

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. X, N.º 1; 2013

PÁGINA DA DIRECÇÃO

EDITORIAL

Terapêutica personalizada do cancro do pulmão

António Araújo, Ramon de Mello, Ana Coelho

Rastreio do cancro do pulmão

“Sim ou não eis a questão!”

Venceslau Hespanhol

Timomas e carcinomas tímicos

Bárbara Parente

Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT)

no tratamento do CPNPC em estadio inicial

Paulo Costa

POSTERS SELECCIONADOS NO 5.º CONGRESSO

ACTIVIDADES DO GECP

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão



Director

Dr. Agostinho Costa

Corpo Redactorial

Dr. Fernando Barata
Dr.^a Teresa Almodôvar
Dr.^a Ana Barroso
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Dr. Paulo Costa

Conselho Científico

Dr. Bárbara Parente
Pneumologista - Centro Hospitalar de V N Gaia/Espinho
Prof. Dr. António Araújo
Oncologista – Instituto Português de Oncologia , Porto
Prof. Dr. Henrique Queiroga
Pneumologista – Hospital de S. João, Porto
Dr. Hernâni Lencastre
Cirurgião Torácico
Dr.^a Cármen Calçada
Radioterapeuta -Centro de Radioterapia do Porto
Dr.^a Ana Fernandes
Pneumologista – Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro
Dr.^a Ana Figueiredo
Pneumologista – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Dr.^a Rosete Nogueira
Anatomopatologista – Centro de Genética Clínica, Porto
Dr. Ulisses Brito
Pneumologista – Hospital Distrital de Faro
Dr.^a Marta Soares
Oncologista – Instituto Português de Oncologia, Porto

Direcção do GECP

Dr. Fernando Barata
Presidente
Dr.^a Teresa Almodôvar
Secretária
Dr.^a Ana Barroso
Tesoureira
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Vogal
Dr. Paulo Costa
Vogal



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão Volume 10. Número 2, 2013

Página da Direcção	5
Editorial.....	7
Artigos Originais	
Terceira linha no Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células (CPNPC) – Quem são os doentes candidatos?.....	11
<i>Lígia Fernandes, Catarina Ferreira, Cláudia L. Santos, Inês Sanches, Catarina Dias, Ana Figueiredo, Fernando Barata</i>	
Bronchial Carcinoid Tumors: retrospective analysis of the last 18 years	19
<i>Inês Ladeira, Joana Gomes, Carla Ribeiro, Ana Antunes, Ana Barroso, Sara Conde, Bárbara Parente</i>	
Erlotinib no tratamento do cancro do pulmão não pequenas células em progressão.....	29
<i>Teresa Gomes, Ana Fernandes</i>	
Artigos de Revisão	
Hiponatremia na doença oncológica – a propósito de dois casos clínicos.....	37
<i>Vanda Areias, Agostinho Costa</i>	
Afatinib no tratamento do cancro do pulmão	49
<i>Sofia Oliveira, João Cunha, Emilio Macías, Vânia Peixoto, Ana Luísa Faria, Sónia Rego, Joana Macedo, António Araújo</i>	
Systemic treatment for non-small cell lung cancer in the elderly	57
<i>Carlo Genova, Giulia Barletta, Giovanni Burrafato, Claudio Sini, Erika Rijavec and Francesco Grossi</i>	
Actividades do GECP	73



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Página da Direcção

Vacinas: Fascínio em tempos de investigação

Sabemos que o cancro do pulmão é a primeira causa de morte por doença oncológica na Europa. Sabemos que mais de metade dos doentes nos chega numa fase avançada, metastizada da doença. Sabemos que, mesmo com os novos agentes citostáticos e novas terapêuticas biológicas, a taxa de sobrevida aos cinco anos, neste grupo de doentes, não ultrapassa os 5%.

Num tempo de forte inovação tecnológica e científica, o não controlo da doença oncológica persiste como uma das principais causas de frustração e impotência para o ser humano.

Todos os dias pequenos passos são dados no sentido de, através de uma técnica, um fármaco, uma molécula aumentar o controlo sobre esta doença. Mas o recente fascínio por uma reabilitada terapêutica – as vacinas – desencadeou sentimentos, movimentos e esperanças.

Através da manipulação imuno terapêutica, as vacinas são capazes de induzir ou potenciar uma resposta imunológica que, associadas às terapêuticas clássicas traduzirão mais vida. Vacinas de base antigénica, com base na célula tumoral ou células dendríticas estão a ser avaliadas no cancro do pulmão e mostram alguma actividade clínica em promissores estudos clínicos de fase II. Aguardam-se resultados de vacinas com alvos como a MAGE 3 (melanoma associated antigen 3), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), PD-1 (programmed death 1), PD-L1 (programmed death ligand 1).

Mas o fascínio, empolgado por documentários sensacionalistas, liga-se às vacinas de células dendríticas. Este tratamento tem uma natureza completamente experimental, encontrando-se actualmente a decorrer ensaios clínicos para definir a sua eficácia e os seus efeitos secundários.

Neste momento, o incentivar de esperanças não baseadas em estudos científicos, sem qualquer aprovação pelas entidades de saúde e o consenso da comunidade científica europeia ou nacional, parece-me incorrecto tanto mais que estamos a falar de um grupo de doentes com doença avançada, particularmente vulnerável, onde todo o investimento, baseado no cientificamente provado, deve contemplar sobrevida, mas especialmente qualidade de vida para o doente e família.

Fernando Barata
Presidente do GECP



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Editorial

Estágio em Oncologia Pneumológica

Objectivos de desempenho:

- a) Aquisição de experiência no diagnóstico, estadiamento e decisão terapêutica;
- b) Preparação de processos a serem apresentados à equipa de radioterapia ou cirurgia torácica;
- c) Participação activa nas unidades de quimioterapia e nas consultas de oncologia pneumológica, da abordagem inicial ao follow-up;

Objectivos de conhecimento:

Saber sobre doenças neoplásicas do aparelho respiratório, primárias ou metastáticas, benignas ou malignas, da epidemiologia à clínica, do diagnóstico às opções terapêuticas, suas indicações, contra-indicações e efeitos secundários.

PROGRAMA DE FORMAÇÃO DO INTERNATO COMPLEMENTAR DE PNEUMOLOGIA .

Portaria 327/96; D.R. n.º 178, I série B de 2-8-1996

A Revista do GECP, pretende dar um contributo importante para a formação dos profissionais que se dedicam ao estudo e tratamento do cancro do pulmão sendo os Internos os destinatários preferenciais da publicação. Pretende-se também, que a Revista seja um veículo de divulgação das suas actividades científicas e daí a decisão de, neste número, darmos voz aos Internos com a publicação de trabalhos por eles realizados nos seus locais de estágio.

Os objectivos do estágio em Oncologia Pneumológica, estão bem definidos legalmente (Portaria 327/96; D.R. n.º 178, I série B de 2-8-1996) mas talvez seja conveniente reformular o seu conteúdo e a forma de acompanhamento dos Internos.

Atentemos nas palavras de duas Internas de Pneumologia, cujo estágio tive o privilégio de orientar em 2012 no Hospital Pulido Valente, a Dr.^a Cátia d'Araújo¹ e a Dr.^a Sara Alfarroba²:

"A Oncologia Pneumológica é uma área crucial na formação de um Interno de Pneumologia, tanto pela prevalência desta patologia como pelo seu crescente peso no internamento e consequente morbilidade e mortalidade."

“Gostaria de salientar que aprendi que, acima de tudo, o doente oncológico necessita que lhe seja providenciada a melhor qualidade de vida possível, dado que a maioria tem uma rápida evolução da doença com uma sobrevivência curta, pelo que a terapêutica paliativa assume um papel extremamente importante.”¹

“O estágio em Pneumologia Oncológica permitiu conhecer a complexidade do tratamento do doente oncológico, nas suas vertentes curativa e paliativa e conhecer a importância das abordagens terapêuticas não só no aumento do tempo de vida, mas também na melhoria da qualidade de vida dos doentes. A abordagem do doente oncológico deve ser, cada vez mais, personalizada e multidisciplinar.”²

O reconhecimento da importância dos tratamentos paliativos, como parte integrante dumha abordagem global, personalizada e multidisciplinar dos doentes com cancro do pulmão, deverá constituir uma preocupação dos orientadores e das entidades responsáveis pela elaboração dos programas de formação.

Recordo, a este propósito, que, ainda recentemente em 2011, a Revista do GECP dedicou dois números a este tema: *Revista GECP 2011; VOL. VIII, N.º 1 e N.º 2.*

“Este estágio também teve um valor extremamente elevado a nível pessoal, pois lidar com patologia oncológica vai muito além da parte científica, obrigando-nos a lidar com pessoas em fim de vida e com as suas famílias, o que nos faz rever as nossas escolhas quotidianas e prioridades, dando-lhes um novo e diferente valor.”¹

“Este revelou-se um estágio exigente, do ponto de vista emocional, por requerer uma grande disponibilidade para receber os doentes e seus familiares, atender às suas preocupações, acompanhar os doentes durante as intercorrências inerentes à doença e ao tratamento, e orientar os doentes para a adesão à terapêutica.”²

Estas reflexões, tão bem expressas pelas duas Internas, confirmam a experiência pessoal acumulada em muitos anos quer de actividade assistencial quer como formador: trabalhar em Oncologia Pneumológica é muito exigente em termos físicos mas pode ser esgotante, sob o ponto de vista emocional.

Os formadores e os responsáveis pelos Serviços onde decorrem estes estágios, devem providenciar aos Internos a plena integração na equipa multiprofissional, criar condições para que haja disponibilidade para que lhes seja dado o apoio de que precisarem bem como ritmos e condições de trabalho adequados, de molde a que o seu esforço de aprendizagem não os conduza à exaustão.

É uma honra para a Revista do GECP, publicar, neste número, um excelente artigo de revisão elaborado pela equipa do Dr. Francesco Grossi, a quem são devidos os maiores agradecimentos:

“Systemic treatment for non-small cell lung cancer in the elderly”

Carlo Genova, Giulia Barletta, Giovanni Burrafato, Claudio Sini, Erika Rijavec and Francesco Grossi

A qualidade deste artigo, desde há algum tempo disponível no nosso sítio gecp.pt, está ao nível dos que são publicados nas Revistas internacionais de maior prestígio. A sua publicação resulta do convite efectuado ao Dr. Francesco Grossi aquando da sua presença no 5.º Congresso Português do Cancro do Pulmão e poderá ser um estímulo para que, num próximo Congresso, em simultâneo com o convite para a participação nas sessões, seja pedido aos prelectores um texto correspondente à respectiva apresentação.

Agostinho Costa
Director da Revista do GECP

PS: Agradeço à Dr.^a Cátia d'Araújo e à Dr.^a Sara Alfarroba a colaboração e dedicação manifestadas durante os seus estágios de Oncologia Pneumológica e o consentimento para utilizar excertos dos seus relatórios de estágio na escrita deste Editorial.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Terceira linha no carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) – Quem são os doentes candidatos?

Third-line therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC) – Who are the candidates?

Lígia Fernandes¹, Catarina Ferreira¹, Cláudia L. Santos¹, Inês Sanches¹, Catarina Dias¹, Ana Figueiredo², Fernando Barata³

ligia.r.fernandes@gmail.com

¹Interna Complementar de Pneumologia, ²Assistente Hospitalar Graduada, ³Assistente Hospitalar Graduado e Director de Serviço
Serviço de Pneumologia do Hospital Geral – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

RESUMO

Introdução e objectivo: Para doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células, doença avançada (CPNPC-DA), a terapêutica sistémica é a principal opção. Temos assistido a um número crescente de doentes candidatos a linhas terapêuticas sucessivas, mas ainda pouco se sabe da resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) dos doentes com CPNPC-DA que cumprem 3 linhas terapêuticas. Foi nosso objectivo avaliar as características destes doentes – demográficas, histologia, *performance status* (PS), metastização, resposta, toxicidade, SLP e SG – num período de 5 anos (Janeiro de 2006 a Dezembro de 2010). **Resultados:** De um total de 676 doentes com diagnóstico de CPNPC, 330 cumpriram quimioterapia sistémica por doença avançada. Destes, 167 (50,6 %) cumpriram duas linhas e 44 (13,3 %) cumpriram três linhas. Neste grupo de 44 doentes, 72,8 % eram do género masculino e a idade média de $61,8 \pm 9,4$ anos. Na histologia, predominou o adenocarcinoma (66 %), seguido do carcinoma epidermóide (27,2 %). No início da terceira linha todos os doentes apresentavam PS 0 ou 1. Apenas 34 % apresentavam dois ou mais focos metastáticos. Obtivemos em primeira linha, com um duplo contendo *platina*, resposta objectiva em 50 % dos doentes e estabilidade em 30 %, com uma SLP de 6,4 meses. Em segunda linha, foi opção terapêutica, de acordo com o utilizado em 1.^a linha, *docetaxel*, *pemetrexedo* ou *erlotinib*. Objectivámos resposta parcial em 30 % dos doentes e estabilidade em 52 %, com uma SLP de 5,4 meses. Com o recurso a *erlotinib* ou *pemetrexedo*, constatámos, em terceira linha, uma resposta parcial em 13,6 % dos doentes, estabilidade em 36,4 % e progressão nos restantes. Na análise exclusiva dos 44 doentes que cumpriram três linhas terapêuticas registámos toxicidade hematológica grau 3 e 4 em 6,8 % e não hematológica em 13,6 %, no decurso da terceira linha terapêutica. Verificou-se melhoria sintomática na maioria dos doentes (64 %), estabilidade sintomática em 9 % dos casos e progressivo agravamento em 27 % dos doentes. A SLP foi de 4,2 meses. A sobrevida global, neste grupo de doentes ($n = 44$), foi de 24,05 meses. **Conclusões:** Tratamento em terceira linha foi a opção para 13,3 %

dos doentes que iniciaram terapêutica sistémica. Excelente PS, boas respostas às linhas terapêuticas anteriores com escassa toxicidade contribuíram para um bom controlo dos sintomas e sobrevida global superior a 24 meses. Mais estudos, prospectivos e multicéntricos, são desejáveis para optimizarmos, cada vez mais, a selecção de doentes para linhas terapêuticas sucessivas.

Palavras-chave: CPNPC, terceira linha terapêutica, erlotinib

ABSTRACT

Introduction and Objective: For patients with metastatic non-small cell lung cancer – advanced disease (NSCLC-AD) systemic therapy is the main option. We have witnessed an increasing number of patients who are candidates to consecutive therapeutic lines, but little is known about response rate, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients with NSCLC-AD who went through three therapeutic lines. Our aim was to evaluate these patients' characteristics – demographic, histology, performance status (PS), metastasis, response, toxicity, PFS and OS – in a 5-year period (from January 2006 to December 2010). **Results:** From a total of 676 patients diagnosed with NSCLC, 330 were candidates for systemic chemotherapy due to advanced disease. Of these, 167 completed 2 lines and 44 patients did 3 therapeutic lines. In this group of 44 patients, 72.8 % were male and the mean age was 61.8 ± 9.4 years. The most frequent histology was adenocarcinoma (66 %), followed by squamous cell carcinoma (27.2 %). At the beginning of the third-line, all patients had PS 0 or 1. Only 34 % had two or more metastatic focus. With a platinum based doublet, as first-line therapy, we observed an objective response in 50 % of the patients and stability in 30 %, with a PFS of 6.4 months. For second-line treatment, options were (according to the drugs used in 1st-line), docetaxel, pemetrexed and erlotinib. Partial response in 30 % of the patients and stability in 52 % was achieved, with a PFS of 5.4 months. Using erlotinib or pemetrexed, we found, after third-line therapy, a partial response in 13.6 % of the patients, stable disease in 36.4 % and progression in the remaining. Analysis of the 44 patients who faced three successive therapeutic lines revealed haematological toxicity grade 3 and 4 in 6.8 % and non-haematological in 13.6 %, during the period of third-line therapy. There was symptomatic improvement in most patients (64 %), symptomatic stability in 9 % and progressive worsening in 27 % of patients. The PFS was 4.2 months. The overall survival in this group ($n = 44$) was 24.05 months. **Conclusions:** Third-line treatment was the option to 13.3 % of the patients starting systemic therapy. Excellent PS, good response to previous therapy lines with little toxicity contributed to a good symptom control and overall survival exceeding 24 months. Further studies, prospective and multicentre, are desirable to optimize the selection of patients for successive therapeutic lines.

Keywords: NSCLC, third-line therapy, erlotinib

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão, doença raríssima no início do século XX, é hoje uma das principais causas de morte por doença oncológica a nível mundial. O número de novos casos aumenta vertiginosamente todos os anos, paralelamente ao aumento do consumo de tabaco, níveis de poluição ambiental e envelhecimento populacional.

Mais de metade dos novos casos de cancro do pulmão, é diagnosticada numa fase avançada da doença. A quimioterapia é a terapêutica recomendada para mais de 70 % destes casos. Para os restantes 30 %, cerca de metade, porque apresenta marcadores biológicos positivos, beneficia de nova abordagem terapêutica dirigida (ex. mutações do gene do receptor do factor de crescimento epidérmico positivo e terapêutica com inibidores tirosinacina). Para os restantes 15 %, dado o seu estado geral muito degradado com difusa disseminação da doença, recomenda-se o investimento exclusivo na melhor terapêutica de suporte.

Em primeira linha, uma quimioterapia com um duplo (junção obrigatória de um sal de *platina* com um fármaco de terceira geração) aumentou significativamente a sobrevida global e a qualidade de vida destes doentes. Hoje recomenda-se que o regime de quimioterapia seja escolhido em função da histologia, já que a combinação *platina* com *pemetrexedo* se mostrou como a melhor opção para a histologia não escamosa. Aprovado a nível europeu, decorre a fase de avaliação nas entidades nacionais do interesse da terapêutica de manutenção com *pemetrexedo* para carcinomas não escamosos com resposta objectiva, após os recomendados quatro ciclos de indução.

Cerca de 60 % dos doentes que cumpriram uma primeira linha, são, após progressão, candidatos a uma terapêutica de segunda linha. En-

tre nós, desde há vários anos, temos aprovados para utilização, dependente do estado geral, histologia e carga tumoral global três fármacos: *docetaxel*, *pemetrexedo* e *erlotinib*. Estes fármacos, embora associados a um modesto aumento na sobrevida global, trouxeram aos nossos doentes significativa melhoria da qualidade de vida e do controlo de sintomas demonstrado em múltiplos estudos de fase III.

Em Portugal, *erlotinib* é o único agente aprovado em terceira linha, baseado num estudo positivo, já com alguns anos, comparando *erlotinib* com a melhor terapêutica de suporte.

Na última década, temos assistido a um maior número de doentes candidatos a uma terceira linha, iniciada com o objectivo paliativo de controlo de sintomas com escassos efeitos secundários. Este aumento advém possivelmente do melhor resultado e controlo de toxicidade conseguido com as terapêuticas em primeira e segunda linhas; da influência da histologia na decisão terapêutica; do maior investimento na terapêutica de suporte associada à quimioterapia e do controlo activo das múltiplas co-morbilidades.

É nossa preocupação a correcta selecção de pacientes candidatos a uma terceira linha. Procedemos à análise retrospectiva dos nossos doentes que cumpriram três linhas terapêuticas por carcinoma pulmonar de não pequenas células, em fase avançada. Foi objectivo do nosso trabalho, avaliar a nossa selecção e determinar o benefício para os doentes, traduzido na taxa de controlo da doença e sobrevida global.

2. POPULAÇÃO E ESTUDO

Avaliamos todos os doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células, doença avançada (CPNPC-DA), que cumpriram três linhas

terapêuticas entre 1 de Janeiro de 2006 e 31 de Dezembro de 2010 (5 anos). Os tratamentos foram realizados no Hospital de Dia da Unidade de Pneumologia Oncológica do Serviço de Pneumologia do Hospital Geral do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Todo o processo de decisão, preparação e administração dos vários fármacos foi realizado segundo normas certificadas europeias e nacionais.

Os critérios de inclusão para avaliação foram: 1) documentação patológica de CPNPC (adenocarcinoma, epidermóide, grandes células ou CPNPC-NOS); 2) estádio IIIB, com derrame pleural maligno provado, ou estádio IV no momento do diagnóstico; 3) tratamento de primeira linha com um duplo de quimioterapia contendo *platina* (*cisplatina* ou *carboplatina*); 4) segunda linha com um dos fármacos aprovados pelas entidades nacionais; 5) radioterapia paliativa focal era permitida (óssea ou cerebral); 6) comprovada progressão após terapêutica de segunda linha; 7) administração de pelo menos dois ciclos de terapêutica em terceira linha.

No momento do diagnóstico inicial, todos os doentes foram avaliados com história clínica completa e exame físico. Relativamente ao *status* tabágico, os doentes foram classificados em: não fumador, se menos de 100 cigarros/vida; ex-fumador, se abandonou hábito tabágico há mais de um ano; e fumador, se mantinha hábito tabágico ou o abandonou há menos de um ano.

Radiograma torácico, tomografia torácica e cerebral e broncofibroscopia, faziam parte da avaliação de todos os doentes. Para completo estadiamento, alguns doentes realizaram cintigrafia óssea, ecografia abdominal e ecocardiograma. Se derrame pleural ou pericárdico, este foi provado cito ou histologicamente como secundário ao carcinoma pulmonar. Se metastização única, esta foi documentada como secundária ao

CPNPC. Progressão após terapêutica oncológica prévia foi documentada por tomografia computorizada e/ou avaliação das lesões alvo.

O *Performance Status* (PS) foi avaliado de acordo com as recomendações da ECOG/WHO, sendo PS 0 estabelecido em doentes totalmente activos, sem restrições nas suas actividades e PS 1 em doentes com restrição apenas para actividade física extenuante, porém capazes de realizar trabalhos menos pesados e mais sedentários.

A melhor resposta à terapêutica, em qualquer linha, foi realizada de acordo com os critérios RECIST. A sobrevivência livre de progressão para cada linha foi calculada desde o início da terapêutica até à progressão documentada clínica ou imangiologicamente. A sobrevivência global foi calculada desde o início da terapêutica de primeira linha à morte. A toxicidade foi avaliada usando o sistema de graduação do National Cancer Institute.

A análise estatística foi efectuada usando o programa SPSS versão 20.0. Utilizou-se o método Kaplan-Meier para estimar a sobrevivência global.

3. RESULTADOS

No período do estudo, diagnosticámos no nosso centro 676 doentes. Destes, 330 apresentaram-se em estádio IIIB com derrame ou IV e apresentavam os critérios de inclusão para esta avaliação; 167 (50,6 %) cumpriram duas linhas e 44 doentes (13,3 %) com CPNPC-DA, receberam três linhas terapêuticas.

Nestes 44 doentes, encontramos 32 homens (73 %) e 12 mulheres (27 %). A idade média foi de $61,8 \pm 9,4$ anos. Na avaliação dos hábitos tabágicos encontramos 27,2 % de fumadores, para 36,4 % de ex-fumadores e igual percentagem de não fumadores. O PS ao início da terceira linha era de 0 em 22,7 % e 1 em 77,3 % dos casos. A histolo-

gia predominante foi de adenocarcinoma em 29 doentes (66 %), carcinoma epidermoide em 12 doentes (27,2 %), carcinoma de grandes células em 2 doentes (4,5 %) e um caso de CPNPC-NOS. Cerca de 2/3 dos doentes apresentavam apenas um órgão metastático identificado enquanto os restantes apresentavam doença metastática multiorgânica (Tabela I).

Tabela I. Características demográficas e clínicas da população

Características do grupo (44 doentes)	N (%)
Género	
Masculino	32 (72,8 %)
Feminino	12 (27,2 %)
Idade (anos)	
Média	61,8
Desvio Padrão	9,4
Status tabágico	
Ex-Fumador	16 (36,4 %)
Não fumador	16 (36,4 %)
Fumador	12 (27,2 %)
Performance Status (ECOG)	
0	10 (22,7 %)
1	34 (77,3 %)
Histologia	
Adenocarcinoma	29 (66 %)
Carcinoma Epidermóide	12 (27,2 %)
Carcinoma de Células Grandes	2 (4,5 %)
CPNPC – NOS	1 (2,3 %)
Metastização	
1 órgão	29 (66 %)
2 ou mais órgãos	15 (34 %)
Principais locais de metastização	
Pulmão	34 (77,3 %)
Osso	18 (40,9 %)
Pleura	2 (4,5 %)
Cérebro	1 (2,3 %)
Supra-renal	1 (2,3 %)
Ganglionar	1 (2,3 %)

Nestes 44 doentes a opção de primeira linha foi de um duplo com *carboplatina* (70,5 % dos doentes, n = 31) com um fármaco de 3.^a geração: *gemcitabina* (61,5 %), *paclitaxel* (4,5 %) ou *vinorelbina* (4,5 %), ou de um duplo com *cisplatina* (29,5 % dos doentes, n = 13) com *gemcitabina* (18,1 %) ou *vinorelbina* (11,4 %).

A melhor resposta à terapêutica foi: resposta parcial em 22 doentes (50 %), estabilidade em 13 (30 %) e progressão em 9 doentes (20 %). A sobrevida livre de progressão foi de 6,4 meses.

Em segunda linha, *pemetrexedo* foi a opção em 18 doentes (41 %), *docetaxel* em 12 (27,2 %) e *erlotinib* em 14 doentes (31,8 %). Obtivemos resposta parcial em 13 doentes (30 %), estabilidade em 23 (52,3 %) e progressão em 8 doentes (18 %). A sobrevida livre de progressão foi de 5,4 meses.

Na Tabela II podemos ver os dados relativos à terceira linha terapêutica. A opção neste grupo foi de *erlotinib* em 32 doentes e de *pemetrexedo* nos restantes 12 doentes. Verificou-se resposta parcial em 6 (13,6%), estabilidade em 16 (36,4%) e progressão em 22 (50%) doentes. A sobrevi-

Tabela II. Dados relativos à 3.^a linha terapêutica

Terapêutica de 3. ^a linha (44 doentes)	N (%)
Fármacos	
Erlotinib	32 (72,8 %)
Pemetrexedo	12 (27,2 %)
Melhor Resposta	
Progressão	22 (50 %)
Estabilidade	16 (36,4 %)
Resposta Parcial	6 (13,6 %)
Resposta sintomática (dor, tosse, dispneia, astenia)	
Melhoria	28 (64 %)
Agravamento	12 (27,2 %)
Estabilidade sintomática	4 (9 %)

Tabela III. Dados relativos à evolução do PS e toxicidade ao longo das várias linhas terapêuticas

	1.ª linha	2.ª linha	3.ª linha
Performance Status (ECOG)			
0	30 (68,2 %)	21 (47,7 %)	10 (22,7 %)
1	14 (31,8 %)	23 (52,3 %)	34 (77,3 %)
Toxicidade Hematológica (grau 3&4)			
	8 (18,1 %)	7 (15,9 %)	3 (6,8 %)
Toxicidade não Hematológica (grau 3&4)			
	7 (15,9 %)	9 (20,5 %)	6 (13,6 %)

vência livre de progressão foi de 4,2 meses. Nos registos clínicos encontramos, no período de terapêutica em terceira linha, uma melhoria sintomática na maioria dos doentes, estabilidade sintomática em 9 % dos casos e progressivo agravamento com necessidade de doses crescentes e mais terapêutica de suporte em 27 % dos doentes (Tabela II).

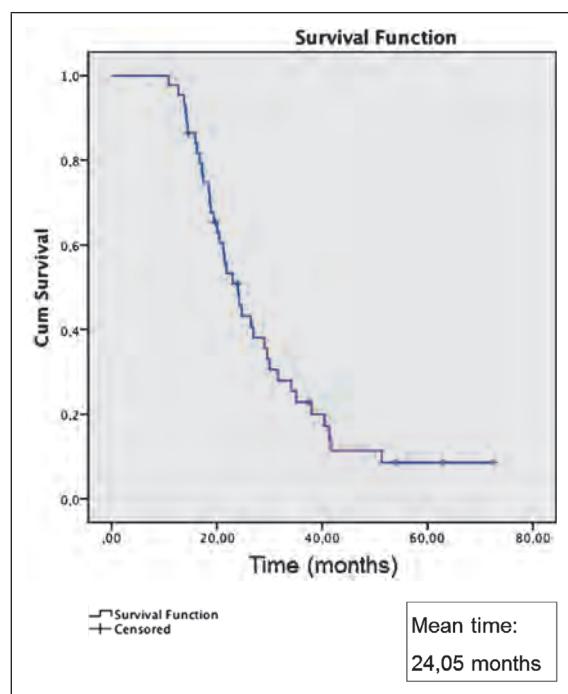


Gráfico 1. Curva de sobrevida

Constatámos uma evolução muito favorável do PS ao longo das várias linhas terapêuticas, descrita na Tabela III, onde é também visível o perfil de toxicidade hematológica e não hematológica, nas três linhas terapêuticas sucessivas.

Nas várias linhas terapêuticas, não se verificaram significativas reduções de dose dos fármacos, adiamentos ou interrupções pela toxicidade mencionada.

A sobrevida mediana global destes 44 doentes foi de 24,05 meses (Gráfico 1).

4. DISCUSSÃO

Apesar das limitações deste estudo, retrospectivo, duma única instituição com número limitado de doentes, ele aponta para determinadas características dos doentes e da sua evolução face à terapêutica que, quando presentes, nos farão presumir da eventualidade de estarmos face a um candidato a várias linhas terapêuticas.

São factores prognósticos bem conhecidos associados à doença oncológica pulmonar avançada um bom *performance status*, um controlo de doença favorável nas linhas anteriores, uma baixa carga tumoral, escassos sintomas relacionados com a doença e escassa perda de peso.

No grupo de doentes que cumpriram três linhas terapêuticas encontramos, um controlo de doença elevado (80 % na primeira linha e 82 % na segunda

linha), a manutenção de um excelente PS ao longo das várias linhas terapêuticas e que culmina com o bom PS apresentado no início da terceira linha. A nossa avaliação mostrou-nos que, neste grupo seleccionado, conseguimos um bom controlo dos sintomas com a terapêutica de terceira linha, pelo que deve ser uma realidade quando na presença de doentes com as características atrás apontadas.

Constatámos a administração das doses calculadas em primeira e segunda linha sem significativas reduções e adiamentos bem como com uma toxicidade controlável e facilmente manuseável.

Apesar dos bons resultados do nosso estudo, traduzidos numa sobrevivência global mediana superior a 2 anos, significativos avanços foram reconhecidos após 2010, como a importância da histologia na opção terapêutica em primeira linha e a terapêutica dirigida baseada em marcadores biológicos.

Incorporar este saber nos resultados do estudo preliminar anterior é o nosso projecto para os próximos anos. De forma prospectiva e multi-institucional, será o caminho futuro para tentar determinar os principais factores prognósticos capazes de aumentar a sobrevivência destes doentes com qualidade de vida. Afinal, é para isso que trabalhamos e investigamos.

BIBLIOGRAFIA

1. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
2. Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, Barata F, et al. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2007; 18 (3): 453-460.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
4. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
5. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-1597.
6. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemonaive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol* 2005; 23: 175-183.
7. Girard N, Jacoulet P, Gainet M, et al. Third line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: Identifying the candidates for routine practice. *J Thorac Oncol*. 2009; 4: 1544-1549.
8. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-4625.
9. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Bronchial Carcinoid Tumors: retrospective analysis of the last 18 years

Tumores Carcinóides Brônquicos: análise retrospectiva dos últimos 18 anos

Inês Ladeira¹, Joana Gomes², Carla Ribeiro¹, Ana Antunes³, Ana Barroso⁴, Sara Conde⁴, Bárbara Parente^{4,5}

inesladeira014@gmail.com

¹ Interna Complementar de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

² Assistente de Pneumologia do Centro Hospitalar do Porto

³ Assistente de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

⁴ Assistente Graduada de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

⁵ Chefe de Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

ABSTRACT

Introduction: Bronchial carcinoid tumors account for approximately 25 % of all neuroendocrine tumors and represent 1-2 % of lung cancers. **Aims:** The aim was to understand epidemiological and clinical features of carcinoid tumors in our population and search for clinical/survival differences between typical and atypical carcinoids. **Material and Methods:** We reviewed records of patients with bronchial carcinoid tumors diagnosed between 1994 and 2012. Epidemiological, clinical, radiological and treatment data was analyzed using SPSS v19.0 with and statistical significance was declared at $p < 0.05$. **Results:** Thirty-three patients were included, 28 typical and 5 atypical carcinoids. Mean age was 53.6 ± 17.3 years. Most patients were not smokers/former smokers (94 %) and none of the patients with atypical carcinoid smoked at the time of diagnosis. No differences were found in gender, age or tobacco use between groups. Twenty-nine patients underwent surgery - 60.1 % lobectomy. Six patients did adjuvant or neo-adjuvant therapy (chemotherapy, thoracic radiation or both). Three patients had disease progression with local tumor growth and other 3 presented liver metastasis. The only patient with atypical carcinoid and local recurrence also had peritoneal metastasis. Mean survival was 103.6 ± 14.0 months (5 died; 1 lost in follow-up). **Conclusions:** Contrary to previous studies, patients with atypical carcinoid were younger than the ones with typical carcinoid and none of the patients with atypical carcinoid tumor was active smokers at the time of diagnosis. The 5-year survival rate was 77.8 % and no difference was found between typical and atypical carcinoids in overall survival.

Key-words: Pulmonary carcinoid tumor, lung cancer, neuroendocrine.

RESUMO

Introdução: Os tumores carcinóides brônquicos representam cerca de 25 % dos tumores neuroendócrinos e 1-2 % dos cancros do pulmão. **Objectivos:** Compreender os aspectos epidemiológicos e clínicos dos tumores carcinóides na nossa população e procurar diferenças clínicas ou de sobrevida entre carcinóides típicos e atípicos. **Material e Métodos:** Foram revistos os processos clínicos dos pacientes com tumores carcinóides brônquicos diagnosticados entre 1994 e 2012. Os dados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e do tratamento instituído foram analisados usando a versão 19.0 do SPSS. O nível de significância estatística adoptado foi de $p < 0.05$. **Resultados:** De um total de 33 pacientes, 28 tinham carcinóides típicos e 5 atípicos. A média de idade foi $53,6 \pm 17,3$ anos. A maioria dos pacientes eram não-fumadores/ex-fumadores (94 %) e nenhum dos pacientes com tumor carcinóide atípico fumava no momento do diagnóstico. Não se encontraram diferenças no género, idade ou hábitos tabágios. Foram submetidos a cirurgia 29 doentes – 60,1 % lobectomia. Seis pacientes fizeram terapêutica adjuvante ou neo-adjuvante (quimioterapia, radioterapia torácica ou ambos). Três pacientes apresentaram progressão da doença com o crescimento local do tumor e outros 3 apresentaram metastização hepática. O único paciente com carcinóide atípico que teve recidiva local da doença também apresentou metastização peritoneal. A média do tempo de sobrevida foi de $103,6 \pm 14,0$ meses (5 morreram e um abandonou o nosso centro). **Conclusões:** Contrariamente aos dados de estudos prévios, na nossa casuística, a idade foi superior no grupo de pacientes com carcinóides atípicos e nenhum dos pacientes com carcinóide atípico era fumador activo. A taxa de sobrevida aos 5 anos foi 77,8 % e não houve diferença significativa na sobrevida dos pacientes com carcinóides típicos e atípicos.

Palavras-chave: Tumor carcinóide brônquico, cancro do pulmão, neuroendócrino.

1. INTRODUCTION

The 2004 World Health Organization (WHO) classification recognized 4 major types of lung neuroendocrine tumors (NETs): typical carcinoid (TC), atypical carcinoid (AC), large-cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) and small cell neuroendocrine carcinoma (SCNEC). A carcinoid tumor is an uncommon malignancy that can arise in a wide range of tissues that harbor neuroendocrine cells with bronchopulmonary system being the second most common location for primary carcinoid tumor. These tumors represent about 1 to 5 percent of all lung tumors and are classified into typical and atypical carcinoids according to the number of mitoses per high power field and the presence or not of necrosis¹. Pathologic evaluation indicates that 90 % of these tumors are well differentiated and show a small degree of mitosis,

pleomorphism, necrosis and these characteristics define a typical carcinoid tumor². The remaining 10 %, which is characterized by increased mitotic activity, nuclear pleomorphism, and cellular irregularity is categorized as atypical carcinoid tumor and are associated with higher rate of metastasis at diagnosis than typical carcinoid tumors^{3,4}.

Typical carcinoid tumors usually occur during the fifth decade while the atypical forms appear during the sixth decade of life^{5,6}. The reports of gender ratio for pulmonary carcinoids has varied among different studies, with some reporting a female predominance^{7,12} and others indicating no marked gender predilection^{3,8,9}.

Smoking remains an uncertain variable in pulmonary carcinoid tumors¹³. Fink G, et al.⁷ found a positive smoking history in 64 % of patients with AC tumors, but only in 33 % in patients with TC tumors. It has been hypothesized that the diffe-

rence between TC and AC tumors correlation to smoking relates to an increased incidence of less-differentiated tumors.

Bronchial carcinoid tumors have variable radiologic characteristics and solitary pulmonary nodule is the most common appearance¹⁰ and the most common metastatic site. Computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET) imaging may be used to diagnose and stage carcinoid tumors of the lung, however, additional investigation and staging with fluorodeoxyglucose (FDG)-PET scanning remains controversial due to the lower metabolic activity of carcinoid tumors¹³. Approximately 80 % of typical bronchial carcinoids and 60 % of atypical tumors express somatostatin receptors and can be imaged with somatostatin receptor scintigraphy, also known as octreotide scanning^{14,15}.

The recently published seventh edition of the UICC/AJCC TNM system, recommended TNM for staging of pulmonary carcinoids^{16,17}.

Surgical resection with lymph node dissection is the treatment of choice and survival is generally good, with reported 5-year survival rates of between 44 % and 97 %^{7,19}. Nowadays various bronchoscopic methods of treatment, such as Nd-YAG laser are available for surgically unresectable tumors, tumor recurrence and non-progressive extraluminal lesions^{20,21}.

The aim of this study was to review the clinicopathologic data and treatment outcome of the patients with carcinoid tumor referred to Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia between 1994 and 2012.

2. MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted on patients with pathologically confirmed carcinoid tu-

mor. Clinical files were reviewed and the following data was collected: demographics, clinical presentation, history of tobacco consumption, location of tumor as determined by computed tomography (CT) and fiberoptic bronchoscopy, hilar or mediastinal lymph node involvement, distant metastasis (using thoracoabdominal CT scan, abdominal ultrasound, FDG-Positron Emission Tomography, Octreotide scanning and ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET scanning), histology (biopsies obtained in fiberoptic bronchoscopy and/or of the resected tumor) and treatment modalities (surgery, chemotherapy, radiation or somatostatin analogues). The patients were categorized according to the typical or atypical characteristics of the tumor.

The data were analyzed using version 19.0 of SPSS. Descriptive statistical analysis results were presented as absolute or relative frequencies. Differences between groups for categorical variables were analyzed using the chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate, groups for numerical variables were analyzed using t-test. Kaplan-Meier estimates were performed for survival analysis. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

3. RESULTS

A total of 33 patients, 18 males and 15 females (Figure 1), with the mean age ($\pm SD$) of 53.6 \pm 17.3 years (ranging between 22 and 77 years old) were included in our study. Twenty-three patients were non-smokers, 8 former smokers and 2 current smokers (Figure 2).

According to performance status and using ECOG/WHO/Zubrod score, 14 patients were Zubrod 0 and 19 were Zubrod 1. Six patients referred 5 % weight loss at the time of diagnosis; the others didn't report weight loss.

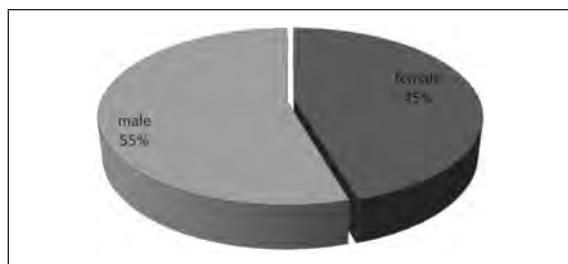


Figure 1. Gender distribution

The majority of patients was diagnosed in the last 6 years (54.5 %) (Figure 3).

Twenty-seven patients (14 males and 13 females) had typical carcinoid tumor and 6 patients (2 females and 4 males) had atypical carcinoid tumor. Two out of 27 cases with typical carcinoid tumor had positive history of tobacco consumption, whereas none of the patients with atypical carcinoid tumor was a current or former smoker (Table I).

Comparing both groups of patients we verified that the group of patients with atypical carcinoid tumors were younger (45.2 ± 20.1 versus 55.5 ± 16.5 years old), although without statistical

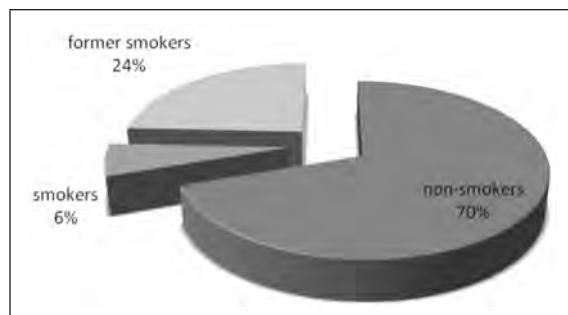


Figure 2. Tobacco use

difference ($p \geq 0.05$). Differences between tobacco use and gender were also not statistically relevant.

All patients were submitted to imagingological evaluation, characterization of the lesion and disease staging using Computerized Tomography (TC) and the diagnosis was established through bronchoscopic, transthoracic or surgical biopsy. Twelve patients were submitted to octreotide scanning (Figure 4) and 11 patients (only 1 with an atypical carcinoid tumor) to ^{68}Ga -DOTA-NOC PET study (Figure 5).

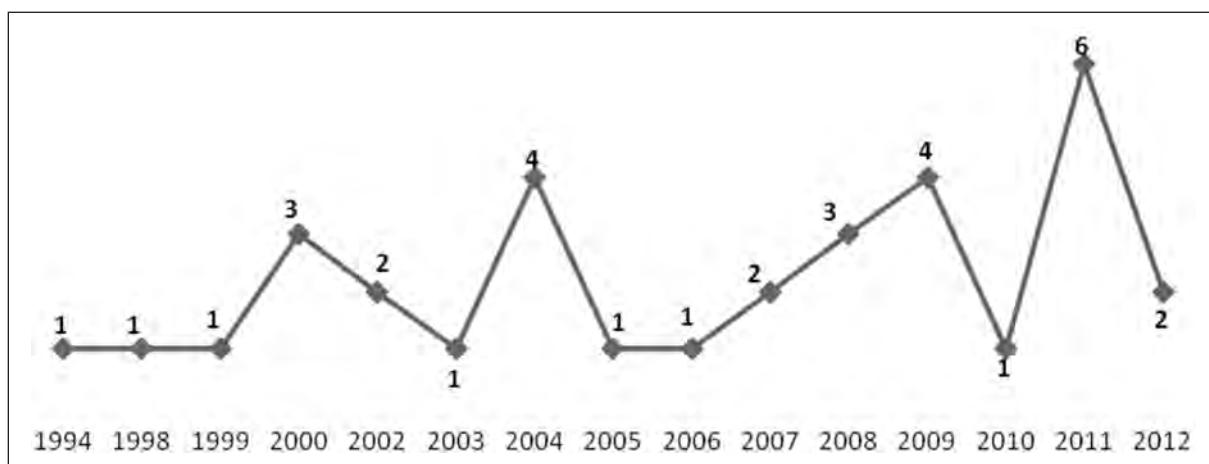


Figure 3. Patients distribution along the last 18 years

Table I. Study population distribution according to histological type

	To- tal	Gender		Age (years)	Tobacco use	
		Male	Female		Non/Former smoker	Active smoker
Typical Carcinoid	27	14	13	55.5±16.5	20/5	2
Atypical Carcinoid	6	4	2	45.2±20.1	3/3	0
p value (CI 95%)		0.665		0.191 (-5.43-26.06)	1.0	

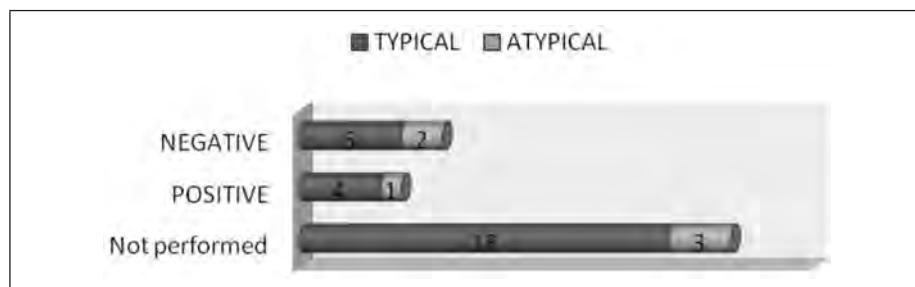


Figure 4. Patients who performed octreotide scanning

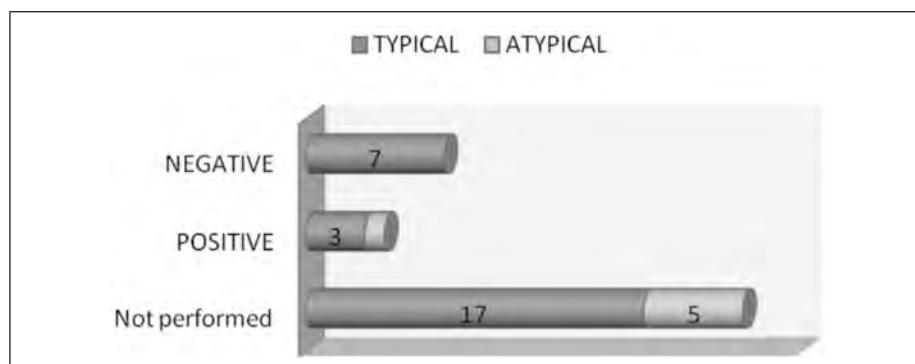


Figure 5. Patients who performed ^{68}Ga -DOTA-NOC PET

Using TNM classification system, most patients were classified as IA or IB - 24 patients (Figure 6). Of the 2 patients with IIIA stage, 1 was a typical carcinoid and the other was atypical carcinoid.

At the time of diagnosis, 29 patients were submitted to surgery, mostly lobectomy (60.1%). Four

patients were not submitted to surgery: 2 patients were not fit for surgery due to their advanced age, co-morbidities and poor pulmonary function and 2 patients refused surgical treatment – Table II. One patient was only submitted to thoracic radiation because he refused all other treatment options, namely surgery and chemotherapy. Two

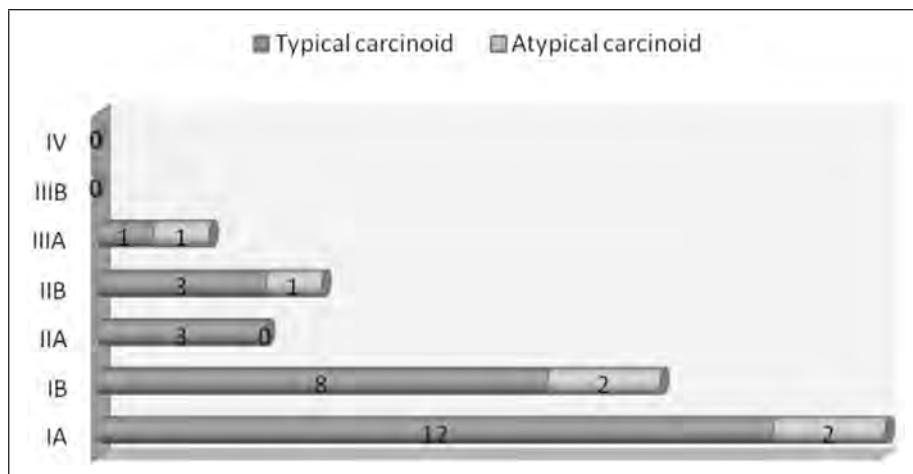


Figure 6. Patients distribution according to histological type and TNM stage

Table II. First-line treatment options and disease progression

	Total patients	First line therapy			Refused treatment	Disease Progression
		Surgery	Adjuvant and neo-adjuvant Chemotherapy	Thoracic Radiotherapy		
Typical Carcinoid	27	Lobectomy – 16 Bilobectomy – 1 Pneumonectomy - 6 Wedge resection - 1	Carboplatin + etoposide – 1	3	3	No progression- 23 Local invasion – 1 Liver metastasis – 3
Atypical Carcinoid	6	Lobectomy – 4 Wedge resection - 1	Carboplatin + etoposide – 2	1	1	No progression- 4 Local invasion – 1 Local invasion + Peritoneal metastasis – 1

patients were submitted to surgery, chemotherapy and thoracic radiation, 2 to surgery and chemotherapy and 2 to surgery and adjuvant thoracic radiation.

Despite first-line treatment, 3 patients had disease progression with local tumor growth and other 3 presented liver metastasis. There were two patients with atypical carcinoids who had local recurrence of disease: the first had also peritoneal metastasis (diagnosed later in the course of 2nd line therapy) and the second refused treatment

at diagnosis (in 2006), abandoned follow-up observation and returned in 2012, with thoracic mass growth. Due to disease recurrence and according to patient and tumor characteristics (age, comorbidities, somatostatin scanning and ⁶⁸Ga-DOTA-NOC results), 2nd and 3th line therapies included metastasectomy of liver tumor, chemotherapy with pemetrexed or docetaxel, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide therapy or support therapy – Table III. The patient with an atypical carcinoid who returned 5 years

Table III. Recurrence disease and treatment options

		2nd line therapy				3rd line therapy		4th line therapy
		Liver metastasis removal	Chemotherapy with Docetaxel	Somatostatin analogue	Best support treatment	Chemotherapy with Pemetrexed	Peptide receptor radionuclide therapy	Somatostatin analogue
Local growth (3)	Typical (1)			1				
	Atypical (2)		1	1				
Liver metastasis (3)	Typical (3)	1		1	1		1	
	Atypical (0)							
Peritoneal metastasis (1)	Typical (0)							
	Atypical (1)					1		1

latter with a bigger mass had no surgical conditions due to the mass size and his location (contact with the mediastinum) and since ^{68}Ga -DOTA-

NOC study was positive in the pulmonary mass but showed no other sites suggestive of metastasis the patient was proposed to somatostatin analogues, which he accepted.

Of the 33 patients included, 5 died (overall survival 133.6 ± 14.0 months). The mean global survival in the typical carcinoid group was 137.6 ± 14.2 months and the atypical carcinoid patients had mean survival of 103.7 ± 0 months. Comparing both groups there was no statistical difference between survival ($p = 0.864$) although we have to consider that the number of patients with atypical carcinoids was quite small (6 patients) – Figure 7.

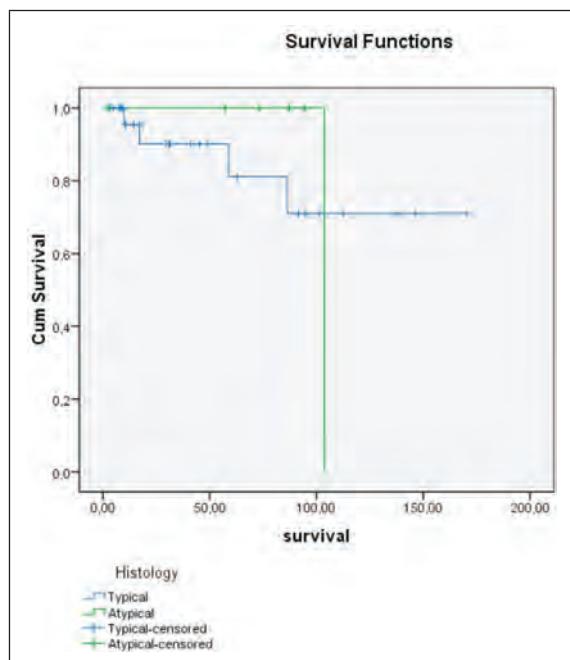


Figure 7. Survival analysis in both groups

4. DISCUSSION

Carcinoid tumors represent an uncommon malignancy with limited medical therapeutic options. Given the indolent nature of this disease, aggressive local modalities of care including surgery and radiotherapy are appropriate, although in the advanced metastatic setting, chemotherapy remains an alternative option. According to the available literature^{7,11,12} bronchial carcinoids occur

in 0.2–2 per 100,000 individuals per year. We found an estimate of approximately 2 patients per year (~0.66/100,000 individuals), with most patients being diagnosed in the last 6 years, which may represent a higher medical service use and the improvement in the diagnostic procedures.

In our study, the male to female ratio was 1/1.2, which is in accordance with previous studies indicating no gender predilection although some studies have reported slightly higher occurrence of disease in female gender^{7,11}. Our patients' mean age, at the time of diagnosis, was 53.6 ± 17.3 years which is higher than the data found in most clinical series^{11,22,23} and the patients with atypical carcinoids were younger (although it had no statistical difference), which also is also discordant where patients with atypical carcinoids are usually older. Most patients with typical carcinoid tumors had no history of tobacco consumption and none of the patients with atypical carcinoid tumor were active smokers in our study, which differs from most literature^{7,24,25}, specially when considering atypical carcinoids.

In previous studies, typical and atypical bronchial carcinoids had five-year survival rates ranging from 87–100 to 30–95 %, respectively. Our 5-year survival rate can not be used as a parameter since most of our patients were diagnosed in the last 6 years. If we consider only patients with diagnosis established for more than 5 years, the 5-year survival rate is 77.8 %. We found no statistical difference between typical and atypical carcinoids global survival, against previous studies findings but we had only 6 atypical carcinoids in our study and only one died.

REFERENCES

1. Jamaati H, Khodadad K, Dehnad A, et al. Pulmonary Carcinoid Tumor. *Tanaffos* 2002; 1(2): 51-56.
2. Davila DG, Dumm WF, Tazelaar HD, et al. Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(8): 795-803.
3. Slodkowska J, Langfort R, Rudzinski P, et al. Typical and atypical pulmonary carcinoids-pathologic and clinical analysis of 77 cases. *Pneumol Alergol Pol* 1998; 66(5-6): 279-303.
4. Chen LC, Travis WD, Krug LM. Pulmonary neuroendocrine tumors: what (little) do we know? *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 623-630.
5. Vadasz P, Palfy G, Egervary M, et al. Diagnosis and treatment of bronchial carcinoid tumors: clinical and pathologic review of 120 operated patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7(1): 8-11.
6. Smolle-Juttner FM, Popper H, Klemen H, et al. Clinical features and therapy of typical and atypical bronchial carcinoid tumors (grade 1 and grade 2 neuroendocrine carcinoma). *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7(3): 121-125.
7. Fink G, Krelbaum T, Yellin A, et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis and outcome in 142 cases in Israel and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119(6): 1647-1651.
8. Travis WD. Lung tumours with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer* 2009; 45 (Suppl. 1): 251-266.
9. Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, et al. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70-76.
10. Pareja E, Arnau A, Artigues E, et al. Bronchial carcinoid tumors: a prospective study. *Arch Bronconeumol* 1998; 34(2): 71-75.
11. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A five-decade analysis of 13 715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
12. Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, et al. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2,391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1295-1300.
13. Bertino EM, Confer PD, Colonna JE, Ross P, Otterson GA. Pulmonary Neuroendocrine/Carcinoid Tumors - A Review Article. *Cancer* 2009; 115: 4434-4441.
14. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008; 113 (1): 5-21.

15. Yellin A, Zwas ST, Rozenman J, et al. Experience with somatostatin receptor scintigraphy in the management of pulmonary carcinoid tumors. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 712-716.
16. Travis WD, G ironoux DJ, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1213-1223.
17. Rusch VW, Appleman HD, Blackstone E, et al. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. Chicago: American Joint Commission on Cancer/Springer; 2009. p. 253-270.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. Available at: www.nccn.org (accessed on August 22, 2011).
19. Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung Cancer* 2002; 37: 127-135.
20. Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, et al. Bronchoscopic therapy in patients with intralu-
- minal typical bronchial carcinoid. *Chest* 1995; 107(2): 556-558.
21. Cortese DA, Edell ES. Role of phototherapy, laser-therapy, and brachytherapy prosthetic stents in the management of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14(1): 149-159.
22. Filosso PL, Rena O, Donati G, et al. Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123(2): 303-309.
23. García-Yuste M, Matilla JM, Alvarez-Gago T, et al. Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish multicenter study. Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumonology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR). *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1): 258-263.
24. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol* 2000; 31(10): 1255-1265.
25. Matilla Gonzalez J, Garcia-Yuste M, Moreno-Mata N, et al. Typical and atypical carcinoid tumors (NEC grades 1 and 2): prognostic factors in metastases and local recurrence (abstract). *Lung Cancer* 2005; 49(2 Suppl.): S60.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Erlotinib no tratamento do cancro do pulmão não pequenas células em progressão

Erlotinib for patients with progressive non-small cell lung cancer

Teresa Gomes¹, Ana Fernandes²

teresafbgomes@gmail.com

¹ Interna Complementar de Pneumologia, ² Chefe de Serviço de Pneumologia.
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

RESUMO

Introdução: O erlotinib, um inibidor do domínio tirosinacinaise do recetor do fator de crescimento epidérmico, está aprovado no tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) em progressão após quimioterapia (QT) convencional. **Objectivo:** Avaliar os resultados do tratamento dos doentes com CPNPC submetidos a tratamento com erlotinib após QT convencional com erlotinib. **Método:** Análise retrospectiva dos processos clínicos de 42 doentes com CPNPC submetidos a tratamento com erlotinib após QT convencional, no período de 1 de maio de 2007 a 30 setembro de 2012. Procedeu-se a avaliação da sobrevivência livre de progressão (SLP) da doença, sobrevivência global (SG), resposta imitológica e tolerância. **Resultados:** 57,4 % dos doentes eram do género feminino, com idade mediana de 69 anos (42-86 anos); 57,1 % eram não fumadores e 83,3 % apresentavam adenocarcinoma. No início da terapêutica, 88,1 % dos doentes encontravam-se em estádio IV e 81 % com *performance status* (PS) 0/1. Ocorreu, pelo menos uma reação adversa ao erlotinib, em 69 % dos doentes sendo esta grave em 12 % dos doentes, o que obrigou à suspensão e redução da dose do erlotinib em 9,5 % e 2,4 % dos doentes tratados, respetivamente. A taxa de resposta foi de 26,6 % e o tempo mediano até à progressão foi de 5,7 meses. A SLP de doença mediana foi de 10 meses (Intervalo de confiança [IC] a 95 %, 6,7-13,2 meses). Faleceram 66,7 % dos doentes, sendo a SG mediana de 22,3 meses (IC 95 %, 16,4-28,2 meses). Verificaram-se maiores SLP e SG para o género feminino, não fumadores, adenocarcinoma, PS 0/1 e ocorrência de efeitos adversos nomeadamente o rash cutâneo. **Conclusão:** O erlotinib mostrou ser bem tolerado e eficaz no aumento da sobrevivência dos doentes com CPNPC em progressão após QT convencional.

Palavras-chave: erlotinib, carcinoma de pulmão não pequenas células, recetor do fator de crescimento epidérmico, reações adversas, sobrevivência.

ABSTRACT

Background: Erlotinib is a specific epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, approved to use in the second and third-line treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) with advanced or metastatic disease. **Purpose:** Evaluate results of erlotinib treatment in NSCLC patients treated with erlotinib after conventional chemotherapy. **Methods:** A retrospective analysis of 42 patients with NSCLC treated with erlotinib after conventional chemotherapy, between 1st May 2007 and 30th September 2012. We evaluated the progression free survival (PFS), overall survival (OS), imaging response and tolerance. **Results:** 57.4 % patients were female; median age was 69 years (42-86 years); 57.1 % were non-smokers and 83.3 % had adenocarcinoma. At the beginning of erlotinib, 88.1 % of patients were in stage IV and 81 % had performance status (PS) 0/1. Sixty-nine % of patients experienced at least one adverse event to erlotinib, which was severe in 12 % of patients. The therapy was suspended and reduced in 9.5 % and 2.4 % of patients, respectively. The response rate was 26.6 % and the median time to progression was 5.7 months. The median PFS was 10 months (confidence interval [IC] 95 %, 6.7-13.2 months); 66.7 % of patients died, with a median OS of 22.3 months (95 % IC, 16.4-28.2 months). The longer PFS and OS correlated with female gender, non-smoking, adenocarcinoma, PS 0/1 and occurrence of adverse events including the rash. **Conclusion:** Erlotinib was well tolerated and effective in increasing survival our population with progressive NSCLC after conventional chemotherapy.

Key-words: erlotinib, non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, erlotinib, adverse events, survival.

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão continua a ser a principal causa de mortalidade por cancro em todo o mundo, sendo o Cancro do Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC) o mais comum¹. Apesar da quimioterapia (QT) convencional e da radioterapia no tratamento do CPNPC, a progressão da doença é uma realidade, pelo que nos últimos anos se assistiu a uma enorme procura de novas armas terapêuticas.

Avanços em biologia molecular permitiram identificar alguns marcadores preditores de resposta ao tratamento e com valor prognóstico, como é exemplo o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), constituído por três domínios: extracelular, transmembranar e intracelular, este último ligado à enzima tirosinacinaise (TK).

O EGFR está presente em diversos tumores sólidos estando sobre-expresso em 43 a 89 % do

casos de CPNPC.² A presença de mutações no gene do EGFR, nomeadamente deleções nos exões 19 e 21, têm um importante papel na oncogénese, pois condicionam estímulo anormal do domínio TK que por sua vez conduz à proliferação, angiogénese, metastização e inibição da apoptose da célula tumoral.³ Estima-se que na Ásia a incidência de mutações no EGFR é cerca de 30-40 % e na Europa e EUA é aproximadamente 10 %.⁴

Nos últimos anos, foi desenvolvida uma molécula oral, erlotinib, cujo mecanismo de ação consiste na inibição do domínio TK do EGFR. A taxa de resposta clínica a este fármaco em tumores que expressam EGFR mutado tem atingindo os 70 %. Diversos estudos^{5,6} demonstraram ainda que a sua utilização no tratamento do CPNPC após falência da QT convencional permite aumentar a sobrevivência e qualidade de vida nos doentes com CPNPC, minimizando os efeitos adversos da QT. Por outro lado, comprovaram a sua

eficácia, principalmente em mulheres, não fumadoras, etnia asiática e com adenocarcinoma.⁷

2. OBJETIVO

Avaliar a resposta ao erlotinib sob forma de sobrevida livre de progressão da doença (SLP), sobrevida global (SG), resposta imunológica e tolerância dos doentes submetidos a tratamento com erlotinib, 150 mg/dia, por progressão de doença após QT convencional prévia.

3. MÉTODOS

Desenho de estudo: Realizou-se uma análise retrospectiva dos processos clínicos de todos os doentes com diagnóstico de CPNPC seguidos na Unidade de Pneumologia Oncológica do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro de 1 de maio de 2007 a 30 de setembro de 2012.

Critérios de inclusão: Doentes submetidos a tratamento com erlotinib, 150 mg/dia, por progressão de doença após QT convencional prévia.

Critério de exclusão: Indivíduos que efetuaram o tratamento com erlotinib por um período inferior a 3 meses.

Dados analisados: Foram recolhidos dados demográficos (sexo, idade, etnia) e clínicos: hábitos tabágicos, data de diagnóstico, tipo histológico, número e tipo de esquemas de QT realizados, data de início do erlotinib, dose do fármaco, estádio da doença no início do erlotinib de acordo com a 7.^a edição da Classificação TNM⁷, PS de acordo com a escala ECOG⁸ (*Eastern Cooperative Oncology Group*), resposta ao fármaco de acordo com critérios RECIST⁹ (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*: resposta completa – RC, resposta parcial – RP, doença estacionária

– DE, doença em progressão – DP), reações adversas de acordo com os critérios da *National Cancer Institute*, versão 3.0,⁸ e o motivo de descontinuação do erlotinib.

A SLP foi avaliada desde a primeira administração do erlotinib até à data de progressão da doença (segundo critérios RECIST trimestrais), data de morte ou data do último contato com o doente. A SG foi determinada desde a data do diagnóstico até à data de morte, independentemente da sua etiologia, ou data do último contacto com o doente.

Análise estatística: A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando o programa SPSS (versão 17.0) para Windows 7 e foi adotado um nível de significado estatístico inferior a 0.05. Para o cálculo da sobrevida utilizou-se o método de Kaplan-Meier. Utilizou-se uma análise multivariada com modelo de Cox.

4. RESULTADOS

Características dos doentes: Durante o período estudado, foram submetidos a tratamento com erlotinib 42 doentes com diagnóstico de CPNPC em progressão após QT convencional. A pesquisa de mutação para o EGFR, disponível na Unidade apenas em 2012, foi efetuada em 8 dos doentes, sendo positiva em 4.

Todos os doentes eram de raça caucasiana, com idade mediana 69 anos (42-86 anos) e maioria do género feminino (n = 22; 52,4%). Relativamente aos hábitos tabágicos, a maioria (n = 24; 57,1%) dos doentes eram não fumadores e o subtipo histológico de CPNPC mais prevalente era o adenocarcinoma. À data de início do erlotinib, 88,1% dos indivíduos encontravam-se em estádio IV e 78,6% com PS 1. Todas as características da amostra estão descritas na Tabela I.

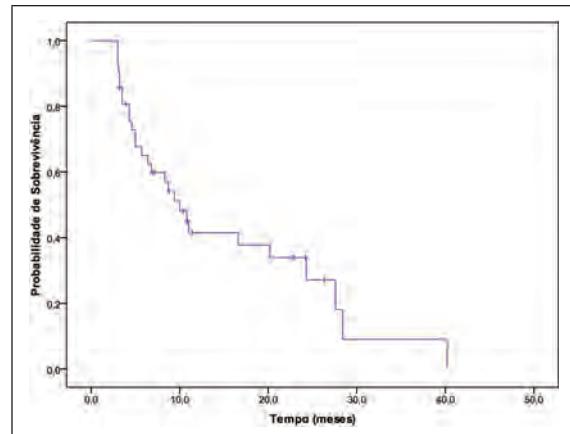
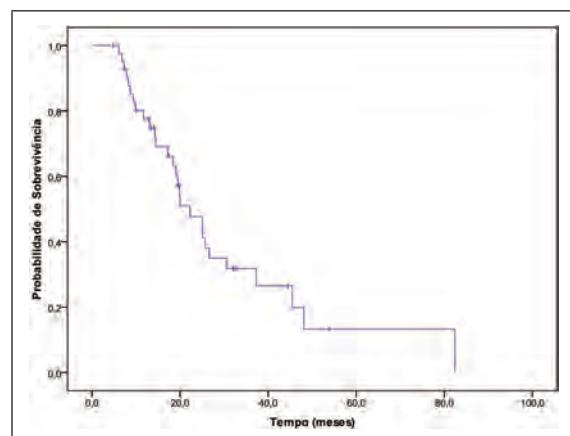
Tabela I. Características da amostra (n = 42)

Características	n (%)
Género	
Feminino	22 (52,4)
Masculino	20 (47,6)
Raça Caucasiana	42 (100)
Hábitos tabágicos	
Fumador/Ex-fumador	18 (42,9)
Não fumador	24 (57,1)
Tipo Histológico do CPNPC	
Adenocarcinoma	35 (83,3)
Carcinoma Epidermóide	2 (4,8)
Indiferenciado	5 (11,9)
Estadio TNM ao início do erlotinib	
IIIB	5 (11,9)
IV	37 (88,1)
Performance status ao início de erlotinib*	
0	1 (2,4)
1	33 (78,6)
2	8 (19,0)
Quimioterapia prévia	
1 linha	26 (61,9)
2 linhas	13 (31,0)
3 linhas	3 (7,1)

*De acordo com a escala ECOG

Resposta e sobrevivência: O erlotinib foi introduzido na maioria (61,9 %) dos casos após duas linhas de quimioterapia convencional. De acordo com os critérios RECIST nenhum doente atingiu critérios de RC. A maioria (54,8 %, n = 23) apresentou DE, 26,2 % (n = 11) RP e 19,0 % (n = 8) DP. O tempo mediano até à progressão foi de 5,7 meses.

Vinte e oito doentes (66,7 %) faleceram, todos em contexto da progressão da doença neoplásica. A SG mediana foi de 22,3 meses (Intervalo de confiança [CI] a 95 %, 16,4-28,2 meses) e a SLP de doença mediana foi de 10 meses (IC 95 %

**Figura 1.** Sobrevida global dos doentes**Figura 2.** Sobrevida livre de progressão da doença após o início do erlotinib

6,7-13,2 meses). As Figuras 1 e 2 representam as respetivas curvas de Kaplan-Meier.

Toxicidade: Vinte e nove doentes (69 %) apresentaram pelo menos um efeito adverso ao erlotinib, dos quais 5 foram considerados graves (grau ≥ 3). As reações cutâneas foram as mais frequentes, conforme representado na Tabela II.

Tabela II. Reações adversas relacionadas com Erlotinib (n = 29)

Reações Adversas*	n	Grau ≥3
N.º de doentes com reação adversa	29	5
Cutâneas		
Rash	21	1
Paroníquia	3	—
Foliculite	2	—
Quelilite	2	—
Hipertricose	1	—
Gastrointestinais		
Diarreia	15	3
Oculares		
Queratoconjuntivite seca	3	—
Infecções		
Empiema	1	1
Redução de dose do fármaco	1	
Suspensão do fármaco	4	

* Common Toxicity and Adverse Effects Criteria from ECOG

Apesar da terapêutica profilática, as reações cutâneas foram as mais frequentes. A gravidade dessas reações motivou a suspensão da terapêutica em 4 doentes (3 doentes com diarreia grau 3 e 1 doente com empiema) e a redução da dose em 1 doente com rash cutâneo, com boa tolerância à posteriori. Ao longo do tratamento foram documentados 2 casos de acidente vascular cerebral que também motivaram a suspensão terapêutica.

Análise de subgrupos: Na análise dos dados com o modelo de Cox verificou-se que o género feminino, não fumadores, o adenocarcinoma, o PS 0/1 e a ocorrência de reações adversas se associaram a maior SLP e SG, conforme está descrito na Tabela III. Considerando as diferentes reações adversas verificou-se que os indivíduos que desenvolveram rash cutâneo apresentaram maior SLP. Quando analisados o número e tipo de QT efetuada (platino, pemetrexedo ou taxano)

não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na resposta ao erlotinib e consequentemente na SLP ou SG.

5. DISCUSSÃO

Na nossa amostra, a terapêutica com erlotinib obteve uma taxa de resposta reduzida (26,2 %), embora superior à descrita em alguns estudos.¹⁰ Contudo, verificou-se uma elevada percentagem de estabilização da doença, que por sua vez também teve impacto na sobrevida dos doentes. A SG e SLP medianas foram superiores às descritas nos estudos BR.21⁴ e TRUST¹⁰, com uma taxa de sobrevida a um ano superior a 40 %. A duração média da resposta ao erlotinib também esteve de acordo com o descrito na literatura.^{4,10}

Neste estudo foram também identificados fatores clínicos com impacto no prognóstico, nomeadamente o género feminino, ausência de hábitos tabágicos e o subtipo histológico adenocarcinoma, que se associaram a maior SLP e SG.¹¹ Constatou-se ainda, que os doentes com melhor PS (0/1) obtiveram maior SLP e SG. Este dado torna-se importante, dado que tendo sido sugerido que o erlotinib deve ser reservado para doentes com pior PS em detrimento da quimioterapia convencional, pela sua reduzida toxicidade.¹²

O número de esquemas de quimioterapia convencional, bem como os diferentes citostáticos administrados previamente (platino, pemetrexedo ou taxano) não tiveram impacto na resposta ao erlotinib bem como na SLP e na SG. É de salientar que, embora a maioria dos tumores do pulmão desenvolvam resistência aos citostáticos não existe reação cruzada documentada relativamente aos inibidores do EGFR.^{13,14}

Tabela III. Factores que contribuíram para maior sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global

	Sobrevida livre de progressão			Sobrevida global		
	Mediana (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	p	Mediana (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	p
Idade						
< 65 anos	8,3	1,23(0,41-5,51)	0,680	20,9	1,12(0,42-2,91)	0,831
≥ 65 anos	7,6			17,3		
Sexo						
Feminino	10,2	0,24(0,06-0,89)	0,031	19,8	0,14(0,04-0,52)	0,003
Masculino	6,1			17,8		
Tabaco						
Não	10,4	0,51(0,12-0,83)	0,047	19,8	0,61(0,23-0,91)	0,048
Sim	6,1			15,9		
Histologia						
Adenocarcinoma	10,8	0,63(0,42-0,81)	0,045	25,7	0,59(0,35-0,82)	0,049
Outro	7,2			17,2		
PS						
0/1	8,5	0,62(0,25-0,93)	0,044	26,2	0,83(0,25-0,92)	0,049
2/3	6,1			17,3		
QT prévia						
< 2 linhas	9,4	0,89(0,25-4,73)	0,372	19,7	0,78(0,22-2,35)	0,461
≥ 2 linhas	6,1			15,4		
Efeitos Adversos						
Não	5,0			14,0		
Sim	8,8	0,17(0,03-0,91)	0,045	19,9	0,02(0,01-0,16)	0,001
Rash cutâneo						
Não	6,6			14,3		
Sim	9,8	0,60(0,27-0,89)	0,037	20,0	0,75(0,35-0,98)	0,046
RECIST*						
Parcial	17,1	0,67(0,45-0,83)	0,030	31,4	0,58(0,43-0,85)	0,045
Estacionária	8,8			14,5		

† IC: Intervalo de Confiança; *

A maioria dos doentes desenvolveu pelo menos uma reação adversa ao erlotinib, com boa tolerância, o que se associou a uma maior sobrevida. Foram documentadas reações adversas graves em 12 % dos doentes submetidos a tra-

tamento, valor um pouco aumentado relativamente a outras séries.^{4,10} À semelhança de outros estudos¹⁵ o rash cutâneo foi o efeito adverso mais prevalente e associou-se a maior SLP e SG.

6. CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que o erlotinib é bem tolerado e contribui para a sobrevida dos doentes com CPNPC em progressão após QT convencional, principalmente quando utilizado em doentes selecionados. Por outro lado a presença de efeitos adversos e a ocorrência de rash cutâneo associaram-se também a maior SLP e SG. A natureza retrospectiva do estudo bem como a amostra reduzida são duas limitações importantes deste estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225–249.
2. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The Biology of Epidermal Growth Factor Receptor in Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4227-4232.
3. Pal SK, Figlin RA, Reckamp K. Targeted Therapies for Non-Small Cell Lung Cancer: An Evolving Landscape. *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1931-1944.
4. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-132.
5. Langer CJ, Mok T, Postmus PE. Targeted agents in the third-/fourth-line treatment of patients with advanced (stage III/IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev* 2012; 39(3): 252-260.
6. Ganjoo KN, Wakelee H. Review of erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Biologics: Targets & Therapy* 2007; 1(4): 335–346.
7. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung Cancer Staging System. *Chest* 2009; 136: 260-271.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5: 649-655.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaertsc J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
10. Heigener DF, Wu YL, Zandwijk N, et al. Second-line erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Subgroup analyses from the TRUST study. *Lung Cancer* 2011; 74: 274– 279.
11. Ming-Sound T, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in Lung Cancer-Molecular and Clinical Predictors of Outcome. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 134-144.
12. Ramalingam S, Sandler AB. Salvage therapy for advanced non-small cell lung cancer: factors influencing treatment selection. *Oncologist* 2006; 11(6): 655–665.
13. Pérez-Soler R, Abraham C, Hammond LA, et al. Determinants of Tumor Response and Survival with Erlotinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3238-3247.
14. Dai Q, Ling Y-H, Iwata KK, et al. Enhanced sensitivity to the HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib HCl (Tarseva, OSI-774) in chemotherapy-resistant tumor cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44: 968.
15. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/ EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology* 2003; 17(Suppl. 12): 23-28.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Hiponatremia na doença oncológica – a propósito de dois casos clínicos

Vanda Areias¹, Agostinho Costa²

vandareias@hotmail.com

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia. Serviço de Pneumologia (Dir. Dr. Ulisses Brito). Hospital de Faro, EPE

² Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia. Serviço de Pneumologia II (Dir.^a Prof.^a Doutora Cristina Bárbara). Hospital Pulido Valente. Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

RESUMO

A hiponatremia é um distúrbio electrolítico frequente, ocorrendo em 1-40 % dos doentes idosos e/ou hospitalizados. Nos doentes com cancro, a hiponatremia pode ser devida à neoplasia primária / metástases ou secundária a intervenções médicas, habitualmente como síndroma de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (SIADH). Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes com hiponatremia. No primeiro caso, esta foi a forma de apresentação inicial de uma neoplasia do pulmão e o segundo era um doente com neoplasia do pulmão sob quimioterapia que surgiu com hiponatremia, como manifestação de progressão da doença. Na sequência dos casos clínicos, fez-se uma revisão das causas e diagnóstico diferencial da hiponatremia, aprofundando mais especificamente a SIADH, nomeadamente ao nível da sua abordagem e terapêutica.

Palavras-chave: hiponatremia, neoplasia do pulmão, secreção inapropriada de hormona anti-diurética, SIADH.

ABSTRACT

Hyponatremia is a common electrolyte abnormality, occurring in 1-40 % of elderly and / or hospitalized patients. In cancer patients, hyponatremia may be due to primary / metastatic disease or secondary to medical interventions, and presents usually as syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). The authors presented two case reports of patients with hyponatremia. In the first case, the diagnosis of lung cancer was made during the investigation of a hyponatremia and the second case was a patient with lung cancer under chemotherapy who developed hyponatremia, related to disease progression. In the sequence of these case reports, we reviewed the causes and differential diagnosis of hyponatremia, specially the SIADH approach and treatment.

Key-words: hyponatremia, lung cancer, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH.

1. INTRODUÇÃO

A hiponatremia é um dos distúrbios electrolíticos mais frequentes e está associada a diversas condições e doenças subjacentes.^{1,2,3}

Diferentes mecanismos fisiopatológicos, podem ser responsáveis por este distúrbio, seja de forma isolada ou como manifestação de uma doença sistémica.

Nos doentes com neoplasia, a hiponatremia pode ser consequência do tumor primário, de metástases ou de terapêuticas médicas. Habitualmente manifesta-se sob a forma de síndroma de secreção inappropriada de hormona anti-diurética (SIADH). A principal neoplasia relacionada com a SIADH é o carcinoma de pequenas células do pulmão (CPPC).³

A relação entre a hiponatremia secundária à neoplasia, a extensão desta, a resposta à terapêutica anti-tumoral e o prognóstico ainda não foi bem estabelecido.^{3,4}

Apesar da maioria dos casos serem ligeiros e assintomáticos, a hiponatremia é clinicamente importante, pois nos casos graves pode causar elevada morbidade e mortalidade⁵ e uma correção rápida deste distúrbio pode conduzir a alterações neurológicas graves e morte.⁶

A propósito de dois casos clínicos, em que o diagnóstico de hiponatremia surge em diferentes fases da doença oncológica e em situações distintas, os autores fazem uma revisão da classificação, diagnóstico diferencial e terapêutica da hiponatremia, mais especificamente da hiponatremia hipotônica.

2. CASO CLÍNICO 1

Doente do género masculino, 68 anos, caucasiano, fumador (50 UMA), comerciante reformado, com antecedentes de enfisema pulmonar, HTA, dislipidemia, poliartrite. Medicado habitual-

Tabela I. Caso clínico 1 – evolução analítica

	Urgência		1.º ciclo QT	2.º ciclo QT	30/12/10
	4/11/10	5/11/10	17-11-10	10/12/10	
Hemoglobina (g/dL)	14,4			12,4	12,2
Leucócitos	5.500			7.840	3.830
- Neutrófilos	56 %			56 %	30 %
Glucose (mg/dL)	93			81	89
Ureia (mg/dL)	13	20		18	34
Creatinina (mg/dL)	0,7	0,7	0,8	0,7	0,9
Ácido úrico (mg/dL)	1,7				
Sódio (mmol/L)	121	123	127	128	140
Potássio (mmol/L)	4,3	3,8	5,2	6,2	5,3
Proteínas totais (g/dL)	7,2				
Albumina (g/dL)	4,3				
Osmolalidade sérica (mOsm/Kg)	241				
Sódio urinário (mmol/24h)	188				
Potássio urinário (mmol/24h)	32				
Osmolalidade urinária (mOsm/Kg)	390				

mente com salbutamol, beclometasona, cilazapril, atorvastatina, tramadol, paracetamol, omeprazol e lorazepam.

Referia, desde Setembro de 2010, anorexia e perda ponderal de 10 % do peso habitual. No final de Outubro de 2010, recorreu ao serviço de urgência por quadro de vómitos alimentares com 4 dias de evolução.

Ao exame objectivo encontrava-se emagrecido, hidratado, apirético, normotensão, sem adenopatias palpáveis, auscultação cardíaca e pulmonar sem alterações, abdómen sem alterações, membros inferiores sem evidência de edema.

Laboratorialmente destacava-se natremia de 112 mmol/L, osmolalidade sérica 241 mOsm/Kg, uremia de 13 mg/dL, uricemia de 1,7 mg/dL, osmolalidade urinária de 390 mOsm/Kg, sódio urinário de 188 mmol/24h. (Tabela I)

Realizou ecografia abdominal, que identificou nódulos hepáticos, e TC toraco-abdomino-pélvica (Figura 1) que demonstrou massa no lobo superior esquerdo (20 x 20 x 45 mm), central, com adenopatias homolaterais e nódulos hepáticos sugestivos de depósitos secundários.

A hiponatremia foi interpretada como sendo consequência de uma síndrome de secreção inappropriada de hormona anti-diurética. O doente



Figura 1. Caso clínico 1 – TC toraco-abdominal de 4/11/2010

teve alta, com indicação de realizar restrição hídrica e ingerir $\frac{1}{2}$ colher de chá com sal 3 vezes por dia, e foi encaminhado para a Consulta de Oncologia Pneumologia.

Efectuou broncofibroscopia, que mostrou sinais indirectos de neoplasia, tendo sido feito escovado e biopsias que foram compatíveis com um carcinoma de pequenas células do pulmão.

Iniciou quimioterapia com carboplatina e etoposido. Apesar da restrição hídrica e dos suplementos de sal, observou-se apenas uma discreta subida do sódio sérico, com normalização dos valores da natremia após o segundo ciclo de quimioterapia (Tabela I).

O doente realizou 4 ciclos de quimioterapia. Não voltou a ser documentada hiponatremia. A TC de reavaliação mostrou redução superior a 75 % da lesão do lobo superior esquerdo e diminuição do número de nódulos hepáticos.

Em Fevereiro de 2011, o doente foi internado por um acidente vascular extenso, acabando por falecer.

CASO CLÍNICO 2

Doente do género masculino, 43 anos, fumador (40 UMA), ex-toxicodependente de heroína em programa de metadona, cabouqueiro de profissão, com antecedentes de hepatite C activa.

Em Dezembro de 2010, na sequência da realização de exames de rotina, foi feito o diagnóstico de adenocarcinoma do pulmão. A PET/TC revelava massa no lobo superior direito, com 6 cm, que se estendia aos grupos ganglionares do mediastino, adenopatias ao nível dos grupos 7, 4R e 4L – T4N3M0, estádio IIIb.

Foi programada quimioterapia com cisplatina e vinorelbina, seguida de radioterapia sequencial.



Figura 2. Caso clínico 2 – radiografia do tórax postero-anterior

Aquando do 3.º ciclo de quimioterapia, na radiografia do tórax surgiu um infiltrado no terço médio direito (Figura 2), que não era visível nas radiografias anteriores e analiticamente apresentava uma hiponatremia de 130 mmol/L. Nesta altura, o doente encontrava-se assintomático e referiu que voltou a consumir heroína.

Perante estas alterações, colocaram-se várias hipóteses de diagnóstico, nomeadamente: pneumonia, progressão da doença e alterações secundárias ao consumo de heroína.

Para melhor esclarecimento do quadro clínico foi pedida TC de tórax (Figura 3), que revelou persistência da massa no lobo superior direito e aparecimento de infiltrado na porção mais externa deste lobo.

Analiticamente documentou-se hiponatremia persistente (128 mmol/L), osmolalidade sérica diminuída (264 mOsm/Kg), aumento do cyfra 21-1 de 3,1 para 4,3 µg/L, sódio urinário de 46 mmol/L, osmolalidade urinária de 340 mOsm/Kg, parâmetros inflamatórios normais.

Perante esta avaliação, admitiu-se progressão da doença que seria confirmada posteriormente.

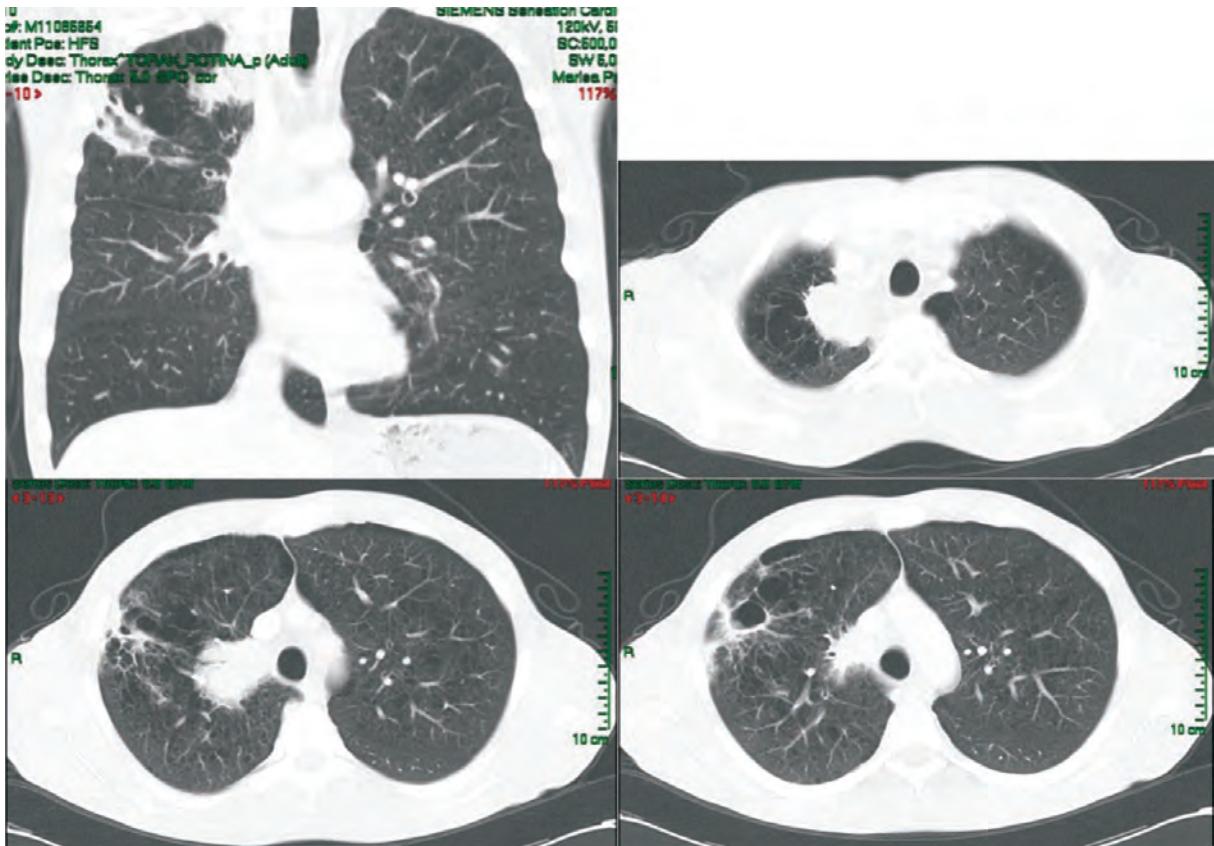


Figura 3. Caso clínico 2 – TC torácica

4. FISIOPATOLOGIA DA HIPONATREMIA

“Alguém come sem sal algo que não tem gosto?”
Job 6:6

O consumo de sal foi descrito há muitos séculos e a sua importância na vida das populações está expressa em vários textos antigos e em palavras de uso corrente tais como *salário, salubre, salutar*.

A necessidade de consumo de sal – cloreto de sódio, NaCl – é fundamental para a homeos-

tasia interna, uma vez que o sódio (Na^+) é o catião mais importante do meio extracelular e o principal responsável pela osmolaridade plasmática.

Regra geral, a hiponatremia corresponde a um excesso de água corporal em relação à quantidade de sódio.

A hiponatremia é definida como uma concentração de sódio no plasma < 135 mmol/L e pode ser classificada relativamente à sua gravidade em ligeira ($[\text{Na}^+]$ de 130-135 mmol/L), moderada ($[\text{Na}^+]$ de 125-130 mmol/L) e grave ($[\text{Na}^+]$ < 125 mmol/L).

A volemia é proporcional à quantidade de sódio corporal total e tem 4 sistemas de controlo: a hormona anti-diurética, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema adrenérgico e o sistema de péptidos natriuréticos.

Classificação e diagnóstico diferencial da hiponatremia

A osmolalidade sérica varia entre 280 e 295 mOsm/Kg.

$$\text{Osmolalidade} = 2 \times [\text{Na}^+] + \underline{\text{uremia}} + \underline{\text{glicemía}}$$

6 18

De acordo com os valores da osmolalidade, a hiponatremia é classificada como isotónica, hipertónica e hipotónica, sendo esta última a mais frequente. É quase sempre dilucional, ou seja, existe um excesso de água em relação ao soluto no espaço extracelular.¹

Hiponatremia hipertónica (Osmolalidade sérica > 295 mOsm/Kg)

Ocorre quando estão presentes no plasma outros solutos efectivos para além do sódio. A hiperosmolalidade induzida inicialmente por um soluto adicional provoca um desvio da água do espaço intracelular para o espaço extracelular, o que conduz a uma hiponatremia dilucional. Corresponde a 15 % das hiponatremias e a causa mais frequente é a hiperglicemía.⁷ Outras causas são a utilização de solutos, como o manitol, sorbitol ou agentes de contraste.⁷

Hiponatremia isotónica (Osmolalidade sérica entre 280-295 mOsm/Kg)

O plasma normal é composto, em 93 % por solução aquosa e em 7 % por lípidos e proteínas.

Apenas a fracção aquosa contém sódio. A pseudohiponatremia ocorre em casos de hiperlipidemia ou hiperproteinemia, que provocam uma diminuição da fracção aquosa de plasma e do total de sódio por litro de plasma.

Outra situação que pode originar uma hiponatremia isotónica é a utilização de soluções de irrigação sem sódio, como acontece na ressecção transuretral da próstata e na histerectomia.

Hiponatremia hipotónica (< 280 mOsm/Kg)

Os casos de hiponatremia hipotónica são os mais frequentes. Estão na base da sua etiologia dois grandes mecanismos:

- Aumento exagerado da ingestão de água (polidipsia psicogénea ou potomania de cerveja). Neste caso o rim responde adequadamente eliminando uma urina diluída, com osmolalidade inferior a 100 mOsm/Kg, cuja determinação pode ser realizada numa amostra de urina simples ou na urina de 24 horas. O seu tratamento consiste na restrição da ingestão de água.
- Perturbação da excreção de água, que é o mecanismo mais frequente. Consoante o volume extracelular, podemos classificar a hiponatremia hipotónica em: hipovolémica, euvolémica e hipervolémica (Figura 4).

A maioria dos doentes com hiponatremia, não apresenta alterações da volemia, em parte devido ao grande número de doenças associadas à SIADH (Tabela II). A SIADH pode ocorrer por dois tipos de distúrbios: disfunção do hipotálamo e produção ectópica de hormona anti-diurética.¹ Analiticamente os doentes apresentam ureia sérica normal ou baixa, uricemia diminuída, osmolalidade sérica inferior a 280 mOsm/Kg, osmolalidade urinária superior a 300 mOsm/Kg e concentração de sódio na urina superior a 40 mmol/L.^{1,3,8}

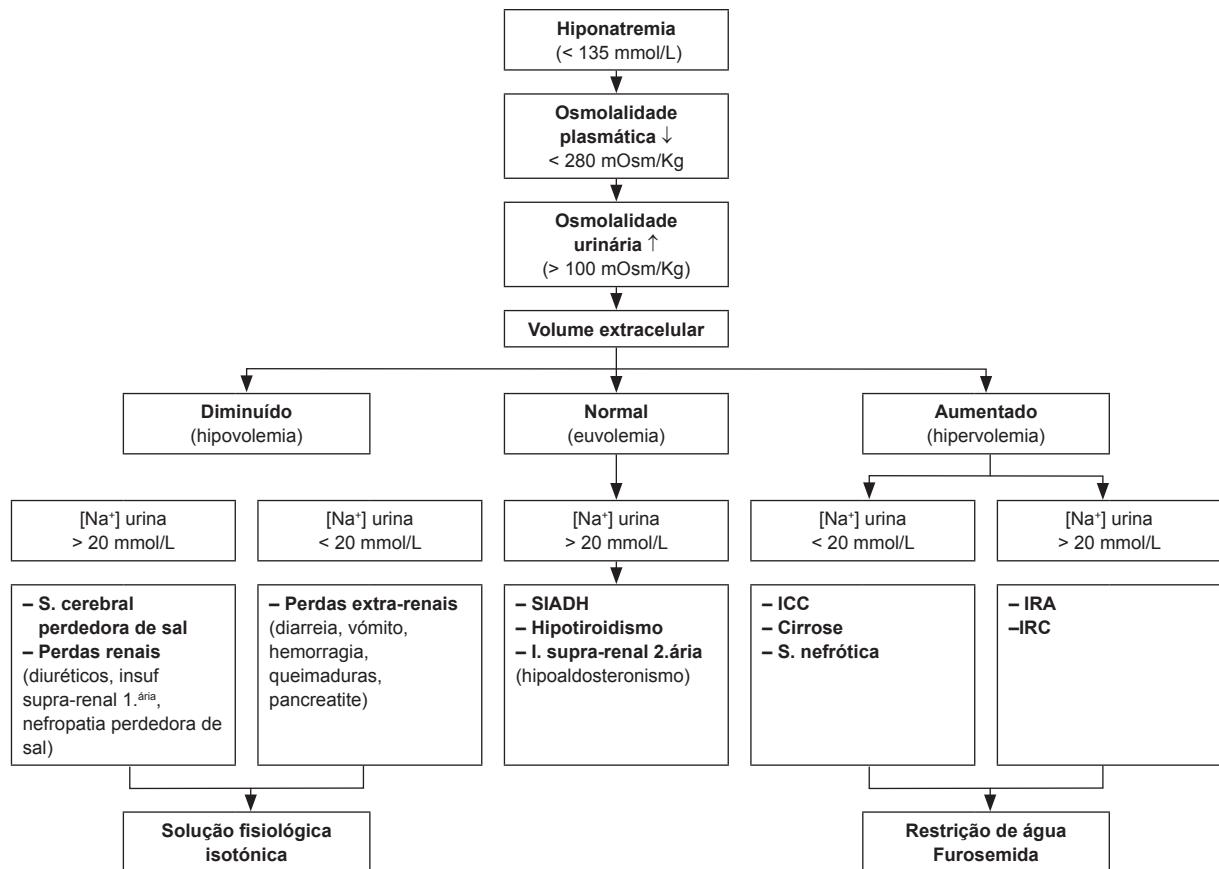


Figura 4. Algoritmo de abordagem diagnóstica e terapêutica da hiponatremia hipotônica (Modificado de Carvalho C, et al.¹)

Nos doentes com neoplasia o principal mecanismo de hiponatremia é a SIADH, contudo é necessário ter em conta outros factores que podem predispor para esta condição (Tabela III).

5. DIAGNÓSTICO

Os sintomas surgem habitualmente com hiponatremias inferiores a 125 mmol/L, mas dependem

da rapidez de instalação desta condição. Regra geral, uma concentração de sódio entre 125-135 mmol/L provoca apenas sintomas gastro-intestinais (náuseas, vômitos, anorexia); quando são atingidos valores inferiores a 125 mmol/L, surgem sintomas neuropsiquiátricos (fraqueza muscular, cefaleia, letargia, ataxia reversível, psicose, convulsões, coma, herniação cerebral, morte).⁷

O primeiro passo na investigação da hiponatremia é a pesquisa na história clínica de algum

Tabela II. Causas de síndrome de secreção inapropriada de hormona anti-diurética (Modificada de Ellison D, et al.⁸)

Doenças neoplásicas	Doenças pulmonares
<ul style="list-style-type: none"> - C. pulmão (C. pequenas células) - Mesotelioma - C. orofaringe - C. do aparelho digestivo (estômago, duodeno, pâncreas) - C. do aparelho genito-urinário (uréter, bexiga, próstata, endométrio) - Timoma - Linfoma - Sarcoma de Ewing 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecções (pneumonia bacteriana/viral, abcesso pulmonar, tuberculose, aspergilose) - Asma - Fibrose quística - Insuficiência respiratória associada à ventilação com pressão positiva
Doenças do sistema nervoso central	Fármacos
<ul style="list-style-type: none"> - Infecção (encefalite, meningite, abcesso cerebral, SIDA) - Hemorragia e massas (hematoma subdural, hemorragia sub-aracnoideia, AVC, tumores, traumatismo CE, trombose seio cavernoso) - Outros (esclerose múltipla, S. Guillain-Barré, <i>delirium tremens</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Drogas que estimulam a libertação ou ampliam a acção da vasopressina (vincristina, ifosfamida, ciclofosfamida, cloropromazina, inibidores da recaptAÇÃO de serotonina, antidepressivos tricíclicos, carbamazepina, drogas antipsicóticas, nicotina, opiôides, AINE, MDMA) - Análogos da vasopressina (desmopressina, oxitocina, vasopressina)
	Outras causas
	<ul style="list-style-type: none"> - Hereditária - Idiopática - Transitória (exercício de endurance, anestesia geral, náusea, dor, stress)

Tabela III. Causas de hiponatremia associada à neoplasia (Modificada de Trice E, et al.³)

Neoplasia primária ou metastática, que causa:
<ul style="list-style-type: none"> - Insuficiência supra-renal - Hipotiroidismo - Insuficiência hepática e ascite - Envolvimento do sistema nervoso central (AVC, massa, meningite) - Doença pulmonar (incluindo infecção) e ventilação com pressão positiva - Insuficiência renal e uropatia obstrutiva
Citostáticos
<ul style="list-style-type: none"> - Vincristina, vinblastina, ciclofosfamida e cisplatina (mais frequentes) - Nefrotoxicidade
Fluidos e nutrição parental
Dor e fármacos usadas no tratamento da dor (opiôides, acetaminofeno), vômitos, diarreia, hemorragia

factor predisponente para esta situação e a realização de um exame objectivo completo. É importante a pesquisa de sinais sugestivos de hipovolemia ou hipervolemia, nomeadamente hipotensão, taquicardia, diminuição do turgor cutâneo ou edema e ascite, respectivamente.

Alguns exames complementares de diagnóstico podem ser úteis, nomeadamente: determinação da concentração de sódio sérico e urinário, osmolalidade sérica e urinária, ureia e creatinina

sérica, uricemia, proteínas séricas, lípidos séricos e radiografia do tórax.

6. TRATAMENTO

No tratamento da hiponatremia é necessário realizar em simultâneo duas tarefas: tratar a causa da hiponatremia e corrigir adequadamente a osmolalidade e a natremia.

Uma correção rápida da hiponatremia pode conduzir a uma desmielinização osmótica, em que as manifestações clínicas da mielinólise centro-pontica ocorrem 2 a 6 dias após a correção e incluem disartria, disfagia, paraparesia ou tetraparesia, letargia e coma. A taxa de correção nas primeiras 24 horas é o critério mais importante para o aparecimento desta complicação grave.

A síndrome de desmиеinização osmótica pode ser evitada limitando a correção da hiponatremia crónica, a 10-12 mmol/L, em 24 horas e 18 mmol/L em 48 horas. Estes valores são limites e não objectivos da terapêutica. Os doentes com des-

nutrição grave, alcoolismo e doença hepática avançada são particularmente susceptíveis à ocorrência desta síndrome.⁶

Hiponatremia hipotónica sintomática

Deve ser tratada em todas as situações. O objectivo consiste em aumentar a concentração sérica de sódio para um limite de segurança e controlar a sintomatologia grave.⁹

Os doentes com sintomas graves, podem beneficiar de uma administração de cloreto de sódio hipertónico, com o objectivo de aumentar a concentração sérica de sódio em 2 a 4 mmol/L, em 2 a 4 horas, não devendo ultrapassar as 10-12 mmol/L, em 24 horas e 18 mmol/L, em 48 horas. O ritmo de administração deve ser diminuído assim que ocorra melhoria da sintomatologia, ou quando se alcance uma concentração de sódio de 120-125 mmol/L.^{3,6,7,8,9}

- Doentes euvolémicos ou hipervolémicos

Nestes doentes devem ser utilizados soros hipertónicos, para evitar sobrecargas de volume. Nestas situações a furosemida também pode ser útil, pois induz uma diurese hipotónica.

Tabela IV. Conteúdo de sódio das diversas preparações de soro

Soro	mmol/L
NaCl a 5 %	855
NaCl a 3 %	513
NaCl a 0,9 %	154
Lactato Ringer	130
NaCl a 0,45 %	77
Soro glucosalino (Sal de cozinha 1 g)	34 17)

Depois de se ter escolhido o tipo de soro a perfundir (ver características na Tabela IV), deve-

-se estimar qual o aumento na concentração sérica de sódio (Na) que se conseguirá com a perfusão de um litro desse soro. Para tal utilizamos a seguinte fórmula:

$$\text{Variação da } [\text{Na}^+ \text{ sérico}] \text{ com o soro preparado} =$$

$$= \frac{([\text{Na}^+]_{\text{soro}} - [\text{Na}^+]_{\text{sérico}})}{\text{Água corporal total} + 1}$$

[Água corporal total = peso x (% água), sendo a percentagem de água de 0,6 nos homens e 0,5 nas mulheres].

O sódio perfundido é igual ao sódio que contém 1 L do soro preparado.

Uma vez, determinado o aumento de sódio esperado com 1 litro do soro preparado, tem de se calcular o volume de soro a infundir:

$$\text{Volume de soro (L)} =$$

$$= \frac{([\text{Na}^+]_{\text{que se deseja aumentar}})}{\text{Variação da } [\text{Na}^+ \text{ sérico}] \text{ com o soro preparado}}$$

Assim, teremos a quantidade de soro (L), necessária para conseguir a alteração desejada. A velocidade de infusão é calculada segundo a velocidade por hora que desejamos.

Para exemplificar de forma prática os cálculos, consideremos uma doente de 35 anos, que se encontra estuporosa e com crises convulsivas. Nas análises destaca-se um sódio sérico de 112 mmol/L. A doente encontra-se euvolémica e pesa 46 Kg.

Tendo em conta a gravidade neurológica, deve ser realizada uma reposição rápida de sódio, com cloreto de sódio hipertónico. Neste caso a administração de furosemida pode ser útil, por induzir uma diurese hipotónica.

Se a doente pesa 46 Kg, a água corporal total será de 23 L ($46 \times 0,5$). Se administrarmos clore-

to de sódio hipertónico a 3 %, cada litro contém aproximadamente 513 mmol de sódio.

Aplicando as fórmulas, temos:

$$\begin{aligned}\text{Variação da } [\text{Na}^+ \text{ sérico}] \text{ com o soro preparado} &= \\ &= (513-112)/(23+1) = 16,7 \text{ mmol/L}\end{aligned}$$

Ou seja, se perfundirmos 1 litro deste soro na doente, a concentração de sódio sérico irá aumentar 16,7 mmol/L.

Dada a gravidade da situação, decide-se fazer inicialmente uma correcção rápida, de aproximadamente 1 mmol/L por hora nas primeiras 3 horas (ou seja 3 mmol/L). Assim:

$$\begin{aligned}\text{Volume de soro (L)} &= 3/16,7 = 0,180 \text{ L} = \\ &= 180 \text{ mL nas primeiras 3 horas}\end{aligned}$$

O ritmo de infusão nas primeiras 3 horas
será de 60 mL/h (180/3)

Passadas 3 horas, doseia-se novamente o sódio sérico e agora o seu valor é de 115,5 mmol/L e entretanto a doente está melhor e não tem convulsões. Então fazem-se novamente os cálculos e reduz-se o ritmo de infusão para que nas próximas 21 horas aumente 5 mmol/L perfazendo as 8 mmol/L em 24 horas:

$$5/16,7 = 0,300 \text{ L} = 300 \text{ mL e } 300/21 = 14,3 \text{ mL/hora}$$

- Doentes hipovolémicos

Se a hipovolemia é sintomática, deve ser feita a expansão inicial com cloreto de sódio 0,9 %, até repor a volemia. Esta reposição vai diminuir a produção de hormona anti-diurética e provocar, nas horas seguintes, uma diurese de urina diluída, com correcção adicional da hiponatremia.

Nos casos em que a sintomatologia predominante é devida à hiponatremia, deve ser feita uma correcção rápida inicial com soro hipertónico em pequeno volume.

Hiponatremia hipotónica assintomática

De uma forma geral são doentes com hiponatremia crónica, em que a base do tratamento consiste na correcção da causa subjacente e restrição hídrica.

Nos doentes com edemas, a furosemida favorece a eliminação de água.

Na SIADH, em que a causa é a neoplasia, a resposta tumoral está correlacionada com a resolução da hiponatremia.

Nos doentes com SIADH e hiponatremia sintomática aguda, esta deve ser tratada rapidamente, tal como descrito anteriormente. Nos doentes assintomáticos com hiponatremia crónica a terapêutica consiste na restrição hídrica (estimada na relação entre o sódio urinário e sérico) e aumento do aporte de sódio e proteínas na dieta (Figura 5).

A administração de ureia oral (30 g/dia) é eficaz, mas mal tolerada. A demeclocicilina (300-600 mg, 2 vezes por dia) diminui a osmolalidade urinária e aumenta os valores de sódio sérico, mas o seu efeito é variável e pode provocar nefrotoxicidade.

Novas terapêuticas como os antagonistas dos receptores da vasopressina, como o conivaptan, já foram aprovados nos EUA pela FDA (*Food and Drug Administration*), mas ainda não estão disponíveis em Portugal. Estes conduzem a uma perda de água e estão indicados no tratamento da hiponatremia hiposmolar euvolémica ou hiper-volémica. A sua utilização está indicada nos doentes que necessitam de correcção urgente (por exemplo, doente com hiponatremia e convulsões). O conivaptan endovenoso (dose inicial – 20 mg em 30 minutos, seguido de 20 mg/dia durante 4 dias) pode ser usado juntamente com soro hipertónico, mas obriga a uma monitorização sérica do sódio frequente.^{7,8} Os vaptans de uso oral

Hiponatremia na doença oncológica – a propósito de dois casos clínicos

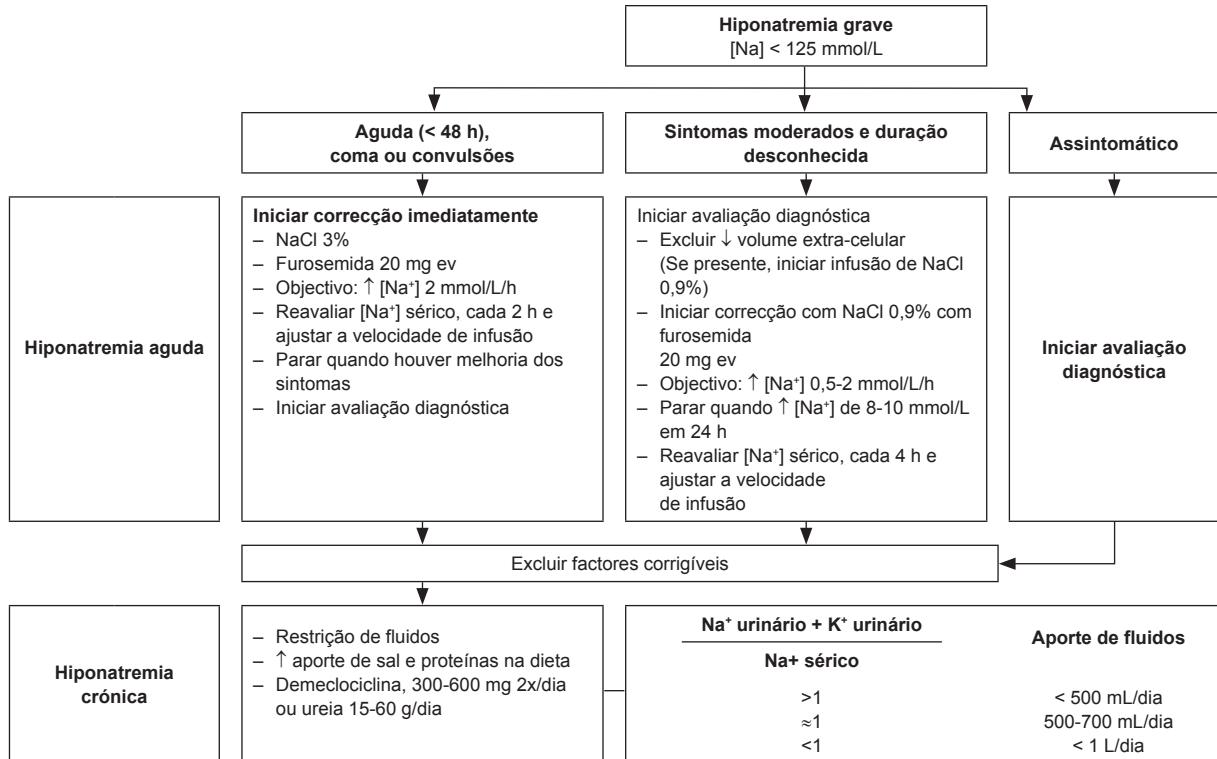


Figura 5. Algoritmo de tratamento da hiponatremia associada a SIADH (Adaptado de Ellison D, et al.⁸)

(tolvaptan, satavaptan, lixivaptan) podem ter indicação no tratamento crónico do SIADH, mantendo sódio normal sem necessidade de restrição hídrica.⁸ Contudo, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia e segurança da utilização dos vaptans, em diferentes situações.⁶

BIBLIOGRAFIA

- Carvalho C, Carvalho E, Santos V. Fisiopatologia dos distúrbios do sódio. *Brasília Med* 2007; 44: 40-52.
- Upadhyay A, Jaber B, Madias N. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119: S30-S35.
- Trice E, Hochberg E. Metabolic Emergencies in Oncology. In Chabner B, Lynch T, Longo D, eds. *Harrison's Manual of Oncology*. McGraw Hill, New York, 2008:165-71.
- Shapiro J, Richardson G. Hyponatremia of malignancy. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1995; 18: 129-135.
- Asadolahi K, Hastings I, Beeching N, Gill G. Laboratory risk factors for hospital mortality in acutely admitted patients. *QJM* 2007; 100: 501-7.
- Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Schrier R, Sterns R. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120: S1-S21.
- Reanima. *Manual do curso de equilíbrio ácido-base* 2009; 6: 64-77.
- Ellison D, Berl T. The Syndrome of Inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-2072.
- Echevarria A, Calvo L, Gil M, et al. *Manual de diagnóstico y terapéutica médica*. 5.ª edición. MSD, Madrid, 2003: pp. 678-684.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Afatinib no tratamento do cancro do pulmão

Afatinib in the treatment of lung cancer

Sofia Oliveira^{1*}, João Cunha^{1*}, Emílio Macías^{2*}, Vânia Peixoto^{1*}, Ana Luísa Faria^{2*}, Sónia Rego^{2*}, Joana Macedo^{2*}, António Araújo^{3#}

Autor para correspondência: António Araújo, amfaraujo@netcabo.pt

¹ Interno Complementar de Oncologia Médica; ² Assistente Hospitalar de Oncologia Médica; ³ Director do Serviço de Oncologia Médica.

* Serviço de Oncologia Médica, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira.

Assistente Graduado de Oncologia Médica. Serviço de Oncologia Médica, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, Porto.

RESUMO

Apesar dos recentes avanços no tratamento do cancro do pulmão, este continua a ser a primeira causa de morte por doença oncológica no mundo, com uma baixa taxa de sobrevivência aos 5 anos. Com a descoberta da mutação do *EGFR* e a subsequente introdução dos inibidores da tirosina cinase do *EGFR* houve um incremento nas opções terapêuticas disponíveis para o cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo actualmente rotina a pesquisa da mutação do *EGFR* em todos os doentes com diagnóstico recente. O erlotinib e o gefitinib são inibidores reversíveis da tirosina cinase do *EGFR*, estando actualmente o gefitinib aprovado no tratamento de 1.^a linha de doentes com CPNPC avançado com a mutação *EGFR* e o erlotinib no tratamento de manutenção após quimioterapia ou em 2.^a ou 3.^a linhas independentemente do estado mutacional. Eventualmente, todos os doentes com mutação do *EGFR* desenvolvem resistência aos inibidores da tirosina cinase do *EGFR* reversíveis, após um período médio de 14 meses. O afatinib é um inibidor irreversível e muito selectivo da tirosina cinase do *EGFR*, *ErbB2* e *ErbB4*. Foi avaliado pelo programa de ensaios clínicos LUX-Lung tendo mostrado uma aumento da sobrevivência livre de progressão (SLP) nos doentes com CPNPC avançado ou metastizado e com mutação do *EGFR*. Em Julho de 2013, recebeu a aprovação por parte da U.S. FDA para o tratamento de 1.^a linha no CPNPC metastizado com mutação do *EGFR* (deleção no exão 19 ou mutação no exão 21) detectada por método aprovado pela FDA.

Palavras-chave: afatinib, cancro do pulmão, mutação, *EGFR*, inibidor irreversível do *EGFR*, LUX-Lung.

ABSTRACT

Despite recent advances in the management of lung cancer, this cancer is the leading cause of death globally with a low 5-year survival rate of 15 %. The discovery of EGFR activating mutations and the introduction of EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) have expanded the treatment options for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC),

and actually EGFR mutation testing is now routine for newly diagnosed lung cancer. Erlotinib and gefitinib are reversible EGFR TKIs; gefitinib was approved for treatment of 1st line patients with advanced NSCLC with EGFR mutation and erlotinib in the maintenance treatment after chemotherapy or in 2nd or 3rd lines regardless of mutational status. Nearly all EGFR-mutated patients eventually develop resistance to reversible TKIs after a median of 14 months. Afatinib is a very selective and irreversible TKI of EGFR, ErbB2 and ErbB4. Afatinib has been evaluated in the LUX-Lung series of clinical trials, with improvement in progression-free survival reported in patients with advanced or metastatic NSCLC EGFR-activating mutations. In July 2013, received approval from the U.S. FDA for the treatment of 1st line in metastatic NSCLC with EGFR mutation (exon 19 deletion or mutation in exon 21) detected by a method approved by the FDA.

Key-words: afatinib, lung cancer, mutation, EGFR, irreversible EGFR inhibitor, LUX-Lung.

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a primeira causa de morte por doença oncológica no mundo, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 15 %.¹ Em Portugal, ocupa o 2.º lugar (depois do cancro do cólon) entre as causas de morte por doença oncológica, com mais de 2800 óbitos por ano.²

Estima-se que a incidência do cancro do pulmão em Portugal seja de 41,19/100.000 habitantes no homem e de 11,04/100.000 habitantes na mulher.²

O cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) é o tipo mais frequente, englobando cerca de 85 % de todos os cancros do pulmão.¹ A grande maioria dos CPNPC é diagnosticada em estadios avançados, onde a terapêutica loco-regional já não é uma opção. O tratamento sistémico recomendado tem sofrido algumas alterações ao logo dos anos, tendo sido demonstrado as vantagens de um esquema baseado num platino em combinação com um agente de 3.ª geração (paclitaxel, gemcitabina, docetaxel ou vinorelbina), nos anos 90 e princípio de 2000, sendo posteriormente confirmada a superioridade do esquema de cisplatina com pemetrexedo para o CPNPC de tipo não escamoso.³⁻⁸

Com a descoberta da mutação do EGFR e a subsequente introdução dos inibidores da tirosina cinase do EGFR, houve mais um incremento nas opções terapêuticas disponíveis para o CPNPC. No entanto, a aquisição de resistências aos inibidores da tirosina cinase do EGFR de 1.ª geração é frequente, sendo necessárias novas armas terapêuticas para ultrapassar este obstáculo.

2. A ERA DOS INIBIDORES DA TIROSINA CINASE DO EGFR

Os receptores da tirosina cinase que se encontram na superfície intracelular de algumas proteínas transmembranares, são os principais responsáveis pelo controlo das vias de sinalização que promovem o crescimento, a proliferação, a diferenciação e a migração celular.⁹

Os membros da família ErbB incluem o EGFR (HER1/ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) e o HER4 (ErbB4). Estes receptores são compostos por um domínio extracelular e por um domínio intracelular. A ligação de um factor de crescimento extracelular promove a dimerização do receptor e consequente activação, que leva à iniciação da cascata intracelular de sinalização¹⁰.

O adenocarcinoma do pulmão, cujo desenvolvimento está dependente da actividade acrescida do EGFR, por mutações no seu gene, é um subgrupo bem descrito e caracterizado. As mutações do *EGFR* mais frequentes nos doentes com adenocarcinoma do pulmão são a deleção do exão 19 (deleção LREA) e a substituição de um aminoácido isolado no exão 21 (L858R). A deleção do exão 19 e a mutação no exão 21 ocorrem em 10 a 15 % dos caucasianos e em 50 % dos asiáticos com CPNPC. Mutações menos frequentes ocorrem no exão 21 (L861Q) e no exão 18 (G719X).¹¹

Apesar da mutação do *EGFR* ser mais frequente num subgrupo de doentes, como os do género feminino, não fumadores e asiáticos, não existem características clínicas isoladas que permitam predizer o *status* deste gene.¹² Por este motivo, está recomendada a pesquisa do estado mutacional em todos os doentes, antes do início da terapêutica.¹ Há evidência de que os tumores com activação da mutação do *EGFR* tornam-se totalmente dependentes da activação deste para início da cascata intracelular de sinalização. Quando inibidos pelos inibidores da tirosina cinase do *EGFR*, as células tumorais ficam incapazes de se replicarem e entram em apoptose.

O erlotinib e o gefitinib são inibidores reversíveis da tirosina cinase do *EGFR* de 1.ª geração. Actualmente, o gefitinib está aprovado para ser usado na 1.ª linha no tratamento de doentes com CPNPC avançado com a mutação *EGFR* e o erlotinib pode ser utilizado como tratamento de manutenção após quimioterapia ou em 2.ª ou 3.ª linhas independentemente do estado mutacional.¹

Eventualmente, todos os doentes com mutação do *EGFR* desenvolvem resistência aos inibidores da tirosina cinase do *EGFR* reversíveis, após um período médio de 14 meses.¹³ Várias drogas têm sido estudadas em doentes com pro-

gressão após tratamento com inibidor reversível, como a utilização de inibidores irreversíveis da tirosina cinase do *EGFR* ou o uso de drogas multi-alvos. De todas estas, o afatinib tem-se revelado uma droga muito promissora.

3. AFATINIB

O afatinib é um inibidor irreversível e muito selectivo da tirosina cinase do *EGFR*, ErbB2 e ErbB4. Tal como o erlotinib e o gefitinib, o afatinib é um derivado anilina-quinazolina.¹⁴

O *EGFR* é expresso no epitélio, ajudando a manter a integridade da mucosa e da pele. Desta forma, os efeitos adversos mais frequentes nos doentes tratados com inibidores irreversíveis da tirosina cinase são sintomas gastrointestinais e cutâneos. Os efeitos adversos gastrointestinais incluem diarreia (em cerca de 95 % dos doentes), náuseas, vômitos, estomatite e diminuição do apetite.¹⁵ Os efeitos adversos cutâneos incluem *rash* (mais na face e tronco), acne, folliculite e distúrbios palmo-plantares.¹⁶ O afatinib esteve relacionado com doença pulmonar intersticial em apenas um estudo (4 doentes em 129).¹⁷

Tanto os efeitos adversos gastrointestinais como cutâneos são habitualmente manuseáveis com o tratamento sintomático, redução da dose ou interrupção do tratamento.

4. ENSAIOS CLÍNICOS

O primeiro estudo do programa de ensaios clínicos LUX-Lung foi o LUX-Lung 1.¹⁸ Tratava-se de um estudo de fase IIb/III, que incluiu 585 doentes com CPNPC de tipo adenocarcinoma, em estadio IIIb ou IV. Todos os doentes incluídos realizaram um ou dois esquemas de quimiotera-

pia e foi constatada progressão da doença após pelo menos 12 semanas de tratamento com erlotinib ou gefitinib. Este estudo tinha como objectivo primário a avaliação da sobrevida global (SG) e como objectivos secundários a sobrevida livre de progressão (SLP), a taxa de resposta objectiva determinada pelo *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), o controlo dos sintomas relacionados com a doença (qualidade de vida; QoL) e o perfil de segurança. Foram incluídos doentes de raça caucasiana e asiática, randomizados para afatinib (50 mg/dia) ou placebo e receberam tratamento até progressão ou toxicidade. Neste estudo não foi demonstrado o benefício do afatinib no aumento da SG (10.78 meses no grupo do afatinib e 11.96 meses no grupo do placebo; hazard ratio = 1.08; p = 0.74) mas o aumento da SLP verificado, 3.3 meses no grupo do afatinib vs. 1.1 meses no do placebo (hazard ratio = 0.38; p < 0.0001), sugeriu que o afatinib poderia ser benéfico para os doentes com adenocarcinoma do pulmão avançado.

O LUX-Lung 2¹⁷ foi um estudo de fase II que incluiu 129 doentes com adenocarcinoma do pulmão em estadio IIIb/IV, com confirmação de mutação do EGFR e sem exposição prévia a inibidores da tirosina cinase. Os 129 doentes receberam afatinib e o objectivo principal do estudo era avaliar a proporção de doentes com resposta ao tratamento (resposta total ou resposta parcial). Neste estudo o afatinib mostrou ser eficaz especialmente nos doentes com as mutações EGFR mais frequentes (deleção 19 ou mutação L858R).

O LUX-Lung 3¹⁹, foi um estudo de fase III, que incluiu 345 doentes com CPNPC avançado e com mutação do EGFR comprovada, tanto asiáticos como caucasianos. O objectivo primário deste estudo foi a avaliação da SLP e os objectivos secundários foram a taxa de resposta tumoral

objectiva, a duração da resposta, o controlo sintomático, o perfil de segurança e a SG. Os doentes foram randomizados para realizar afatinib (40 mg/dia) ou cisplatina (75 mg/m²) e pemetrexedo (500 mg/m²) a cada 21 dias e durante 6 ciclos, como tratamento de 1.^a linha. A SLP no grupo afatinib foi de 11.1 meses e de 6.9 meses no grupo que realizou quimioterapia (hazard ratio = 0.58; p = 0.001). Cerca de 90 % dos doentes do estudo apresentavam uma das 2 mutações do EGFR mais comuns (deleção 19 ou mutação L858R). Nestes doentes, a média da SLP no braço do afatinib foi de 13.6 meses e de 6.9 meses no grupo que realizou quimioterapia (hazard ratio = 0.47; p = 0.001). Os autores concluíram que o afatinib foi superior à cisplatina e pemetrexedo nos doentes com CPNPC com mutação EGFR positiva e que os efeitos adversos relacionados com o afatinib eram na sua maioria ligeiros e manuseáveis.

O controlo sintomático e a qualidade de vida foram avaliados no LUX-Lung 3²⁰, usando o European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 e o Lung Cancer13 questionnaires. Verificou-se uma melhoria do controlo sintomático (melhoria da tosse, dispneia e dor) no grupo dos doentes tratados com afatinib relativamente aos doentes tratados com quimioterapia e uma melhoria da qualidade de vida global.

O LUX-Lung 4²¹ foi um estudo de fase II que pretendia avaliar o afatinib em doentes com CPNPC avançado que progrediram após um ou dois esquemas de quimioterapia (incluindo um esquema baseado em platino) e pelo menos 12 semanas de tratamento com erlotinib, gefitinib ou ambos. O objectivo primário deste estudo foi a taxa de resposta tumoral segundo os critérios RECIST e os objectivos secundários incluíam a SLP, a SG e o perfil de segurança. Neste estudo verificou-se

que os doentes com a mutação L858R e com a deleção 19 do *EGFR* apresentavam doença estável durante 9 meses e 1 mês respectivamente e que os efeitos adversos mais frequentes foram a diarreia (em 100 % dos doentes) e o rash (em 91.9 % dos doentes). Os investigadores concluíram que o afatinib demonstrou eficácia modesta, em 3.^a ou 4.^a linha de tratamento em doentes com CPNPC que progrediram após erlotinib e/ou gefitinib, incluindo aqueles com resistência adquirida aos inibidores da tirosina cinase de 1.^a geração (erlotinib, gefitinib ou ambos).

O LUX-Lung 5²² trata-se de um ensaio clínico ainda não finalizado, que avalia a eficácia e segurança do afatinib associado ao paclitaxel semanal versus um agente de quimioterapia em monoterapia escolhido pelo investigador, em doentes com CPNPC metastizado após quimioterapia, após um inibidor da tirosina cinase (erlotinib ou gefitinib) e após afatinib. Na reunião da ASCO 2012, Schuler MH apresentou os resultados de uma análise interina (que incluía todos os doentes tratados numa primeira fase do ensaio clínico) e concluiu que o afatinib em monoterapia proporcionou um benefício clinicamente significativo nos doentes com CPNPC refractários ao tratamento com quimioterapia e inibidores da tirosina cinase de 1.^a geração.

No LUX-Lung 6²³ os investigadores pretendiam comparar a eficácia e a segurança do afatinib (40 mg/dia) versus a gemcitabina (1000 mg/m² em D1, 8) e cisplatina (75 mg/m²), q21 durante 6 ciclos, no tratamento de 1.^a linha do CPNPC com mutação do *EGFR*, sendo que todos os 364 doentes incluídos neste estudo eram asiáticos. Observou-se uma SLP de 13.7 meses no grupo do afatinib e de 5.6 meses no grupo da gencitabina e cisplatina (hazard ratio = 0.26; p < 0.0001). Foram reportados 36 % de efeitos adversos (\geq grau 3) no grupo do afatinib e 60.2 %

no grupo da gemcitabina e cisplatina. Os mais frequentes foram o *rash*, diarreia e mucosite no grupo do afatinib e a neutropenia, os vômitos e a leucopenia no grupo da gencitabina e cisplatina. Os autores concluíram que o afatinib aumentava a SLP, com uma melhoria na taxa de resposta objectiva e com uma melhoria da qualidade de vida dos doentes.

5. ATUALIDADE

No dia 12 de Julho de 2013 o afatinib recebeu a aprovação por parte da U.S. FDA no tratamento de 1.^a linha no CPNPC metastizado com mutação do *EGFR* (deleção no exão 19 ou mutação no exão 21) detectada por método aprovado pela FDA.

No dia 26 de Julho de 2013 o Comité de Revisão da EMA recomendou a aprovação do afatinib em monoterapia nos doentes com CPNPC avançado ou metastizado com mutação *EGFR* e que ainda não receberam tratamento com inibidores da tirosina cinase.

6. CONCLUSÃO

Os inibidores da tirosina cinase reversíveis como o erlotinib e o gefitinib demonstraram ser eficazes no tratamento dos doentes com CPNPC. Infelizmente esses benefícios são transitórios dada a mutabilidade das células tumorais resultando em resistência adquirida para estes agentes.

O afatinib, um inibidor irreversível da tirosina cinase mostrou aumento da SLP nos doentes com CPNPC avançado ou metastizado e com mutação do *EGFR*. No entanto, ainda não foram publicados os resultados dos estudos que comparam o afatinib com os inibidores da tirosina

cinase de 1.^a geração. Atualmente, encontram-se em curso alguns ensaios clínicos, entre os quais o LUX-Lung 7²⁴, que compara o afatinib com o gefinitib no tratamento de 1.^a linha do CPNCP de tipo adenocarcinoma avançado/metastizado e com mutação do EGFR (Del 19 e/ou L858R). Este estudo tem como objectivo primário a SLP, o tempo até à progressão da doença e a SG. Entre os objectivos secundários salientamos a taxa de resposta objectiva e o controlo sintomático/avaliação da qualidade de vida dos doentes.

O LUX-Lung 8²⁵ compara o afatinib com o erlotinib em doentes com CPNCP escamoso, em 2.^a ou 3.^a linha de tratamento após esquema de quimioterapia contendo platino. Neste estudo os investigadores pretendem avaliar como objectivo primário a SLP e como objectivo secundário a sobrevivência global.

BIBLIOGRAFIA

1. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer* 2013. Acedido a 13.08.2013 no website: http://www.nccn.org/profssionals/physician_gls/f_guidelines.
2. Gouveia, J - Coordenação Nacional Doenças Oncológicas. 2.^º Congresso Português do Cancro do Pulmão. Porto 2006.
3. Hurwitz J, Scullin P, Campbell L. Afatinib treatment in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2011; 2: 47-57.
4. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB, Poole C, Hensing TA, Socinski MA. Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 845–853.
5. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-1549.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–98.
7. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer* 2003; 41: 321–331.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
9. Reid A, Vidal L, Shaw H, do Bono J. Dual inhibition of ErbB1 (EGFR/HER1) and ErbB2 (HER2/neu). *Eur J Cancer* 2007; 43: 481-489.
10. Spicer JF, Rudman SM. EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC): the emerging role of the dual irreversible EGFR/HER2 inhibitor BIBW 2992. *Target Oncol* 2010; 5: 245–255.
11. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7232–7241.
12. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *OncoTargets and Therapy* 2013; 6: 135-143.
13. Paz-Ares L, Soulieres D, Melezinek I, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 51–69.
14. Solca F, Dahl G, Zoepfl A, et al. Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 342-350.
15. Yang JC, Reguart N, Barinoff J, et al. Diarrhea associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 729-736.
16. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu CY, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013; 13: 721-728.
17. Miller V, Hirsh V, Cadrañel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefi-

- tinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: e186.
18. Yang JC, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 539-548.
19. Yang JC, Shuler M, Yamamoto N, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol* 2012; 30(18, Suppl.): Abst. LBA 7500.
20. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, Phase III study of afatinib (A) vs. gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts.) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2013; 31(15, Suppl.): Abst. 8016.
21. Katakami N, Atagi S, Goto K, et al. LUX-Lung 4: A Phase II trial of Afatinib in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol* 2013, Jul 1 [Epub ahead of print].
22. Schuler MH, Planchard D, Chih-Hsin J, et al. Interim analysis of afatinib monotherapy in patients with metastatic NSCLC progressing after chemotherapy and erlotinib/gefitinib (E/G) in a trial of afatinib plus paclitaxel versus investigator's choice chemotherapy following progression on afatinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30(15, Suppl.): Abst. 7557.
23. Geater SL, Zhou C, Hu CP, et al. LUX-Lung 6: patient reported outcomes (PROs) from a randomized open-label, phase III study in 1st-line advanced NSCLC patients (pts) harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(15, Suppl.): Abst. 8061.
24. LUX-Lung 7: A phase IIb trial of Afatinib (BIBW2992) versus Gefitinib for the treatment of 1st line EGFR mutation positive adenocarcinoma of the lung. Acedido a 13.08.2013 no website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01466660>.
25. LUX-Lung 8: A phase III trial of Afatinib (BIBW 2992) versus Erlotinib for the treatment of squamous cell lung cancer after at least one prior platinum based chemotherapy. Acedido a 13.08.2013 no website: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01523587>.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Systemic treatment for non-small cell lung cancer in the elderly

Carlo Genova, Giulia Barletta, Giovanni Burrafato, Claudio Sini, Erika Rijavec and Francesco Grossi

UOS Tumori Polmonari
IRCCS AOU San Martino IST – Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova – Italy

ABSTRACT

Elderly patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC) are an increasing population. Due to age-related pharmacokinetic alterations and comorbid conditions, the optimal management of elderly patients represents a challenge for the clinical oncologist. Furthermore, such patients are not a homogeneous category, and chronological age is not sufficient to define the potential risk/benefit ratio of anti-neoplastic treatment. For this reason, a functional assessment through specific tools is recommended. Specific prospective trials for older patients are lacking, especially in the early and locally advanced stages; thus, most available data derive from retrospective analyses and sub-group stratifications.

The aim of our review is to assess the current state of art of systemic treatment for NSCLC in older patients. Relevant published retrospective analyses and clinical trials have been searched in PubMed and in international conferences.

Available data demonstrate that selected elderly patients may benefit from chemotherapy in early-stage, locally advanced, and advanced NSCLC. Combination treatments can be proposed to fit elderly patients with acceptable safety. Due to their favourable toxicity profile, EGFR-targeting agents represent an attractive option for the treatment of elderly patients affected by advanced NSCLC.

Keywords: NSCLC, elderly, chemotherapy

1. OVERVIEW

Life expectancy has progressively increased, and many patients receive a diagnosis of cancer in advanced age. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the main cause of cancer-related death worldwide¹, and makes no exception; currently, more than two thirds of NSCLC patients are ≥ 65 years old². An analysis of the US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database showed that lung cancer patients older than 70 years accounted for 47 % of the total, while patients older than 80 years accounted for 14 %³.

Elderly patients are characterized by specific comorbidities, and, generally, poorer outcomes compared with younger patients;^{3,4} moreover, they are often underrepresented in clinical trials⁵ and generally undertreated in clinical practice.^{6,7} Thus, available data are limited.

Our aim is to analyse the role of systemic anti-neoplastic treatment in elderly patients affected by NSCLC. Clinical trials and meta-analyses from PubMed and abstracts from international meetings were evaluated.

2. INITIAL EVALUATION

The simplest evaluable characteristic is chronological age; two age landmarks can be established: after 70 years, age-related changes increase rapidly while, after 85 years, clinical frailty becomes more frequent. Ageing is associated with a general reduction of homeostatic capacity. Hepatic and renal metabolisms are decreased due to reduction organ size and local blood flow; impaired drug clearance, associated with reduced organ functional reserve, may result in increased

toxicity. After 70 years, hematologic and non-hematologic adverse events during CT are more pronounced.^{8,9}

Although chronological age is easy to assess, it needs to be integrated with other assessment tools¹⁰. Comprehensive geriatric assessment (CGA) is a multi-disciplinary tool covering multiple aspects of the elderly patient, including functional and nutritional status, social issues, comorbidities, cognitive function, assumption of drugs, and the presence of geriatric syndromes¹¹.

Despite its completeness and its ability to predict treatment outcome, CGA is time-consuming and it could be difficult or impossible to apply to some patients; for this reason, abbreviated forms of CGA, including a self-administered version, have been developed^{12,13}.

Since comorbidities are strongly related with decreased administration of CT and survival¹⁴, other tools, specifically addressing comorbid conditions, have been employed in the assessment of lung cancer patients. Such tools include the Charlson Comorbidity Index (CCI)¹⁵, the Cumulative Illness Scale for geriatric (CIRS-G)^{16,17}, and the Simplified Comorbidity Score (SCS)¹⁸.

3. EARLY STAGE NSCLC

Patients affected by operable, early-stage NSCLC usually undergo curative radical surgery. Currently, age, in absence of limiting comorbidities, is not considered an absolute contraindication to surgery¹⁹, and long-term outcome in elderly patients resulted similar to younger patients²⁰. Radical radiation therapy (RT) is a feasible option for patients clinically unable to undergo curative surgery^{21,22}.

Specific prospective trials of adjuvant CT in geriatric population have not been conducted so far, and currently available data come from subgroup and retrospective analyses.

In a phase III, randomized trial (JBR.10), 482 resected, stage IB-II patients were randomized to receive adjuvant CT with cisplatin (CDDP) plus vinorelbine or no treatment. CT was generally well tolerated and improved disease-free survival (DFS; HR=0.60; p<0.001) and overall survival (OS; HR=0.69; p=0.04)²³. In a retrospective subgroup analysis of the JBR.10 trial, the enrolled patients were divided into two age groups: young (\leq 65 years; 327 patients) and old ($>$ 65 years; 155 patients)²⁴. The OS benefit obtained with adjuvant CT seen in the global trial population was confirmed in old patients (HR=0.61; p=0.04). Toxicity, hospitalization, and cancer-related deaths were similar between age groups; in spite of this, old patients received fewer doses of CT, and completed treatment less often than young patients. The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) is a pooled analysis of five trials involving CDDP-based combinations in the adjuvant setting, including the aforementioned JBR.10 trial²⁵. Globally, 4584 patients received adjuvant CT. CT improved OS (HR=0.89; p=0.005) and DFS (HR=0.84; p<0.001); moreover, a decrease of 5-year mortality of 6.9 % (HR=0.83; p<0.001) was reported.

Among different regimens, the combination of CDDP-vinorelbine achieved the best results (HR=0.80). Data from the LACE analysis were used to assess efficacy of adjuvant CT for resected NSCLC in different age groups²⁶. The patients were divided into three groups according to their age at the time of enrolment: < 65 years (young; 3269 patients), 65-69 years (mid-category; 901 patients), and \geq 70 years (elderly; 414

patients). The HR for OS with CT compared with observation was 0.86 for young patients, 1.01 for the mid-category, and 0.90 for elderly patients. While non-cancer related deaths were more frequent in elderly patients, no significant interaction between age and treatment effect for OS was observed (p=0.26). Severe toxicity did not differ between age groups; similarly, treatment-related deaths were similar between age groups (p=0.24). In spite of this, elderly patients received less cycles of CT and a lower total dose of CDDP.

A retrospective analysis was conducted in the Ontario Cancer Registry in order to assess the reproducibility of the LACE pooled analysis results in clinical practice²⁷. Globally, 6304 resected patients were evaluated, and 2763 elderly patients (\geq 70 years) were identified. An increase in the use of adjuvant CT for elderly patients from the period 2001-2003 (3.3 %) to the period 2004-2006 (16.2 %), and an increase of four-year OS in elderly patients (47.1 % for patients diagnosed from 2001 to 2003 vs. 49.9 % for patients diagnosed from 2004 to 2006; p=0.01) were observed. These findings are likely correlated to the publication of the LACE analysis. Dose adjustments and hospitalization rates were similar between age groups.

In a recent prospective analysis, health-related quality of life (HRQOL) of young and old patients treated with adjuvant CT was compared with specific questionnaires (EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-LC13)²⁸; cut-off age was set at 65 years, and 139 patients were globally enrolled (73 younger than 65 years; 66 of 65+ years). Adjuvant CT did not reduce HRQOL in elderly NSCLC patients, and HRQOL during and after treatment did not differ between young and old patients. Relevant results are reported in Table I.

Table I. Relevant data of adjuvant chemotherapy for NSCLC

1 st author	Study	Pts	Age	Treatment	Results
Winton ²³	Phase III (subgroup analysis)	155	≥ 65	CDDP-Vnr vs. observation	OS advantage: similar to younger pts; HR=0.61; p=0.04
Fru ²⁶	Pooled analysis	414	≥ 70	Platinum-based CT vs. observation	OS advantage: similar to younger pts (p=0.26); HR vs. observation=0.90
Cuffe ²⁷	Retrospective analysis	2763	≥ 70	Platinum-based CT	Increase in 4-year OS from 2001-2003 to 2004-2006 (47.1 % vs. 49.9 %; p=0.01)
Park ²⁸	Prospective analysis	66	≥ 65	Platinum-based CT	No reduction of HRQOL during CT; no difference between younger and older patients

For trials involving different age groups, only elderly patients have been reported. HR and p-value were reported where available. Details can be found in the text.
Legend: Pts: patients; CT: chemotherapy; OS: overall survival; HRQOL: health-related quality of life; CDDP: cisplatin; Vnr: vinorelbine.

4. LOCALLY ADVANCED NSCLC

The current standard treatment for inoperable, locally advanced NSCLC is represented by CT in association with RT. Concurrent chemo-radiation (CCTRT) has proven more effective than sequential CT and RT, at the cost of increased toxicity, including myelosuppression, pneumonia, and

esophagitis^{29,30}. In general, information involving elderly patients receiving CT + RT proved inconsistent in published studies. Relevant data are reported in Table II.

Data from 979 patients enrolled in prospective trials and treated with RT in association with sequential or concurrent CT, or RT alone were evaluated³¹. Patients aged 70 years or more

Table II. Relevant data for locally advanced NSCLC.

1 st author	Study	Pts	Age	Treatment	Results
Werner-Wasik ³²	Retrospective analysis	429	≥ 70	CDDP-based CT+RT	Older patients achieved lower OS than younger patients (3-6 vs. 10-16 months)
Rocha Lima ³³	Phase III trial	31	≥ 70	CDDP-Vin followed by CBCDA+RT	Median OS: 13.4 months. Overall RR did not differ between age groups (p=0.271)
Schild ³⁴	Phase III trial	63	≥ 70	CDDP-Eto+RT (daily vs. twice a day)	2- and 5-year OS similar between age groups (p=0.4). Higher toxicity in elderly pts (p=0.007)
Lee ³⁵	Retrospective analysis	125	≥ 70	RT vs. platinum-based CT+RT	Median PFS: 11 months; median OS: 17 months. CT+RT improved OS in fit pts (p=0.028)
Kang ³⁶	Retrospective analysis	36	≥ 65	CCRT	Median PFS: 10 months; median OS: 17 months; CR: 16.7 %; PR: 66.7 %
Giorgio ³⁷	Phase II trial	30	≥ 70	CBCDA-Pac followed by CBCDA-Pac+RT	RR: 66 %; median PFS: 8.7 months; median OS: 15 months; Grade 3-4 neutropenia: 40 %
Semrau ³⁸	Retrospective analysis	66	≥ 70	CDDP-Vnr+RT or CBCDA-Vnr+RT	Treatments were not compared. RR: 64 %; 2-year OS: 24 %; 5-year OS: 8 %
Atagi ³⁹	Phase III trial	200	≥ 70	CCTRT vs. RT	CCRT improved median OS (22.4 vs. 16.9 months; HR=0.68; p=0.0179). A higher hematologic toxicity was reported with CCTRT

For trials involving different age groups, only elderly patients have been reported. HR and p-value were reported where available. Details can be found in the text.
Legend: Pts: patients; CT: chemotherapy; RT: radiation therapy; CCRT: concurrent chemo-radiation; OS: overall survival; RR: response-rate; CR: complete response; PR: partial response; CDDP: cisplatin; CBCDA: carboplatin; Vin: vinblastine; Eto: etoposide; Pac: paclitaxel; Vnr: vinorelbine.

achieved the best quality-adjusted survival with RT alone.

In a retrospective analysis of nine trials conducted by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), involving 1999 patients, CT in association with RT improved outcome in patients < 70 years, while older patients achieved lower median OS³².

The Cancer and Leukemia Group B (CALGB) conducted a phase III clinical trial (CALGB 9130) in which patients received RT with concurrent carboplatin (CBCDA) after induction CT with CDDP-vinblastine³³. Patients aged 70-79 suffered from more severe renal toxicity and from higher incidence of grade 3-4 granulocyte toxicity compared with younger patients. Overall response rate (RR) did not differ between age groups ($p=0.271$); median OS for elderly patients was 13.4 months.

In a phase III trial, 246 patients were randomized to receive CDDP-etoposide in association with daily RT or slit-course RT twice-a-day³⁴. Patients aged ≥ 70 were 63. The 2 – and 5-year OS were similar between young and elderly patients ($p=0.4$); the incidence of severe adverse events was higher in elderly patients ($p=0.007$), including severe hematologic toxicity ($p=0.003$) and severe pneumonitis ($p=0.02$).

In a retrospective analysis, data from 125 patients aged ≥ 70 years treated with RT (82 patients), or CT + RT (43 patients) were evaluated³⁵. Employed regimens included a platinum-based combination with etoposide, paclitaxel, or gemcitabine. Comorbid conditions were evaluated through SCS; a SCS score ≥ 10 defined frail patients, in contrast with fit patients. Median OS for all patients was 17 months, while median PFS was 11 months; 2-year OS was 32.2 %, while 2-year PFS was 21.8 %. Frail elderly patients receiving CT + RT achieved longer PFS compared

with frail patients receiving RT alone ($p=0.014$), while OS was similar ($p=0.116$). In fit elderly patients, CT + RT produced superior PFS ($p=0.026$) and OS ($p=0.028$) compared with RT alone. Hematologic toxicity was higher with CT + RT, while pulmonary and esophageal toxicity did not differ significantly between the two treatments. Severe pulmonary toxicity was more frequent in frail patients ($p=0.031$). A trend towards increased esophageal and hematologic toxicity was observed in frail patients.

Data from 36 patients aged ≥ 65 years treated with CCTRT were retrospectively evaluated³⁶. Median OS and PFS were 15 and 10 months, respectively; complete and partial responses rates were 16.7 % and 66.7 %. Grade 3-4 esophagitis and pneumonitis were observed in 11.1 % and 13.9 % of the patients; no treatment-related death was observed.

In a phase II trial, 30 patients aged 70 years or older received two cycles of paclitaxel-CBCDA as induction CT, followed by CCTRT (up to 45 Gy in association with weekly CBCDA-paclitaxel)³⁷. An overall RR of 66 % was observed; median PFS was 8.7 months, while median OS was 15 months. Grade 3-4 neutropenia was observed in 40 % of the patients, while 20 % of the patients were affected by grade 3-4 esophagitis during RT; no treatment-related death was observed. Globally, the treatment was considered feasible.

Sixty-six patients affected by locally advanced NSCLC with relevant comorbid conditions (including cardiac, pulmonary, or renal failure) or advanced age (> 70 years) received vinorelbine combined with either CBCDA or CDDP in association with RT³⁸. RR was 64 %, while 2-year and 5-year OS were respectively 24 % and 8 %. In spite of comorbidities, treatment-related toxicities (hematologic, pulmonary, and esophageal) were manageable.

In a randomized, phase III trial, 200 patients aged \geq 70 were randomized to receive CCTRT with CBCDA (20 mg/m² per day, five days every week, for 20 days), or RT alone³⁹. Median OS resulted higher in the CCTRT arm (22.4 vs. 16.9 months; HR=0.68; p=0.0179), which was associated with a higher incidence of grade 3-4 hematologic toxicity, and infections, while incidence of pneumonitis and late lung toxicity was similar between the arms. Three treatment-related deaths occurred in the CCTRT arm, while four deaths occurred in the RT arm.

5. FIRST-LINE FOR ADVANCED NSCLC

5.1. Single-agent chemotherapy

The management of elderly patients with advanced NSCLC has been long debated, and this is mainly due to the risk/benefit ratio of first-line treatment in this population. In a phase II, single-arm trial, 35 patients aged 70-85 with good organ function received weekly paclitaxel (six consecutive weeks on an eight-week cycle)⁴⁰. Overall RR was 23 %, while median OS was 10.3 months. Although two patients died from treatment-related toxicity, the drug proved generally safe, and its pharmacokinetics did not differ from previous data collected from younger patients. In the phase III, randomized ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study) trial, 161 patients aged \geq 70 years were randomized to receive single-agent vinorelbine (30 mg/m²) compared with best supportive care (BSC)⁴¹. Vinorelbine improved median OS (28 vs. 21 weeks; HR=0.65) and one-year OS (32 % vs. 14 %). QOL was assessed through specific questionnaires, and patients receiving vinorelbine obtained higher scores for cancer-related issues, but lower scores for drug-

related toxicity. In the phase III, randomized West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG), 182 patients aged 70 or older received vinorelbine or docetaxel as single-agent⁴². Docetaxel improved PFS over vinorelbine (5.5 vs. 3.1 months; p>0.001), while OS was not significantly different (14.3 vs. 9.9 months; HR=0.78; p=0.138). RR was higher with docetaxel than with vinorelbine (22.7 % vs. 9.9 %; p=0.019), with increased incidence of grade 3-4 neutropenia (82.9 % vs. 69.2 %; p=0.031). Docetaxel produced a greater improvement of overall disease-related symptoms (OR=1.86). In a phase II trial, 28 patients aged at least 75 years received pemetrexed as first-line, single-agent treatment⁴³. RR was 25 %, while disease control rate (DCR) was 64 %; median PFS and OS were 3.3 and 17.5 months respectively. Severe neutropenia and thrombocytopenia were observed in 29 % and 7 % of patients, respectively.

5.2. Combination chemotherapy

In a phase III trial, 120 patients aged \geq 70 years received vinorelbine-gemcitabine or vinorelbine alone⁴⁴. Patients in the combination arm achieved a longer OS compared with patients receiving vinorelbine alone (29 weeks vs. 18 weeks; p<0.01). Similarly, overall RR was higher in the combination arm (22 % vs. 15 %). In the phase III, three-arm, Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES), 698 patients aged \geq 70 years were randomized to receive single-agent vinorelbine or gemcitabine, or a combination of gemcitabine-vinorelbine⁴⁵. In this study, the combination treatment did not improve OS over gemcitabine or vinorelbine (6.9 vs. 6.5 vs. 8.3 months respectively; p=non significant) and was more toxic than the single-agents.

In a phase III trial conducted by the Minnie Pearl Cancer Research Network, 345 patients who were either aged ≥ 65 years or had ECOG PS=2 received weekly docetaxel alone or in combination with gemcitabine⁴⁶. The combination did not improve OS over docetaxel alone (7.2 vs. 8.0 months), while median PFS was longer in patients treated with docetaxel-gemcitabine (4.8 vs. 2.9 months; $p=0.004$). Both schedules were well tolerated. The Alpe-Adria Thoracic Oncology Multi-disciplinary Group (ATOM group) conducted a phase II trial of docetaxel-gemcitabine compared with docetaxel alone in patients aged ≥ 70 years⁴⁷. Sixty-nine patients were included. Median time to progression (TTP) was longer in the combination arm (7.4 vs. 3.9 months; $p=0.099$), while median OS was similar between the combination and docetaxel alone (7.9 vs. 7.2 months; $p=0.58$). Grade 3-4 neutropenia was more common in the combination arm (25 % vs. 3 %; $p=0.013$).

Since CDDP is a milestone in the first-line treatment of advanced NSCLC, its use has been explored in elderly population in different phase II trials^{48,49,50,51,52}.

In the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 5592 trial, 599 patients received CDDP-paclitaxel (two different dose levels) or CDDP-etoposide⁵³. Paclitaxel-containing combinations produced superior OS compared with CDDP-etoposide (9.9 vs. 7.6 months; $p=0.048$). QoL was similar between the arms. Eighty-six patients enrolled in this trial were aged ≥ 70 years⁵⁴. Elderly patients had more comorbid conditions at baseline. Younger and older patients showed similar RR (21.5 % vs. 23.3 %; $p=0.66$), median TTP (4.37 vs. 4.30 months; $p=0.29$), and median OS (9.05 vs. 8.53 months; $p=0.29$). Toxicity was similar, with the exception of leukopenia and neuropsychiatric toxicities, which were increased in elderly patients.

In a phase III trial, patients aged at least 70 years with PS=0-1 received CDDP-docetaxel or docetaxel alone; both arms received treatment on days 1,8,15 every four weeks⁵⁵. A pre-planned analysis was performed at 112 evaluable patients, and a survival benefit was observed in patients aged 70-74 years, while no OS improvement and increased toxicity were observed in patients older than 75 years. The premature termination of the trial on the basis of these data limits further interpretations of the results. In another phase III trial, 276 patients aged ≥ 70 years with PS=0-1 received three-weekly docetaxel or CDDP-docetaxel on days 1,8,15 every four weeks⁵⁶. Median OS at a pre-planned ad interim analysis was 13.3 months in the combination arm and 17.3 months with docetaxel alone (HR=1.557); reported improvement of symptoms was higher with docetaxel alone. Thus, the study was stopped early.

In the phase I-II MILES-2P studies, 159 patients older than 70 years with PS=0-1 received CDDP-gemcitabine or CDDP-vinorelbine; CDDP was administered at the starting dose of 50 mg/m² with increments of 10 mg/m² at each level⁵⁷. CDDP was feasible at 60 mg/m² with gemcitabine and at 40 mg/m² with vinorelbine. In the first schedule, RR was 43.5%, while median PFS and OS were 25.3 and 43.6 weeks. In the second schedule, RR was 36.1%, while median PFS and OS were 21.1 and 33.1 weeks.

CBCDA, due to its favourable toxicity profile over CDDP, represents a suitable agent for combination treatments, especially in association with paclitaxel^{58,59,60,61,62}.

In the phase III, CALGB 9730 trial, CBCDA-paclitaxel combination was compared with paclitaxel alone in 561 patients⁶³. Median PFS was higher in the combination arm, while OS was not superior. Results in elderly patients were similar to younger patients.

In a phase III trial, 444 patients received CBCDA-paclitaxel once every three weeks or CBCDA every four weeks plus weekly paclitaxel; both regimens were similar in terms of efficacy⁶⁴. A sub-group analysis conducted on 136 elderly patients showed similar efficacy between the two arms; severe hematologic toxicity was more common in the weekly schedule, while grade 3 neuropathy was more common in the tri-weekly schedule. In both arms, elderly patients showed a trend towards higher incidence of fatigue, hyperglycemia, and dehydration⁶⁵. In a multicentre, open-label, phase III trial, 451 patients aged 70-89 years received four cycles of CBCDA-paclitaxel or five cycles of mono-therapy with gemcitabine or vinorelbine⁶⁶. Median OS was improved in the combination arm (10.3 vs. 6.2 months; HR=0.64; p<0.0001). Neutropenia and asthenia were more frequent in the combination arm (48.4 % vs. 12.4 % and 10.3 % vs. 5.8 %, respectively). In a recent single-arm, phase II trial, 62 elderly patients (≥ 70 years) received CBCDA-pemetrexed⁶⁷. Overall RR was 28.6 %, while stable disease (SD) rate was 42.9 %; neutropenia was the most common toxicity (51.6 %). In the NVALT-3 phase III trial, 181 patients aged ≥ 70 years with PS=0-2 received CBCDA in combination with gemcitabine or paclitaxel; the primary end-point was change in global QoL during treatment⁶⁸. Quality-adjusted survival was not different between treatment arms. CGA showed only limited association with toxic treatment-related toxicities.

The employment of bevacizumab-containing regimens has been assessed in elderly patients: in a randomized, phase II trial, patients aged ≥ 70 years received pemetrexed-gemcitabine-bevacizumab or pemetrexed – CBCDA-bevacizumab⁶⁹. Median TTP and OS were higher in the CBCDA-containing schedule (10.2 vs. 4.7 months, and

14.8 vs. 7.5 months, respectively). Treatment-related toxicities were manageable.

5.3. Target therapy

Drugs targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) have shown efficacy in advanced NSCLC, and their mild toxicity profile makes them good options for elderly patients.

In a phase II trial, 80 chemotherapy-naïve patients aged ≥ 70 years received erlotinib (150 mg/day)⁷⁰. RR was 10 %, while SD rate was 41 %. Median OS was 10.9 months; 1-year and 2-year survivals were 46 % and 19 % respectively. The most common toxicities were skin rash (79 %) and diarrhea (69 %). Nine patients carried EGFR activating mutations, which were correlated with improved DCR and OS.

In the NEJ 003 trial, 31 chemotherapy-naïve patients aged ≥ 75 years with PS=0-1 and EGFR activating mutations received gefitinib 250 mg/day⁷¹. Overall RR was 74 %, and DCR was 90 %; median PFS was 12.3 months. The treatment was well tolerated.

In a randomized, phase II trial, 106 chemotherapy-naïve patients aged ≥ 70 years received gefitinib or vinorelbine⁷². Globally, there was no difference in terms of efficacy; unexpectedly, 54 patients with an increased EGFR gene copy number, which was assessed through fluorescent in situ hybridization (FISH), achieved increased benefit with vinorelbine over gefitinib.

5.4. Second-line for advanced NSCLC

Limited data on second-line treatment for advanced NSCLC are currently available. In a retrospective analysis of trial comparing docetaxel

Systemic treatment for non-small cell lung cancer in the elderly

and pemetrexed as second-line treatment, 86 of 571 patients were aged ≥ 70 years⁷³. Elderly patients receiving pemetrexed showed a trend towards longer TTP and OS, and reported a more favourable toxicity profile.

Since the standard second-line schedule of single-agent docetaxel (75 mg/m² every three weeks) has been used with limitations in older patients due to hematologic toxicity, an alternative schedule has been administered to 33 patients

Table III. Relevant data from phase III trials for advanced NSCLC.

1 st author	Line	Pts	Age	Treatment	Results
Gridelli ⁴¹	1 st	161	≥ 70	Vnr vs. BSC	Vnr improved median OS (28 vs. 21 weeks; HR=0.65) and 1-year OS (32 % vs. 14 %)
Kudoh ⁴²	1 st	182	≥ 70	DOC vs. Vnr	DOC improved median OS (5.5 vs. 3.1 months; p>0.001); similar median OS (14.3 vs. 9.9 months; HR=0.78; p=0.138)
Kim ⁴³	1 st	28	≥ 75	Pem	RR: 25 %; DCR: 64 %; median PFS: 3.3 months; median PFS: 17.5 months
Frasci ⁴⁴	1 st	120	≥ 70	Vnr-Gem vs. Vnr	Vnr-Gem improved RR (22 % vs. 15 %) median OS (29 vs. 18 weeks; p<0.01)
Gridelli ⁴⁵	1 st	698	≥ 70	Vnr-Gem vs. Vnr vs. Gem	Vnr-Gem did not improve OS (p=non-significant)
Hainsworth ⁴⁶	1 st	345	≥ 65	DOC-Gem vs. DOC	DOC-Gem improved median PFS (4.8 vs. 2.9 months; p=0.004), but did not improve median OS (7.2 vs. 8.0 months)
Langer ⁵⁴	1 st	86	≥ 70	CDDP-Pac	Older and younger pts had similar RR (21.5 % vs. 23.3 %; p=0.66), median TTP (4.37 vs. 4.30 months; p=0.29), and median OS (9.05 vs. 8.53 months; p=0.29)
Tsukada ⁵⁵	1 st	112	≥ 70	CDDP-DOC vs. DOC	The trial was terminated prematurely. Pts aged 70-74 experienced OS improvement.
Abe ⁵⁶	1 st	276	≥ 70	CDDP-DOC vs. DOC	CDDP-DOC did not improve median OS (13.3 vs. 17.3 months; HR=1.557)
Hensing ^{58 *}	1 st	67	≥ 70	CBCDA-Pac (6 cycles or until PD)	Similar survival rates and toxicity between older and younger patients.
Lilenbaum ⁶³	1 st	145	≥ 70	CBCDA-Pac vs. Pac	CBCDA-Pac improved RR (36 % vs. 21 %), while median OS was similar (8.0 vs. 5.8 months; HR=0.84; p=0.289)
Ramalingam ^{65*}	1 st	136	≥ 70	CBCDA-Pac (tri-weekly vs. weekly Pac+CBCDA q28)	Weekly regimen vs. tri-weekly regimen produced the following results: RR: 26 % vs. 19 %; median OS 37 vs. 31 weeks; 1-year OS: 31 % vs. 33 %
Quoix ⁶⁶	1 st	451	70-89	CBCDA-Pac vs. Gem or Vnr	CBCDA-Pac improved median OS (10.3 vs. 6.2 months; HR=0.64; p<0.0001)
Biesma ⁶⁸	1 st	181	≥ 70	CBCDA-Gem vs. CBCDA-Pac	QOL did not differ during treatment; CGA was associated with toxic effects in a very limited manner
Weiss ^{73*}	2 nd	86	≥ 70	Pem vs. DOC	No significant TTP or OS difference
Wheatley-Price ^{75*}	2 nd	163	≥ 70	Erlotinib vs. Placebo	Erlotinib improved median PFS (3.0 vs. 2.1 months; HR=0.63; p=0.009), while median OS was not significantly different (7.6 vs. 5.0 months; HR=0.92; p=0.67)

For trials involving different age groups, only elderly patients have been reported. HR and p-value were reported where available. Details can be found in the text.

Legend: *: retrospective analysis of a phase III trial; Pts: patients; CT: chemotherapy; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; TTP: time to progression; RR: response-rate; DCR: disease control rate; PD: progressive disease; BSC: best supportive care; q28: every 28 days; QOL: quality of life; CGA: comprehensive geriatric assessment; CDDP: cisplatin; CBDCA: carboplatin; Pac: paclitaxel; Vnr: vinorelbine; DOC: docetaxel; Pem: pemetrexed; Gem: gemcitabine.

aged ≥ 70 years (37.5 mg/m² on days 1, 8 every three weeks)⁷⁴. RR was 21.2 %, while SD rate was 36.3 %. Grade 3 neutropenia and anemia were observed in 9 % and 3 % of patients, respectively.

A sub-group analysis of the BR.21 trial (erlotinib vs. placebo) showed no significant difference in terms of PFS, OS and RR between patients younger and older than 70 years⁷⁵. In elderly patients, erlotinib improved median PFS (3.0 vs. 2.1 months; HR=0.63; p=0.009) over placebo. Older patients experienced greater toxicities than younger patients.

6. DISCUSSION

Elderly patients are a specific population, and results from younger patients cannot be directly transferred to this category. Age-specific prospective trials are lacking, and most data derive from sub-group analyses of large trials. Current data show that elderly patients benefit from adjuvant chemotherapy after cura-

tive surgery, and fit elderly patients may receive CCTRT for locally advanced NSCLC. Chemotherapy-naïve patients affected by advanced NSCLC can benefit from single-agent chemotherapy and, if organ function is adequate, from platinum-based combinations; non-platinum-based doublets have shown no benefit over single-agents. Data for second-line treatment are more limited, but single-agents have shown efficacy. Gefitinib and erlotinib, due to their efficacy and favourable safety profile, are good options in elderly patients.

Relevant phase III trials for advanced NSCLC have been reported in Table III, while relevant meta-analyses have been reported in Table IV^{76,77,78}.

Since chronological age is not sufficient to determine the functional age of each patient, and since elderly patients are not a homogeneous category, more CGA-directed prospective studies are needed. Currently, several age-specific prospective trials are being conducted^{79,80,81}, including a trial of personalised chemotherapy selected on the basis of molecular predictors (EPIC trial)⁸².

Table IV. Relevant data from meta-analyses for advanced NSCLC

1 st author	N° of trials	Line	Pts	Age	Treatment	Results
Pallis ⁷⁶	5	1 st	424	≥ 70	CDDP-DOC vs. DOC-GEM CDDP-DOC vs. DOC CDDP-Vnr vs. DOC-Gem DOC vs. DOC-Gem Vnr-Gem vs. DOC-Gem	Median TTP was not different between young and older pts; risk for progression was not higher in older pts; median OS: 8.83 months
Qi ⁷⁷	10	1 st	2510	≥ 65 or ≥ 70	Various doublets vs. single cytotoxic agents	Platinum-based doublets improved OS (HR=0.84; p=0.053), TTP (HR=0.76; p=0.022), RR (p=0.000)
Des Quetz ⁷⁸	10	1 st	2605	≥ 65 or ≥ 70	Various doublets vs. single cytotoxic agents	Platinum-based doublets improved RR (p<0.001), but they did not improve OS

For meta-analyses involving different age groups, only elderly patients have been reported.

Legend: Pts: patients; TTP: time to progression; OS: overall survival; RR: response rate; CDDP: cisplatin; DOC: docetaxel; Gem: gemcitabine; Vnr: vinorelbine.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *Ca Cancer J Clin* 2009; 59: 225-49.
2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2005. National Cancer Institute. Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005.
3. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2007; 25(35): 5570-7.
4. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, et al. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1147-51.
5. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999; 341(27): 2061-7.
6. Ramsey SD, Howlander N, Etzioni RD, et al. Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced nonsmall-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end-results – medicare. *J Clin Oncol* 2004; 22(24): 4971-8.
7. Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, et al. Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer? *Chest* 2000; 117(5): 1239-46.
8. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; 5(3): 224-37.
9. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57(1): 6-14.
10. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(2): 135-43.
11. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(14): 1824-31.
12. Hurria A, Mohile S, Lichtman S, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer* 2005; 104(9): 1998-2005.
13. Overcash JA, Beckstead J, Moody L, et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59(3): 205-10.
14. Lee H, Cheung WY, Atkinson E, et al. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol* 2011; 29(1): 106-17.
15. Birim O, Maat AP, Kappetein AP, et al. Validation of the Charlson comorbidity index in patients with operated primary non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(1): 30-3.
16. Firat S, Bousamra M, Gore EM, et al. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1047-57.
17. Firat S, Byhardt RW, Gore EM. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non-small cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 357-64.
18. Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. *Br J Cancer* 2005; 93(10): 1098-105.
19. Pallis AG, Gridelli C, Van Meerbeeck JP, et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small-cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 692-706.
20. Ishida T, Yokoyama H, Kaneko S, et al. Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1990; 50(6): 919-22.
21. Cheung PC, Mackillop WJ, Dixon P, et al. Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(3): 703-10.
22. Pignon J, Gregor A, Schaake KC, et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 1998; 46(3): 239-48.
23. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352(25): 2589-97.

24. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: national Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25(12): 1553-61.
25. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552-9.
26. Früh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3573-81.
27. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012; 30(15): 1813-21.
28. Park S, Kim IR, Baek KK, et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; Feb 7 [Epub ahead of print]
29. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD002140.
30. Saynak M, Aksu G, Fayda M, et al. The results of concomitant and sequential chemoradiotherapy with cisplatin and etoposide in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J BUON* 2005; 10(2): 213-8.
31. Movsas B, Scott C, Sause W, et al. The benefit of treatment intensification is age and histology-dependent in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a quality-adjusted survival analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) chemoradiation studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(5): 1143-9.
32. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(5): 1475-82.
33. Rocha Lima CM, Herndon JE 2nd, Kosty M, et al. Therapy choices among patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2002; 94(1): 181-7.
34. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3201-6.
35. Lee JH, Wu HG, Kim HJ, et al. Influence of Comorbidities on the Efficacy of Radiotherapy with or without Chemotherapy in Elderly Stage III Non-small Cell Lung Cancer Patients. *Cancer Res Treat* 2012; 44(4): 242-50.
36. Kang KM, Jeong BK, Ha IB, et al. Concurrent chemoradiotherapy for elderly patients with stage III non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J* 2012; 30(3): 140-5.
37. Giorgio CG, Pappalardo A, Russo A, et al. A phase II study of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2007; 18(6): 713-9.
38. Semrau S, Bier A, Thierbach U, et al. 6-year experience of concurrent radiochemotherapy with vinorelbine plus a platinum compound in multimorbid or aged patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(1): 30-5.
39. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JC0G0301). *Lancet Oncol* 2012; 13(7): 671-8.
40. 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(12): 3942-9.
41. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist* 2001; 6(Suppl. 1): 4-7.
42. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3657-63.

43. Kim YH, Hirabayashi M, Kosaka S, et al. Phase II study of pemetrexed as first-line treatment in elderly (≥ 75) non-squamous non-small-cell lung cancer: Kyoto Thoracic Oncology Research Group Trial 0901. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; Mar 27 [Epub ahead of print].
44. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine yields better survival outcome than vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. A Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) phase III trial. *Lung Cancer* 2001; 34 (Suppl. 4): S65-9.
45. 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(5): 362-72.
46. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007; 110(9): 2027-34.
47. Rijavec E, Belvedere O, Aita M, et al. Docetaxel (D) versus docetaxel/gemcitabine (D&G) in the treatment of older patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an Alpe Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group randomized phase II trial (ATOM 017). *J Clin Oncol* 28 (suppl; abstr e18028).
48. Lippe P, Silva RR, Giuliodori L, et al. Clinical benefit of gemcitabine-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer elderly patients. *Anticancer Res* 2002; 22(2B): 1053-9.
49. 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(3): 198-203.
50. Feliu J, Martín G, Madroñal 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(3): 247-52.
51. 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(1): 45-50.
52. Feliu J, Firvida JL, Castro J, et al. Combination therapy with docetaxel and low dose of cisplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(3): 403-9.
53. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 623-31.
54. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, 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; 94(3): 173-181.
55. Tsukada H, Yokoyama A, Nishiwaki Y, et al. Randomized controlled trial comparing docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): JCOG0207. *J Clin Oncol* 2007; 25(18 Suppl.): abstr. 7629.
56. Abe T, Yokoyama A, Takeda K, et al. Randomized phase III trial comparing weekly docetaxel (D)-cisplatin (P) combination with triweekly D alone in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): an interim intergroup trial of JCOG0803/WJOG4307L. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl.): abstr. 7509.
57. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non small-cell lung cancer: the MILES-2P studies. *J Clin Oncol* 2007; 25(29): 4663-9.
58. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, et al. 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; 98(4): 779-88.
59. Choi IS, Kim BS, Lee SY, 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(1): 99-101.
60. Jatoi A, Stella PJ, Hillman S, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel in elderly non-small-cell lung cancer patients (>or=65 years of age): a phase II

- North Central Cancer Treatment Group study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26(5): 441-7.
61. Okamoto I, Moriyama E, Fujii S, et al. Phase II study of carboplatin-paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35(4): 188-94.
62. Inoue A, Usui K, Ishimoto O, et al. A phase II study of weekly paclitaxel combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 52(1): 83-7.
63. Lilienbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005; 23(1): 190-6.
64. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(3): 468-73.
65. Ramalingam S, Perry MC, La Rocca RV, et al. Comparison of outcomes for elderly patients treated with weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus the standard 3-weekly paclitaxel and carboplatin for advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2008; 113(3): 542-6.
66. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9796): 1079-88.
67. Gervais R, Robinet G, Clément-Duchêne C, et al. Pemetrexed and carboplatin, an active option in first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Lung Cancer* 2013; Feb: 20 [Epub ahead of print].
68. Biesma B, Wymenga AN, Vincent A, et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. *Ann Oncol* 22(7): 1520-7.
69. Spigel DR, Hainsworth JD, Shipley DL, et al. A randomized phase II trial of pemetrexed/gemcitabine/bevacizumab or pemetrexed/carboplatin/bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7(1): 196-202.
70. Jackman DM, Yeap BY, Linderman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(7): 760-6.
71. Maemoto M, Minegishi Y, Inoue A, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7(9): 1417-22.
72. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26(26): 4253-60.
73. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 20(24): 4405-11.
74. Tibaldi C, Bernardini L, Chella A, et al. Second-line chemotherapy with a modified schedule of docetaxel in elderly patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7(6): 401-5.
75. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Trial Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26(14): 2350-7.
76. Pallis AG, Karampeazis A, Vamvakas L, et al. Efficacy and treatment tolerance in older patients with NSCLC: a meta-analysis of five phase III randomized trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Oncol* 2011; 22(11): 2448-55.
77. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190(5): 477-85.
78. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung

Systemic treatment for non-small cell lung cancer in the elderly

- cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 84(3): 340-9.
79. Pemetrexed with or without carboplatin for elderly non-squamous non-small cell lung cancer (ACE). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01593293>.
80. Frailty index and geriatric assessment in predicting toxicity to front-line chemotherapy in treating patients with stage IV non-small cell lung cancer. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026467>
81. Concomitant radio-chemotherapy in the elderly (RACCOSA). <http://clinicaltrial.gov/ct/show/NCT01029678>
82. Simon GR, Novello S, Vavala T, et al. A multicenter randomized phase III trial of customized chemotherapy versus standard of care for first-line treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (EPIC). *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): abstr. TPS7619.



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do

Destaques

REUNIÃO DO OUTONO
FIGUEIRA DA FOZ,
11 E 12 DE OUTUBRO DE 2013

Actividades do GECP

Acta da Assembleia Geral do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Ao dia seis de Abril de 2013, pelas doze horas, reuniu-se no Hotel Duecitânia, em Penela, a Assembleia Geral do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão, em cumprimento da convocatória distribuída a todos os associados, de acordo com a seguinte ordem de trabalhos:

1. Informações
2. Apreciação do plano de actividades para o ano 2013
3. Apreciação e votação do Relatório e Contas de 2012

A Secretária da Mesa da Assembleia Geral, Dra. Margarida Felizardo, deu início à sessão agradecendo a participação de todos os associados presentes.

1. INFORMAÇÕES

Foi referida a conclusão do Estudo Évora, cuja coordenadora nacional foi a Dra. Encarnação Teixeira. Os objectivos primários foram a caracterização e efectividade (sobrevida global) das opções terapêuticas em 3.^a linha de quimioterapia em doentes com CPNPC que fizeram erlotinib em 2.^a linha, no período 2007-2008. Todos os dados foram recolhidos e tratados com a partici-

pação de diversos centros nacionais. Com a colaboração da Keypoint, será posteriormente elaborado um abstract para submissão do trabalho a reuniões internacionais.

Relativamente ao Estudo Santarém, cuja coordenadora nacional foi a Dra. Bárbara Parente, o objectivo primário era comparar o impacto na qualidade de vida (escalas EORTC-30 e EORTC-LC13) das várias opções de tratamento com antieméticos, como terapêutica de suporte à quimioterapia, em doentes com cancro do pulmão. Também com a colaboração da Keypoint, o trabalho será submetido para apresentação na *15th World Conference on Lung Cancer* e será publicado futuramente.

2. APRECIAÇÃO DO PLANO DE ACTIVIDADES PARA O ANO 2013

No que se refere ao sítio da Internet do Grupo de Estudos, os objectivos principais são a sua dinamização e o aumento da interactividade. A Direcção entregou esse papel ao Conselho Científico, na pessoa da Dra. Bárbara Parente, que aceitou assumir a função de coordenadora específica do site.

Sobre a Revista do GECP, foi enfatizado pelo seu Director, Dr. Agostinho Costa, a necessidade

de maior participação dos Internos e solicitado aos diferentes centros que fizessem chegar até dia 1 de Junho os resumos de artigos para publicação na próxima Revista de 2013. Foram também pedidas propostas para números temáticos da Revista.

Foi referida a necessidade da revisão e actualização da listagem dos destinatários da Revista, tendo em conta novos sócios, Internos, centros de documentação dos serviços, hospitais/instituições.

A revisão e actualização dos critérios de publicação foi outro dos temas abordados pelo Dr. Agostinho Costa que se comprometeu em apresentar uma proposta à Direcção. Estes critérios devem reger-se pelos da Acta Médica Portuguesa, recentemente publicados e acessíveis em www.actamedicaportuguesa.com que, por sua vez, estão de acordo com as boas normas de edição biomédica do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE). Foram desta-

cados dois aspectos obrigatórios: a declaração de conflitos de interesses, que deve ser feita pelos autores, e o novo acordo ortográfico da língua portuguesa cujo período de transição termina em 2015. Até lá, os autores devem informar sempre se escrevem ou não de acordo com as suas regras.

3. APRECIAÇÃO E VOTAÇÃO DO RELATÓRIO E CONTAS DE 2012

No ponto três, fez-se a apreciação e votação do relatório e contas de 2012 que foi aprovado por unanimidade.

Nada mais havendo a acrescentar, a Secretária da Mesa da Assembleia Geral, deu por encerrada a sessão da qual foi lavrada acta que será lida e assinada pelos membros desta.



GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO DO PULMÃO

REUNIÃO DE OUTONO

Figueira da Foz, 11 e 12 de Outubro 2013

11 de Outubro

- 19:00 Actividades do GECP – Estudos, Revista, Site, Reuniões
20:00 Jantar

12 de Outubro

- 10:00 – 11:00 Mesa Redonda: Metastização Cerebral
RT na doença difusa (Profilática ao Paliativo)
RT na doença focal (Radiocirurgia Vs Estereotáctica)
- 11:30 – 12:30 Mesa Redonda: Decisões difíceis em Cirurgia Pulmonar
A clínica, a imagem, a histologia e o diálogo
- 13:00 Almoço
- 14:30 – 15:30 A relevância da histologia – da indução à manutenção
- 15:30 – 16:00 Células dendríticas no tratamento do cancro
- 16:00 Fim dos trabalhos

Hotel Mercure, Figueira da Foz

Avenida 25 de Abril, 22
3080 – 086 – Figueira da Foz
GPS :N 40° 9' 3.41" W 8° 51' 58.99'



Skyros Congressos
Av. Antunes Guimarães, 554 * 4100-074 Porto
Tel. 226 165 450 Fax. 226 189 539
Email. gecp@skyros-congresso.com
www.skyros-congressos.com

CRITÉRIOS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO DO PULMÃO

A Revista do GECP considera para publicação trabalhos (artigos originais, de revisão, de actualização, casos clínicos, cartas ao editor, resumos críticos a livros, etc.) relacionados directa ou indirectamente com tumores torácicos. As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do editor. A aceitação dos originais enviados para publicação é condicionada à avaliação pelo Conselho Científico da Revista. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após as modificações propostas e aceites pelos autores;
- c) recusados.

Apresentação dos trabalhos – Os textos devem ser escritos em português, dactilografados, com margens largas (25 mm) a dois espaços, numa só face do papel e em três exemplares com as páginas numeradas no canto superior direito. Deverão ainda ser acompanhados pela disquete e indicação do programa de computador em que foram executados.

Poder-se-ão considerar para publicação artigos redigidos em inglês, francês ou espanhol. Nestes casos, deve incluir-se o resumo, o título e as palavras-chave também em português e em inglês.

Deverão ser referenciados pelos próprios autores como artigos originais, de revisão, cartas ao editor, ou outros.

Estrutura – Sempre que possível, será adoptado o esquema convencional em que se iniciará cada parte do trabalho numa nova página pela seguinte ordem:

- a) Na primeira página:
 - título do trabalho em português e inglês
- b) Na segunda página:
 - nome dos Autores com os respectivos títulos académicos e/ou profissionais;
 - local de trabalho ou da Instituição onde foi realizado o trabalho.
- c) Na(s) página(s) seguinte(s):
 - o resumo em português que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e de 150 para os casos clínicos;
 - os resumos em inglês com características idênticas ao do inicial em português;
 - as palavras-chave, em português e inglês (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do *Index Medicus «Medica Subject Headings»*.
- d) O texto que, no caso dos artigos originais, terá em geral: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões

- e) Agradecimentos
- f) Bibliografia
- g) Quadros e Figuras.

Bibliografia – As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem consecutiva da sua primeira citação no texto. Devem ser identificadas no texto com números árabes. As referências devem conter no caso das revistas o nome do primeiro autor (apelido e nome), seguido dos restantes, do título do artigo, do nome da publicação e da sua identificação (ano, volume e páginas).

Quadros e figuras – Os quadros e figuras devem ser apresentados em páginas separadas, em fáceis condições de reprodução. Devem ser acompanhados da respectiva legenda em página à parte, mencionando no verso a lápis o número de ordem. Todos os gráficos deverão ser apresentados através de fotografia do respectivo original.

Modificações e revisões – No caso de a aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo máximo de vinte dias.

As provas tipográficas serão realizadas pela Redacção, caso os autores não indiquem o contrário. Neste caso, elas deverão ser feitas no prazo determinado pela Redacção em função das necessidades editoriais da Revista.

Separatas – Podem ser fornecidas separatas, a expensas dos autores, quando requisitadas antes da impressão.

Cartas ao editor – Devem constituir um comentário crítico a um artigo da Revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 500 palavras, nem conter mais de um quadro ou figura e um máximo de 6 referências bibliográficas. As respostas do(s) autor(es) devem obedecer às mesmas características.

Pedido de publicação – Os trabalhos deverão ser enviados à Redacção, dirigidos ao Director da Revista, para a seguinte morada: Publicações Ciéncia e Vida, Lda. – Apartado 44 – 2676-901 Odivelas, acompanhados de uma carta com pedido de publicação, subscrito por todos os autores, indicação da cedência do copyright e que não foram publicados ou enviados para publicação em outra revista nacional ou estrangeira. Não serão aceites trabalhos já publicados ou enviados simultaneamente a outras revistas.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto, aconselha-se a leitura dos requisitos do International Committee of Medical Journal Editors, publicados no N Engl J Med 1991; 324: 424-428.

**Em 2012, o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
teve o apoio de:**



Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão – GECP

PROPOSTA DE ADESÃO

(A informação constante neste formulário será guardada na base de dados do grupo, tendo como objectivo facilitar a identificação e contacto dos seus membros.)

O Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão é uma associação científica, sem fins lucrativos, tendo como objectivos principais o incentivo, o desenvolvimento e a coordenação de projectos de investigação clínica sobre o cancro do pulmão através de acções conjuntas e articuladas envolvendo os vários especialistas e instituições que se dedicam ao assunto.

Nome completo _____

Nome clínico _____

Data de nascimento ____ / ____ / ____

Morada _____

Código postal _____

Telefones: Casa _____ Telemóvel _____

E-mail: _____

Local de Trabalho _____

Departamento/Serviço _____ Especialidade _____

Telefone _____ Fax _____

E-mail _____

Declaro ter intenção de pertencer ao Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Data ____ / ____ / ____ *Assinatura* _____

Membro proponente _____

Assinatura _____

Membro proponente _____

Assinatura _____

Enviar para: Dr. Fernando Barata
Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
Avenida Dr. Antunes Guimarães, n.º 554
4100-074 Porto
Telef: 351 226 165 450
gecp@skyros-congressos.com

Quota anual: 5 €



GRUPO de ESTUDOS
do
CANCRO
PULMÃO do



Por cada porta aberta pode uma descoberta ser feita.

Lilly Oncologia

Não há dois doentes oncológicos iguais. Esta é a razão, pela qual a Lilly Oncologia está empenhada em desenvolver abordagens de tratamento, tão individuais quanto as pessoas que deles precisam. Fizemos diversas contribuições no sentido de melhorar os resultados dos doentes e - por cada porta que abrimos - é um passo que damos em frente. Mas não chega ajudar, apenas, os doentes oncológicos de hoje. Mesmo com mais de 40 novos fármacos alvo em desenvolvimento, o nosso esforço para o ajudar a administrar tratamentos individualizados, ainda agora começou.

Investigação para pessoas.