a opção em pacientes portadores de câncer de pulmão cardiopatas, nefropatas ou neurológicos graves devido a maior potencial de toxicidade da cisplatina nestes pacientes (11, 41, 42).

Revisão de 48 estudos clínicos, nos quais foram inclusos pacientes idosos, observou-se grande variabilidade na definição de idoso. Os estudos de fase III ressaltaram boa eficácia e tolerância de regimes com droga única. Entretanto, os estudos de fase II, que avaliaram regimes de monoterapia e poliquimioterapia, eram estudos com baixo poder estatístico, portanto sem condições de determinar o real papel da poliquimioterapia baseada ou não em platina para pacientes idosos (43).

Desta forma, o melhor esquema de tratamento quimioterápico, baseado em compostos platínicos ou em compostos não-platínicos, para pacientes idosos portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas ainda precisa ser analisado quanto ao taxa de resposta, sobrevida e toxicidade.

**OBJETIVO**

### **3. OBJETIVO**

O objetivo principal foi comparar a sobrevida de pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas, com idade igual ou superior a 70 anos, submetidos à poliquimioterapia baseado em compostos platínicos, com outras faixas etárias.

Objetivos secundários foram avaliar a tolerância e a resposta ao tratamento quimioterápico baseado em compostos platínicos, em pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas, com idade igual ou superior a 70 anos em relação a outras faixas etárias.

## **MÉTODOS**

## **4. MÉTODOS**

### **4.1 ESTRUTURAÇÃO GLOBAL E PLANEJAMENTO DO ESTUDO**

Estudo aberto, observacional, tipo caso-controle aninhado em uma coorte de pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas, não-resssecados, com o objetivo de analisar a sobrevida, a tolerabilidade e a taxa de resposta à quimioterapia, baseada em compostos platínicos, para pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, comparados aos pacientes com idade inferior a 70 anos.

Os pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas foram recrutados de banco de dados sistematizados da Disciplina de Pneumologia do Instituto de Cancerologia “Arnaldo Vieira de Carvalho” – instituição de referência no tratamento de câncer do Estado de São Paulo e do território nacional brasileiro.

O banco de dados é um programa de informática específico e sistematizado para a aquisição e arquivo de informações sobre pacientes portadores de neoplasia de pulmão, sob a coordenação do Dr. José Rodrigues Pereira, há mais de 20 anos.

De janeiro de 1998 a dezembro de 2003, pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram categorizados em dois grupos: pacientes com idade maior ou igual a 70 anos ou pacientes com idade abaixo de 70 anos na data do diagnóstico da neoplasia.

## **4.1.2 POPULAÇÃO ALVO**

### **4.1.2.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

- Pacientes com diagnóstico confirmado por histologia ou citologia de câncer de pulmão de células não-pequenas entre janeiro de 1998 e dezembro de 2003;
- Idade acima de 18 anos;
- ECOG - estado de desempenho físico de 0, 1 ou 2;
- Estadiamento III ou IV, doença localmente avançada ou metastática;
- Pacientes submetidos a tratamento quimioterápico baseado em compostos platínicos (Carboplatina ou Cisplatina associada a outras drogas quimioterápicas).

### **4.1.2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

- Pacientes portadores de tumores sincrônicos ou metacrônicos, sem tratamento nos últimos 5 anos;
- Pacientes com tumores primários extrapulmonares diagnosticados a menos de dois anos;
- Pacientes portadores de câncer de pulmão submetidos a tratamento cirúrgico com intenção curativa;
- Pacientes submetidos a tratamento quimioterápico que não foram avaliados quanto aos efeitos de toxicidade e de resposta ao tratamento, durante a quimioterapia;

- Pacientes submetidos a tratamento radioterápico prévio de toda a doença mensurável.

#### **4.1.3 PROTOCOLO DE ESTUDO**

Pacientes diagnosticados, como portadores de câncer de pulmão não-pequenas células a partir de janeiro de 1998, foram selecionados do registro nos arquivos do programa de informática específico: nome, idade, sexo, estado de desempenho físico, estadiamento, anamnese, exame físico, carga tabagística consumida, perda de peso, comorbidades presentes ao diagnóstico, tratamento cirúrgico realizado, esquema quimioterápico utilizado, número de ciclos, efeitos colaterais apresentados, resposta clínica ao tratamento, tratamento radioterápico utilizado, intercorrências clínicas apresentadas ao longo do tratamento, exames complementares laboratoriais e radiológicos efetuados tanto na admissão quanto no acompanhamento e data de óbito ou data do último contato até dezembro de 2003.

Para evitar viés de seleção na forma de tratamento da neoplasia de pulmão, o grupo de pacientes com idade inferior a 70 anos foi pareado para estadiamento e ano de início de tratamento ao grupo de pacientes com idade igual ou superior a 70 anos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local da Universidade Federal de São Paulo e foi conduzido em acordo com os princípios éticos presentes na Declaração de Helsinque.

#### **4.1.4 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO**

Avaliação pré-tratamento incluiu anamnese, exame físico, radiograma de tórax, eletrocardiograma, broncoscopia, tomografia computadorizada de tórax com protocolo para câncer de pulmão, de crânio e cintilografia óssea, através dos quais foi determinado o estadiamento clínico, segundo a classificação TNM para câncer de pulmão 1997 (17). Caso necessário, para maior acurácia do estadiamento, foi realizado biópsia óssea, hepática, linfonodal, subcutânea, entre outras.

Testes laboratoriais que incluíram hemograma completo e dosagem sérica de uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio e magnésio foram realizados antes de iniciar qualquer modalidade de tratamento e utilizados como controle de toxicidade durante a realização do tratamento quimioterápico.

#### **4.1.5 COMORBIDADES**

Comorbidade foi definida como a presença de alguma doença cardiovascular, pneumopatias crônicas, diabetes mellitus, outros tipos de câncer, gastropatia, são, portanto, condições clínicas que freqüentemente acompanham os pacientes portadores de câncer e colaboram para aumentar a morbidade e a mortalidade.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) foi definida segundo critérios clínicos, de acordo com o II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – 2004: presença de pelo menos dois sintomas dentre: tosse, expectoração, chiado no peito e dispnéia aos esforços, por período superior a dois meses consecutivos, associados à carga tabagística superior a 15 anos/ maço

(44). Não foram utilizados critérios espirométricos, para confirmar o diagnóstico clínico.

O tratamento dessas comorbidades foi realizado, em conjunto ao tratamento do câncer, em associação com outras especialidades médicas correspondentes.

#### **4.1.6 TRATAMENTO**

Os pacientes, de ambos os grupos, foram submetidos no máximo a seis ciclos de quimioterapia, repetidos a cada 28 dias. Foram tratados com a combinação de um composto platínico (cisplatina na dose de 60-80 mg/m<sup>2</sup> D1 ou Carboplatina 4 - 6 X AUC (Fórmula de Calvert) D1, administrados intravenoso, em 2 a 4 horas de infusão, conforme especificações internacionais (45). Da mesma forma, as seguintes drogas foram utilizadas para associação: Vinorelbine 25mg/m<sup>2</sup> D1, D8 ou com Gemcitabine 1.0 g / m<sup>2</sup> D1, D8 ou Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> D1, ou Docetaxel 70 mg/m<sup>2</sup> D1).

Fórmula de Calvert foi utilizada para o cálculo da área sob a curva (AUC) para estimar a dose de Carboplatina baseada na depuração da creatinina, pelo método de Cockcroft (46).

Durante a infusão da quimioterapia, outras medicações de suporte foram utilizadas para melhor controle dos efeitos adversos, tais como vômito: ondansetron, dexametasona, metoclopramida e bromoprida.

Tratamento foi suspenso na vigência de progressão da doença ou na recusa do paciente em continuar. O uso profilático de fator de crescimento de colônias não foi utilizado.

#### **4.1.7 AVALIAÇÃO – TAXA DE RESPOSTA AO TRATAMENTO**

Através do radiograma simples ou tomografia computadorizada de tórax, avaliamos o tamanho do tumor primário segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), ou seja, utilizamos o produto dos dois maiores diâmetros da principal lesão mensurável, aferidos perpendicularmente. Essas medidas foram realizadas imediatamente antes do início do tratamento, para referência inicial (47).

Lesão mensurável é definida como a maior opacidade homogênea, compatível com o tumor primário, visualizado nos exames de imagens, cujos diâmetros podem ser aferidos. Lesão não-mensurável é definida como opacidade cujos diâmetros não podem ser aferidos, como por exemplo: derrame pleural, disseminação linfática, atelectasias, etc (47). A avaliação da resposta ao tratamento foi realizada no 28<sup>o</sup> dia de cada ciclo quimioterápico, quando se comparou a medida de referência antes do início do tratamento com as medidas ao final de cada ciclo, mantendo-se os seguintes critérios.

Resposta global foi caracterizada pela redução de mais de 50% do produto dos dois maiores diâmetros, da maior lesão mensurável, após ciclo de quimioterapia, comparado ao produto das medidas do início do tratamento.

Doença estável foi definida como aumento menor que 25% ou diminuição menor de 50% do produto dos dois maiores diâmetros, da maior lesão mensurável, após ciclo de quimioterapia, comparado ao produto das medidas do início do tratamento.

Progressão foi definida como o aumento de mais de 25% do produto dos dois maiores diâmetros da maior lesão mensurável, após ciclo de quimioterapia, comparado ao produto das medidas do início do tratamento.

A resposta definitiva ao tratamento do paciente foi definida pela melhor resposta apresentada até o 2º ciclo de quimioterapia.

Pacientes que já apresentavam progressão no 1º ciclo de tratamento foram incluídos no estudo.

#### **4.1.8 AVALIAÇÃO - SOBREVIDA**

Sobrevida mediana dos pacientes foi calculada, em meses, pela diferença entre a data de diagnóstico, baseado no laudo anatomopatológico de confirmação de neoplasia pulmonar, e a data de óbito ou a data da última consulta médica registrada no arquivo do Instituto de Cancerologia “Arnaldo Vieira de Carvalho.”

#### **4.1.9 AVALIAÇÃO – TAXA DE EFEITOS ADVERSOS**

Efeito adverso ou toxicidade é o desenvolvimento de uma condição clínica indesejada ou a deterioração de uma condição clínica pré-existente, após ou durante a exposição a um produto farmacêutico, independentemente de haver ou não relação causal com o produto.

A toxicidade clínica foi determinada, 14 dias após o D1 de cada ciclo, através de anamnese e exame físico completos. A toxicidade hematológica foi determinada neste mesmo período e imediatamente antes do novo ciclo, através

de exames laboratoriais, que incluíram hemograma completo e bioquímica sérica: uréia, creatinina e eletrólitos.

Os efeitos adversos foram documentados e a severidade foi avaliada de acordo com escala da Organização Mundial de Saúde (47, 48). Pacientes foram avaliados para os seguintes efeitos colaterais: mielossupressão, toxicidade hematológica: caracterizada por anemia, leucopenia, neutropenia ou plaquetopenia, e toxicidade clínica caracterizada por: náuseas, vômitos, astenia, neurotoxicidade, nefrotoxicidade e presença de infecção.

Tolerância ao tratamento foi determinada pelos os resultados de toxicidade, somente em grau 3 e 4 da escala da OMS, e comparados entre os dois grupos, para cada variável estudada: anemia, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, vômitos, náuseas, astenia, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, infecção e morte.

#### **4.1.10 DEFINIÇÕES DAS VARIÁVEIS**

##### **4.1.10.1 VARIÁVEL PREDITORA**

A variável preditora ou estratificadora foi a idade igual e superior ou inferior a 70 anos. Assim, os pacientes foram categorizados em dois grupos distintos: Grupo com idade igual e superior 70 anos ou Grupo com idade inferior de 70 anos.

##### **4.1.10.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES**

Foram coletadas:

Sexo: proporção de pacientes do sexo masculino e feminino.

Estado de desempenho físico: de acordo com ECOG onde 0 = realiza suas atividades habituais, com ausência de sintomas; ECOG 1 = apresenta sintomas leves que dificultam, mas não impedem a realização de suas funções habituais; ECOG 2 = apresentam sintomas que comprometem a realização de suas funções habituais, mas não impedem as suas funções fisiológicas simples (49). Ver anexo.

Estadiamento: de acordo com a classificação TNM de 1997, no qual pacientes portadores de CPCNP foram estratificados em: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB e IV, porém foram incluídos apenas pacientes com doença IIIA, IIIB e IV (17). Ver anexo.

Comorbidades: foram categorizadas, no momento do diagnóstico ou ao longo do tratamento, pelo número de comorbidades presentes ou pela ausência de comorbidades, de acordo com o sistema envolvido: cardiopatias, pneumopatias, gastropatias, diabetes mellitus e /ou câncer.

Tipo histológico: adenocarcinoma, carcinoma espinocelular, carcinoma indiferenciado e carcinoma de grandes células.

Perda de peso: os pacientes foram categorizados de acordo com a perda de mais ou menos que 10% do seu peso habitual, no momento do diagnóstico.

Índice de Massa Corpórea (IMC): o seu cálculo foi realizado através da fórmula, peso (kg)/ altura <sup>2</sup> (metros), determinado no momento do diagnóstico.

#### **4.1.10.3 VARIÁVEIS DE DESFECHO**

As variáveis de desfecho analisadas foram: parâmetros de eficácia, tolerância e sobrevida ao final do tratamento poliquimioterápico baseado em

platina para os pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas:

Sobrevida:

Sobrevida de um ano: foi avaliada pela percentagem de pacientes que estavam vivos em 365 dias;

Sobrevida de dois anos: foi avaliada pela percentagem de pacientes que estavam vivos em 730 dias;

Sobrevida de três anos: foi avaliada pela percentagem de pacientes que estavam vivos em 1095 dias.

## **4.2 ANÁLISE ESTADÍSTICA**

Para análise dos resultados foram utilizados testes não-paramétricos, levando-se em consideração a natureza das distribuições das variáveis estudadas ou a variabilidade das medidas efetuadas.

Foram aplicados os seguintes testes:

Foram realizadas curvas de sobrevida em 1, 2 e 3 anos para os dois grupos, pelo método Kaplan-Meier. e o log rank teste foi utilizado para comparar os dois grupos sob risco (50).

Teste do qui-quadrado (51) com a finalidade de comparar a frequência das variáveis categóricas da amostra estudada. Em alguns casos levando-se em consideração as restrições de Cochran, aplicou-se o Teste Exato de Fisher.

Diferenças foram consideradas significantes se valor de p for menor que 0,05.

O programa Instat versão 2.0 e o SPSS versão 13.0 foram utilizados para cálculos deste teste.

**RESULTADOS**

## 5 RESULTADOS

De janeiro de 1998 a dezembro de 2003, foram atendidos 2026 pacientes portadores de câncer de pulmão. Entre os pacientes com idade igual ou superior a 70 anos, 205 de 513 pacientes foram incluídos baseados nos critérios de elegibilidade e 39,9% receberam quimioterapia. Pacientes com idade inferior a 70 anos, 649 de 1513 pacientes foram elegíveis, sendo que 42,9% receberam quimioterapia. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que preencheram os critérios de inclusão e que receberam quimioterapia nos dois grupos ( $p= 0,3$ ).

As características dos 419 pacientes incluídos nesta análise são demonstradas na tabela 1. A média de idade foi de  $56,70 \pm 8,77$  anos nos pacientes abaixo de 70 anos e de  $74,76 \pm 4,07$  nos pacientes com idade igual ou maior que 70 anos. Os grupos são homogêneos, não houve diferença significativa no que se refere ao sexo, estado de desempenho físico, tipo histológico, índice de massa corpórea (IMC), perda de peso, comorbidade e presença de metástase cerebral.

**Tabela 1.** Característica dos pacientes

Características	≥ 70 anos n= 205	< 70 anos n= 214	p
Idade (anos) – média	74,76 ± 4,07	56,70 ± 8,77	
Variação	70 – 87	33 – 69	
Sexo n(%): Masculino	144(70)	164( 76 )	0,170
Estado de Desempenho Físico n (%)			0,424
0	3(1,5)	1(0,45)	
1	123(60)	142(66,5)	
2	79(38,5)	71(33)	
Estadiamento n(%)			0,968
III	101(49,3)	104(48,2)	
IV	104(50,7)	111(51,8)	
Tipo Histológico n(%)			0,520
Espinocelular	94(45,9)	105(49)	
Adenocarcinoma	74(36,3)	66(31)	
Indiferenciado	32(15,5)	40(18,7)	
Grandes células	5(2,3)	3(1,3)	
IMC kg/ m <sup>2</sup>	23,46 ± 3,98	23,12 ± 4,35	0,412
Perda de Peso n(%)			0,374
< 10%	115(57)	115(55)	
≥ 10%	85(43)	96(45)	
Comorbidades n	3,58	3,42	0,95
Metástase cerebral n (%)	8(7,7)	15(13,5)	0,24

IMC = Índice de massa corpórea

No grupo de pacientes com idade igual ou acima de 70 anos, foram realizados 746 ciclos de quimioterapia, em média de 3,6 ciclos / paciente. Cisplatina foi a platina mais freqüentemente utilizada, em 65% dos ciclos

realizados, enquanto a carboplatina foi utilizada em 35% dos ciclos. Vinorelbine foi a droga de associação mais freqüente, em 95% dos ciclos. Docetaxel foi a segunda droga de associação mais utilizada.

Nos pacientes com idade abaixo de 70 anos, 767 ciclos de quimioterapia foram realizados, em média de 3,5 ciclos / paciente. Cisplatina foi utilizada em 91% dos pacientes, enquanto carboplatina foi utilizada em apenas 9% dos pacientes. A Vinorelbine foi a principal droga de associação, em mais de 90% dos ciclos realizados. Docetaxel foi a segunda droga de associação mais utilizada.

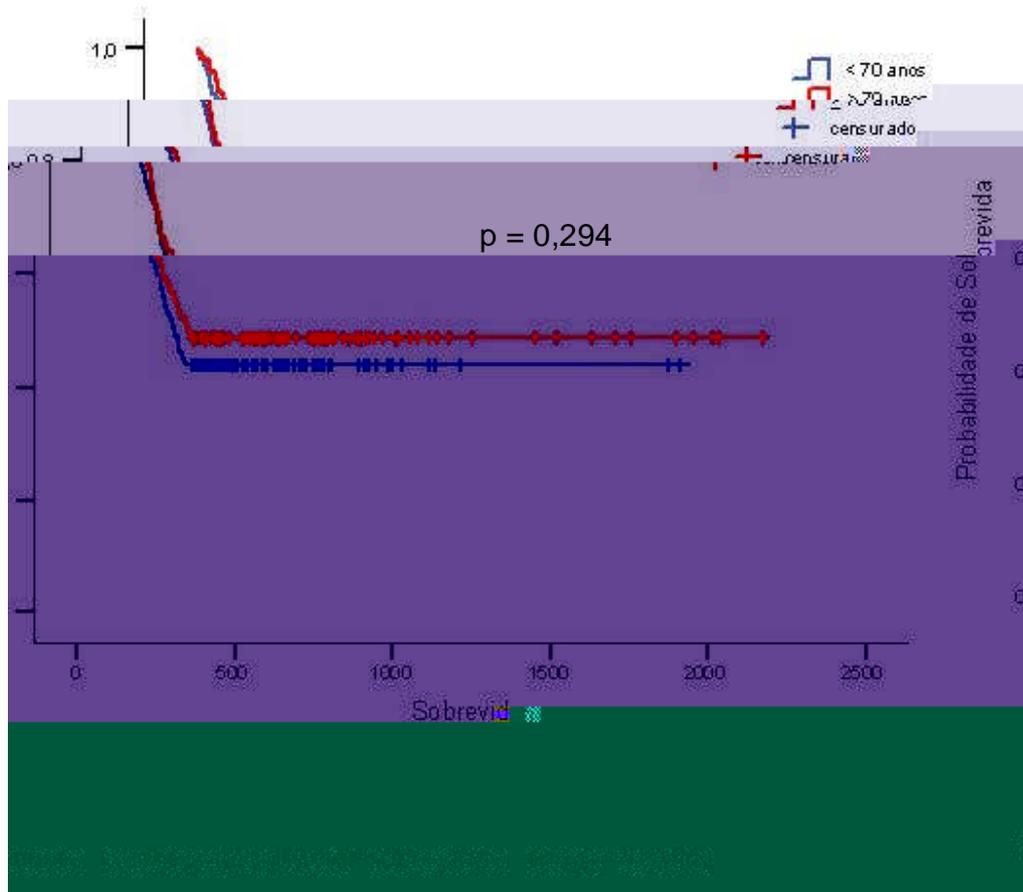
Todos os 419 pacientes foram incluídos para análise de eficácia, baseados por intenção de tratamento, mesmo aqueles que receberam apenas um dia de tratamento quimioterápico.

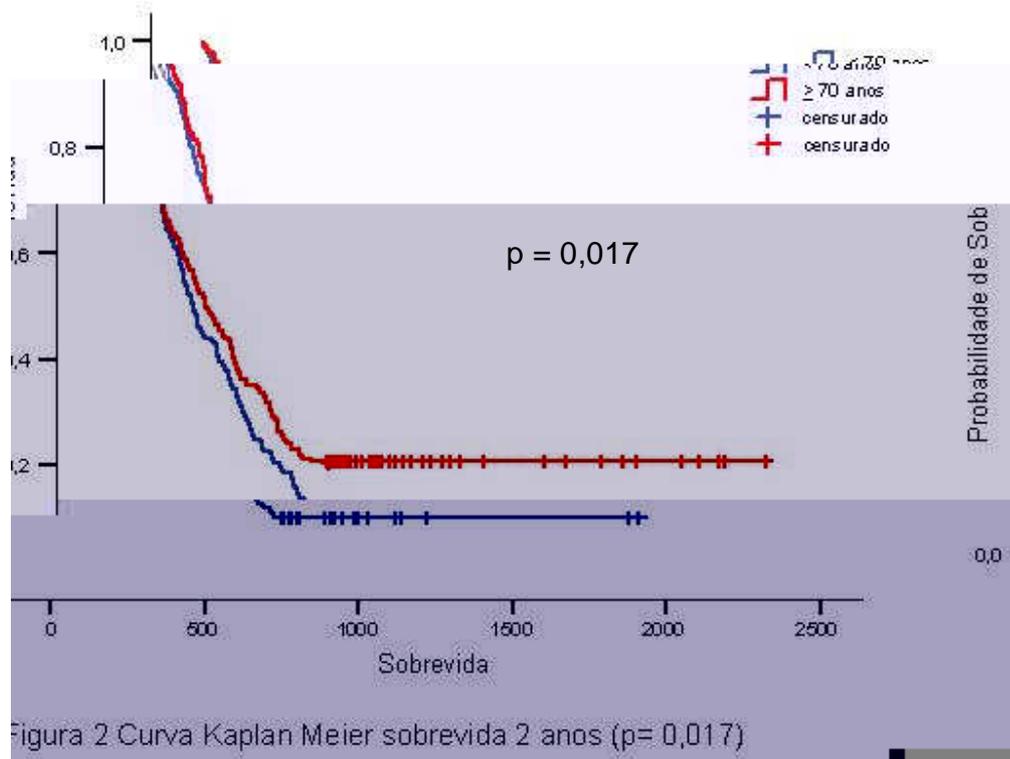
A resposta ao tratamento quimioterápico está apresentada na tabela 2. Embora haja uma maior taxa de progressão no grupo dos pacientes abaixo de 70 anos ( $p= 0,07$ ) e de resposta global e doença estável nos pacientes acima de 70 anos, não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p= 0,79$ ).

Tabela 2. Percentagem de pacientes de acordo com a resposta ao tratamento baseado em compostos platínicos.

Resposta ao tratamento	$\geq 70$ anos	$< 70$ anos	$p$
Resposta global(%)	53,2%	51,4%	0,79
Doença estável(%)	32,2%	26,6%	0,25
Progressão(%)	14,6%	22%	0,07

A sobrevida de 1, 2 e 3 anos, avaliada pela curva de Kaplan-Meyer, demonstrou que a sobrevida dos pacientes idosos foi maior em 1 ( $p= 0,294$ ), 2 ( $p=$





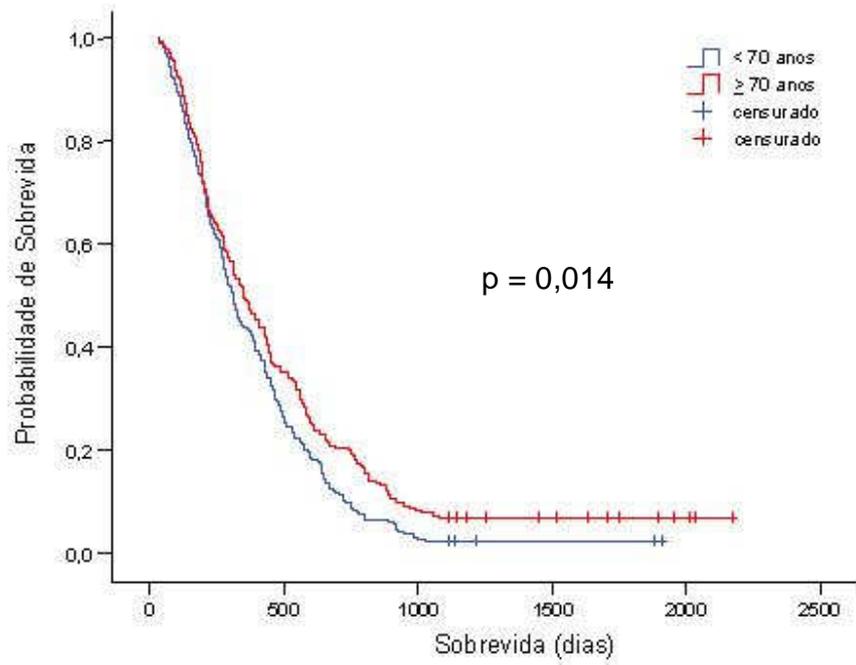


Figura 3 Curva Kaplan Meier sobrevivida 3 anos ( $p = 0,014$ )

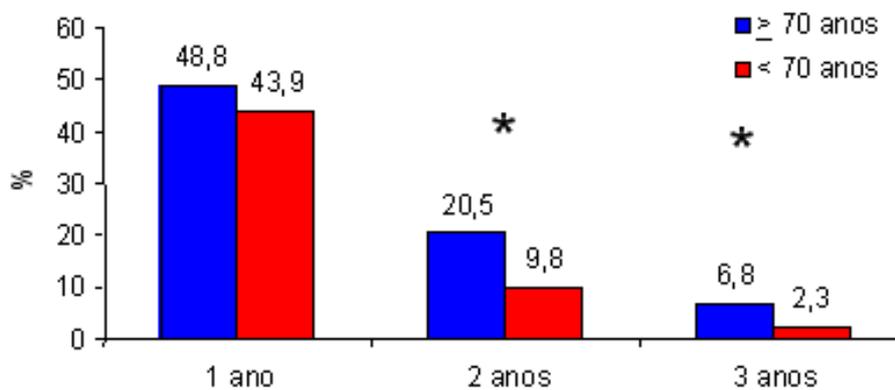


Figura 4 . Percentagem de sobrevida por tempo

\* $p < 0,05$

Total de 1.513 ciclos de quimioterapia foi realizado nos 419 pacientes incluídos no estudo. Os dados de toxicidade graus 3 e 4 estão apresentados na tabela 3.

A toxicidade mais freqüente foi a hematológica em ambos os grupos, mas não houve diferença estatisticamente significante entre eles.

Tabela 4. Percentagem de pacientes com toxicidade grau 3 e 4 aos compostos baseados em platina

Toxicidade	≥ 70 anos n (%)	< 70 anos n (%)	p
Anemia	12 (5,83)	19 (8,87)	0,319
Leucopenia	58 (28,3)	58 (27,10)	0,870
Neutropenia	102 (49,75)	92 (43)	0,196
Plaquetopenia	13 (6,34)	12 (5,6)	0,911
Vômitos	15 (7,32)	27 (12,61)	0,100
Náuseas	18 (8,90)	28 (13,08)	0,210
Astenia	19 (9,26)	15 (7)	0,504
Nefrotoxicidade	1 (0,5)	0 (0)	0,982
Neurotoxicidade	15 (7,32)	9 (4,2)	0,246
Infecção	5 (2,43)	4 (1,86)	0,948
Morte	1 (0,5)	1 (0,46)	0,975
Sem toxicidade	90(43,9)	94(43,9)	0,99

**DISCUSSÃO**

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo caso-controle aninhado em uma coorte sugere que as taxas de sobrevida em 2 e 3 anos dos pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas, estádios III e IV, com idade igual ou superior a 70 anos e tratados com compostos platínicos foram superiores as dos pacientes com idade inferior a 70 anos, quando pareados por estadiamento e data do início de tratamento. A análise de toxicidade hematológica e não-hematológica foi semelhante, bem como o esquema de tratamento utilizado foi bem tolerado nos dois grupos. Apenas pacientes com bom estado de desempenho físico, ECOG entre 0 e 2, foram incluídos, não houve, portanto, heterogeneidade quanto a esse aspecto entre os grupos. Entre todos os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, nesse período estudado, a proporção de pacientes que apresentaram critérios de elegibilidade e receberam tratamento quimioterápico, baseada em compostos platínicos, foi semelhante nos dois grupos, o que torna pouco provável a existência de viés de seleção no grupo de pacientes idosos. Assim, nossos resultados sugerem que idade não é fator de exclusão para o tratamento quimioterápico baseado em platino para os pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas.

O'Rourke MA et al (52) observaram que estádios precoces foram mais freqüentemente diagnosticados em pacientes idosos, enquanto o diagnóstico clínico mais tardio (53) ou a maior agressividade da doença (54) foram apontadas como causa para maior freqüência de doença avançada em doentes jovens, e portanto menor sobrevida (55-59).

Estudo retrospectivo (60) e populacional (54) que observaram sobrevida maior em pacientes jovens, também ressaltaram que os pacientes idosos foram menos freqüentemente tratados ou receberam terapêutica oncológica menos agressiva, embora tivessem nível de gravidade da doença semelhante. Além disso, o idoso é um grupo pouco representativo em estudos clínicos aleatórios que avaliam o papel da poliquimioterapia (7, 8, 61). Assim, a análise prognóstica real entre diferentes idades cronológicas torna-se difícil de ser adequadamente determinada.

O envelhecimento é associado a aumento da prevalência de comorbidades e diminuição de função orgânica. A avaliação do estado de desempenho físico, ECOG, pode refletir a interação entre o estágio do câncer e número de comorbidades (62). Além disso, o estadiamento e o estado de desempenho físico são importantes preditores de sobrevida em pacientes com câncer, e juntamente com as comorbidades mostraram-se adequados para determinar a melhor terapêutica oncológica, seja quimioterapia, radioterapia e /ou cirurgia, na prática clínica (63, 64). Como citado anteriormente, em nosso estudo, pareamos os pacientes de acordo com estadiamento e encontramos que estado de desempenho físico e comorbidades eram similares em ambos os grupos; ainda assim, pode haver um viés de seleção de idosos mais saudáveis. por uma condição desconhecida.

Em pacientes portadores de CPCNP, especificamente em pacientes idosos, a qualidade de vida e avaliação funcional pré-tratamento foram melhores fatores preditores de sobrevida que comorbidades (37).

Há algumas importantes limitações a este estudo. Primeiro, embora utilizamos uma coorte de pacientes consecutivos, com critérios de inclusão bem estruturados, coleta de dados e seguimento padronizados, existe a limitação intrínseca de um estudo observacional, não-aleatório, o que pode resultar em viés de seleção para grupo de pacientes idosos. Por outro lado tem os aspectos fortes de um estudo observacional onde temos a identificação completa dos pacientes elegíveis, bem como o seguimento estruturado sem perda de informação. Segundo, não dispomos de dados de avaliação de qualidade de vida destes pacientes, seja na admissão, seguimento ou nos sobreviventes para melhor avaliar o efeito da quimioterapia. E terceiro, a função pulmonar e outras medidas de prognóstico como desidrogenase láctica (DLH) não foram mensuradas, portanto os pacientes não foram controlados por estes fatores.

O tratamento quimioterápico padrão do câncer de pulmão de células não-pequenas consiste na associação de um composto platínico a um agente quimioterápico de terceira geração e sempre deve ser respeitado a tolerância dos pacientes aos efeitos adversos e a resposta ao tratamento. A idade não é fator de exclusão ao tratamento poliquimioterápico baseado em platina, portanto todos os pacientes diagnosticados com câncer de pulmão de células não-pequenas devem ser avaliados e submetidos ao mesmo tratamento oncológico padrão (27, 65). Além disso, o papel da quimioterapia de segunda linha em pacientes idosos mostrou-se benéfica e com toxicidade semelhante aos pacientes jovens em estudo clínico recente (26). Isso corrobora ainda mais para a indicação dos esquemas de quimioterapia de primeira linha nos pacientes idosos.

Estudo de revisão que incluiu pacientes idosos, com CPNPC, doença avançada, observou que quimioterapia baseada em platina é viável e uma boa opção para os pacientes com bom estado de desempenho e adequada função orgânica e recomendou agente quimioterápico único com droga de terceira geração, apenas para os pacientes idosos que não preencheram os critérios acima citados (23).

Nossos achados, no contexto dos trabalhos publicados anteriormente, sugerem que idade por si só não exclui paciente idoso portador de CPCNP, não-operável, estágio III e IV, com bom estado de desempenho físico (ECOG PS 0-2) de receber quimioterapia baseada em platina. Em nossa experiência o idoso submetido à quimioterapia para câncer de pulmão evoluiu e tolerou tão bem, ou melhor, que pacientes mais jovens. Embora o julgamento clínico, a toxicidade às drogas, as comorbidades e a preferência do paciente devam ser levadas em consideração para a definição do esquema de tratamento, a idade por si só não deve ser critério de exclusão primário. Portanto, pacientes idosos com estágio avançado de CPCNP e bom estado geral, podem e devem receber quimioterapia baseada em compostos platínicos.

**CONCLUSÕES**

## 7. CONCLUSÕES

As informações do presente trabalho em pacientes portadores de câncer de pulmão de células não-pequenas, estágio III e IV, não-ressecados, nos permitem concluir que:

A sobrevida, em dois e três anos de seguimento, desse grupo de pacientes tratados com compostos platínicos foi maior no grupo de pacientes acima de 70 anos de idade.

A resposta e a tolerância ao tratamento poliquimioterápico, para pacientes portadores de carcinoma de pulmão de células não-pequenas, com idade acima de 70 anos é semelhante aos pacientes abaixo de 70 anos de idade.

Obs: os dados desse trabalho foram publicados (Anexo 2).

Costa GJ, Fernandes ALG, Pereira JR, Curtis JR, Santoro IL. Survival rates and tolerability of platinum-based chemotherapy regimens for elderly patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 2006; 53:171-6.

**ANEXOS**

## **8.ANEXOS**

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):97S-104S.
2. Weinmann M, Jeremic B, Toomes H, Friedel G, Bamberg M. Treatment of lung cancer in the elderly. Part I: non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Mar;39(3):233-53.
3. Gridelli C. Chemotherapy of non-small cell lung cancer in the elderly. *Lung Cancer*. 2002 Dec;38 Suppl 3:S67-70.
4. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. *CA Cancer J Clin*. 2003 Nov-Dec;53(6):325-41.
5. Group N-SCLCC. Chemotherapy in non small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
6. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, Weinstein MC, Neumann PJ, Weeks JC. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):1064-70.
7. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Feb 6;94(3):173-81.
8. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2061-7.
9. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1383-9.
10. Booton R, Jones M, Thatcher N. Lung cancer 7: management of lung cancer in elderly patients. *Thorax*. 2003 Aug;58(8):711-20.

11. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, Balducci L, De Marinis F, Kelly K, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: re37.
12. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980 Jul;65(1):25-32.
13. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol.* 2005 May 10;23(14):3175-85.
14. Estatísticas em câncer de pulmão no Brasil. 2006.
15. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):21S-49S.
16. Hoffman PC, Mauer AM, Vokes EE. Lung cancer. *Lancet.* 2000 Feb 5;355(9202):479-85.
17. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997 Jun;111(6):1710-7.
18. Scott WJ, Howington J, Movsas B. Treatment of stage II non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):188S-201S.
19. Smythe WR. Treatment of stage I non-small cell lung carcinoma. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):181S-7S.
20. Robinson LA, Wagner H, Jr., Ruckdeschel JC. Treatment of stage IIIA non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):202S-20S.
21. Jett JR, Scott WJ, Rivera MP, Sause WT. Guidelines on treatment of stage IIIB non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):221S-5S.
22. Socinski MA, Morris DE, Masters GA, Lilenbaum R. Chemotherapeutic management of stage IV non-small cell lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):226S-43S.
23. 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.
24. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in

- advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2004 Jul 28;292(4):470-84.
25. Lilenbaum RC, Langenberg P, Dickersin K. Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a meta-analysis of response, toxicity, and survival. *Cancer*. 1998 Jan 1;82(1):116-26.
  26. Kelly K LC, Rossel R et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49(S2)(P 508):S251.
  27. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3016-24.
  28. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10;346(2):92-8.
  29. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, Favaretto A, Clerici M, Barbieri F, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):681-7.
  30. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 1;22(19):3852-9.
  31. Einhorn L. Carboplatin versus cisplatin in lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49(S3):S32-S5.
  32. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):2926-36.
  33. Smith IE, O'Brien ME, Talbot DC, Nicolson MC, Mansi JL, Hickish TF, et al. Duration of chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a

- randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1336-43.
34. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3112-24.
  35. Meriggi FZ, A. Non-small cell lung cancer in elderly. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2006;57:183 - 90.
  36. 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.
  37. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients 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 Oct 1;23(28):6865-72.
  38. Minami H, Ohe Y, Niho S, Goto K, Ohmatsu H, Kubota K, et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2901-8.
  39. Feliu J, Martin G, Madronal C, Rodriguez-Jaraiz A, Castro J, Rodriguez A, 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 Sep;52(3):247-52.
  40. Pereira JR, Martins SJ, Nikaedo SM, Ikari FK. Chemotherapy with cisplatin and vinorelbine for elderly patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC). *BMC Cancer*. 2004 Sep 29;4:69.
  41. Maestu I, Gomez-Aldaravi L, Torregrosa MD, Camps C, Llorca C, Bosch C, et al. Gemcitabine and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003 Dec;42(3):345-54.

42. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer*. 2003 Aug 15;98(4):779-88.
43. Hotta K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. An overview of 48 elderly-specific clinical trials of systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 Oct;46(1):61-76.
44. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004;30((S5)).
45. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989 Nov;7(11):1748-56.
46. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
47. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan 1;47(1):207-14.
48. Investigator's Handbook: a Manual for Participants in Clinical trials of an Investigational Agents Sponsored by DCTD, NCI. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 1993.
49. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*. 1992;28A(8-9):1328-30.
50. Kaplan FM, P. Nonparametric estimation from incomplete estimation. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457 - 81.
51. Siegel S. *Estatística Não-Paramétrica*: Ed McGraw Hill do Brasil Ltda; 1981.
52. O'Rourke MA, Feussner JR, Feigl P, Laszlo J. Age trends of lung cancer stage at diagnosis. Implications for lung cancer screening in the elderly. *Jama*. 1987 Aug 21;258(7):921-6.
53. Gadgeel SM, Ramalingam S, Cummings G, Kraut MJ, Wozniak AJ, Gaspar LE, et al. Lung cancer in patients < 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest*. 1999 May;115(5):1232-6.

54. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):651-7.
55. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luiset

**ABSTRACT**

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The combination therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) with platinum-based regime is well known, but its utility in elderly has not been explored systematically. **AIM:** To examine whether aging compromises survival or exacerbates toxicity in patients with advanced lung cancer receiving platinum-based treatment. **METHODS:** We performed a nested case-control study in a cohort of chemotherapy naive patients enrolled Jan 98 - Dec 03. Cases were consecutive patients over 70 at diagnosis with stage III or IV NSCLC. Controls were a subset of patients under 70 years matched by stage and year in which they had been treated. All patients received cisplatin (60-80mg/m<sup>2</sup>) or carboplatin (4-6 AUC), every 4 wk, followed by vinorelbine (30mg/m<sup>2</sup>) for a maximum of 6 courses. The medical history, physical examination and tumor imaging evaluation were performed at baseline and then monthly. Survival was calculated by Kaplan-Meier method and log-rank test was used for survival comparisons. Chi-squared test was used to compare side effects in the two groups. **RESULTS:** A total of 419 patients were identified for the case-control study (205 elderly/219 young) with 3.6 cycles per patient, on average. The two and three years survival rates were 20.5% and 6.8% for elderly patients and 9.8% and 2.3% for younger patients ( $p=0.017$  and  $0.014$  respectively for 2 and 3 years). The proportion of patients with adverse effects, either grade 3 or 4, was the same in both groups at two years (43.9% vs 43.9%;  $p=0.99$ ). **CONCLUSIONS:** Although elderly patients may self-select or be selected to be healthier, our findings suggest that elderly patients currently undergoing chemotherapy for lung cancer do as well or better than younger patients. Elderly age alone should not preclude patients from receiving platinum-based chemotherapy, since it seems well tolerated and effective in non-small cell lung cancer among elderly patients.

## **APÊNDICES**

## APÉNDICE