



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6ºANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado Integrado em Medicina

FRANCISCO ALPOIM DA SILVA GOMES

CANCRO DO PULMÃO NO IDOSO

TRABALHO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMONOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DRª Sara Elisabete Marta Oliveira Silva Freitas

FEVEREIRO DE 2012

Resumo

Introdução: Nos países industrializados ocidentais a doença oncológica mais letal é o cancro do pulmão. O aumento desta patologia entre a população idosa (cerca de 1/3 dos casos de cancro de pulmão são em idosos com mais de 70 anos) em consequência do aumento da longevidade e do próprio processo de envelhecimento, que condiciona diminuição dos mecanismos de reparação dos danos no DNA, é particularmente relevante. Dado que, o processo de envelhecimento comporta mudanças fisiológicas susceptíveis de alterar a farmacocinética e a citotoxicidade dos citostáticos e radiofármacos os doentes idosos, de um modo geral, num passado recente não eram submetidos a quimio e rádio terapias dado que, estes tratamentos além serem de baixa tolerabilidade são susceptíveis de agravar as comorbidades frequentemente associadas à velhice. Contudo, o aparecimento de novas terapias direccionadas, com largo impacto no tratamento do cancro pulmonar, visto aumentar substancialmente a esperança de vida de determinados grupos de doentes, levaram à realização de vários estudos clínicos envolvendo pacientes idosos.

Objectivos: A revisão científica actualizada, dos vários estudos clínicos envolvendo maioritariamente pacientes com mais de 65-70 anos de idade e diferentes tipos de carcinomas pulmonares, é o principal objectivo deste trabalho que tem como finalidade fornecer informações que possam, eventualmente, ser utilizadas nas abordagens terapêuticas direccionadas a sub-grupos específicos de pacientes idosos.

Desenvolvimento: Esta tese tem como tema a elevada incidência de cancro do pulmão assim como o elevado impacto que esta neoplasia maligna tem na população idosa com mais de 65 anos. Neste trabalho de revisão vão ser abordados: os principais tipos histológicos de cancro do pulmão na população idosa; as respostas diferenciadas dos idosos aos diferentes

tipos de tratamentos; e o prognóstico associado à população idosa submetida aos diferentes tratamentos disponíveis.

Conclusão: Em pacientes idosos, com elevado “*performance status*”, a abordagem terapêutica utilizando combinações de fármacos, incluindo quimioterapia e terapias direcionadas, baseada nas características histológicas do tumor, verificou-se trazer mais benefícios do que o regime de monoterapia. O envelhecimento populacional torna premente a implementação de novas estratégias terapêuticas que, além de bem toleradas, possam diminuir a toxicidade e maximizar a eficácia. No caso da população idosa, a existência de comorbidades associadas ao processo de envelhecimento tornam premente a cuidadosa avaliação dos pacientes incluindo, num futuro que se deseja próximo, a determinação das assinaturas genómicas e proteómicas dos tumores a fim de otimizar tratamentos, prever recidivas e a sobrevivência dos pacientes, e evitar gastos desnecessários.

Este trabalho de revisão foi realizado com base em artigos publicados na Pubmed.

Palavras-Chave: cancro do pulmão; idoso; sintomas; estratégias terapêuticas; prognóstico.

Abstract

Introduction: In western industrialized countries the most common malignant disease is lung cancer. The increase of this disease among the elderly population (about 1/3 of cases of lung cancer are aged over 70 years) due to increased longevity, and the decline in the DNA repair mechanisms as result of the aging process, is particularly relevant. Since, the aging process involves physiological changes that can modify the pharmacokinetics and the cytotoxicity of chemotherapeutics and radiopharmaceuticals, elderly patients in general, in the recent past, were not exposed to chemo and radio therapies as these treatments, in addition to the poor tolerability, may worsen the comorbidities often associated with old age. However, the emergence of new-targeted therapies, with a large impact on the treatment of lung cancer and a substantial increase in the life expectancy of certain groups of patients, emphasized the important role of the clinical trials involving elderly patients to test treatment options aiming at implementing specific therapeutic strategies.

Objectives: The main objective of the present review focuses on the recent published findings of clinical studies involving patients over 65-70 years of age and different types of lung cancer, and aims to provide information that could possibly be used in therapeutic approaches intended to specific subgroups of elderly patients

Development: The subject of the present thesis is the high incidence of lung cancer and the impact of this malignancy in the elderly over 65 years. To this end, this review will address: the main histologic types of lung cancer in the elderly; the major differences in the responses to the different types of treatments, and, finally, the prognosis associated with the aging population subjected to different treatments available.

Conclusion: Elderly patients with high performance status derive significant benefit from combination cytotoxic chemotherapy over single-agent chemotherapy. Therapeutic options for elderly patients include chemotherapy and/or targeted therapy, based on the individual tumor histology and molecular profile. As the population ages, it is critical to develop new treatment strategies well tolerated, and that minimize the toxicity and maximize the efficacy. The comorbidities often associated with aging render necessary the careful evaluation of the patients including, in near future, the tumors' genomic and proteomic signature in order to optimize treatments, predict recurrence and survival of patients, as well as to avoid unnecessary suffering and needless expenses.

This review was performed based on published papers available in Pubmed

Keywords: lung cancer, elderly, symptoms, therapeutic strategies, prognosis.

Lista de abreviaturas

ASCO - American society for clinical oncology

CGA - Avaliação geriática compreensiva

COPD - Doença crónica pulmonar obstrutiva

EBUS - Ecografia endobronquica

EBUS-TBNA - Aspiração transbronquica guiada por EBUS

EGFR – Receptor do factor de crescimento epidérmico

ELVIS - Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group Study

FDA - U.S. Food and Drug Administration

FDG-PET-CT - 18-fluor-deóxiglicose e tomografia de emissão de positrões e CT

GEST - Gemcitabine Erlotinib Sorafenib Trial

KL-6 - Krebs von den Lungen-6

MILES - Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study

MLD - Dissecção dos nódulos linfáticos do mediastino

NLST - National Lung Screening Trial

NSCL – Carcinoma do pulmão de células não pequenas

OR - Odds ratio

OS- Sobrevivência total

PORT - Meta análise aos resultados da radioterapia pós operatória

PFS – Sobrevivência livre de doença

PS - Performance status

QoL - Qualidade de vida pós operatória QoL

CMRT- Químio e radioterapias administradas em simultâneo

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group

RT- Radioterapia

hRT- RT hiperfraccionada

SCLC – Carcinoma do pulmão de células pequenas

SICOG – South Italian Cooperative Oncology Group

CP-EBUS- sonda convexa EBUS

BSC- cuidados de suporte básico

TTP- time to tumor progression

TC- tomografia computadorizada

VEGF-factor de crescimento do endotélio vascular

RR-velocidade de resposta

ZELIG-Zactima in NSCLC elderly patients in combination with or versus Gemcitabine

Índice

1.Introdução	11
2.Epidemiologia do cancro de pulmão	14
3.Factores de risco	16
4.Diagnóstico	17
5.Sintomas	20
6.Estratégias terapêuticas	22
6.1 Doença em fase inicial	23
6.1.1 Cirurgia	23
6.1.2 Quimioterapia nos idosos	25
6.1.2.1 Doença em fase inicial	25
Quimioterapia adjuvante após intervenção cirúrgica	25
Radioterapia adjuvante após intervenção cirúrgica	26
RT Radical em tumores potencialmente ressecáveis	27
6.1.2.2 Tumores localizados de grau elevado	27
6.1.2.3 Fase metastática da doença	29
Monoterapia versus terapia combinada	29
Monoterapia: escolha do fármaco	30

Monoterapia versus terapia combinada não envolvendo	
fármacos de platina-----	31
Monoterapia versus regimen combinado envolvendo	
fármacos de platina-----	33
Regimens combinados com base em fármacos de platina-----	35
6.1.3 Novas abordagens terapêuticas-----	37
6.1.3.1 Terapias direccionadas a alvos moleculares-----	38
Tratamento de segunda linha-----	42
6.1.3.2 Imunoterapia-----	42
6.1.3.3 Terapia Génica-----	43
6.2 Quimioterapia nos octagenários-----	43
6.3 Conclusões-----	45
7. Prognóstico-----	46
7.1 Diferenciação do tumor-----	48
7.2 Cessaçã de fumar-----	48
7.3 Suplementos dietéticos-----	48
7.4 Idade-----	49
7.5 Biomarcadores genómicos e biológicos e cancro do pulmão-----	50

7.5.1 Abordagem técnica -----	50
7.5.1.1 Microarrays de DNA: perfil genómico -----	50
7.5.1.2 Perfil proteómico -----	51
7.6 Futura terapia do cancro do pulmão -----	52
Conclusões gerais -----	54
8. Referências -----	55

1. Introdução

O cancro do pulmão (CP) é uma das principais causas de morte nos países industrializados com uma taxa de sobrevivência (OS) de cerca de 5% (American Cancer Society, 2009). O primeiro estudo realizado em larga escala nos Estados Unidos da América (EUA), publicado em 1950, revelou que o carcinoma espinho-celular do pulmão era o sub-tipo de cancro de células não pequenas do pulmão (NSCLC) mais comum (Wynder e Graham, 1950). Mais recentemente, verificou-se, nos EUA, que o sub-tipo de NSCLC mais comum é o adenocarcinoma (Valaitis *et al.*, 1981) possivelmente devido a mudanças nos hábitos tabágicos (Alberg e Samet, 2003) e à utilização de cigarros com filtros (Charloux *et al.*, 1997). O facto de, a incidência de CP ter aumentado significativamente entre no sexo feminino pode ter contribuído para o aumento dos adenocarcinomas dado que este sub-tipo de carcinoma pulmonar é mais comum entre as mulheres fumadoras (Taioli e Wynder, 1994) possivelmente devido a factores hormonais (Yang *et al.*, 2002). Na Europa, o padrão é diferente provavelmente devido à heterogeneidade de hábitos tabágicos (Tyczynski *et al.*, 2003).

O adenocarcinoma pulmonar é particularmente invasivo e agressivo sendo bastante resistente à quimio e radioterapias (Spira, 2004). O facto de muitos doentes só serem diagnosticados quando a doença está em estado avançado tem contribuído para que o número de doentes potencialmente curáveis seja diminuto (Montero *et al.*, 2003). Infelizmente, nos últimos 40 anos, nem a descoberta de novos fármacos trouxe uma diminuição significativa do número de mortes com esta patologia (Greenlee *et al.*, 2000).

De acordo com dados estatísticos, à semelhança de várias outras doenças, o CP é uma doença associada ao envelhecimento sendo 71 anos a idade média dos pacientes diagnosticados, tendo um em cada três doentes ≥ 75 anos (Edwards *et al.*, 2002; National

Cancer Institute, 2008; Horner *et al.*, 2009). Muito embora, a incidência do CP tenha estabilizado ou até diminuído, atendendo à esperança média de vida é expectável que o número de casos de CP aumente em pacientes idosos (Horner *et al.*, 2009). Por exemplo, no Canadá entre 2000-2005 a incidência de CP diminuiu nos homens e estabilizou nas mulheres (Canadian Cancer Society's Steering Committee, 2009) tendo, no entanto, o número de pacientes idosos com mais de 75 anos aumentado cerca de 20% (Cancer Surveillance On-Line. Public Health Agency of Canada. Available at <http://dsol-smed.hc-sc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index-eng.php>).

A fragilidade e as comorbidades inerentes à idade avançada impedem que os pacientes idosos sejam, muitas vezes, submetidos a determinados tipos de tratamento (Edwards *et al.*, 2002; Owonikoko *et al.*, 2007). Efectivamente, cerca de 70% dos idosos com CP têm comorbidades que afectam a saúde em geral e os sintomas associados ao CP (Janssen-Heijnen *et al.*, 1998). As alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento tais como um sistema imunológico menos eficaz, menor massa corporal e função renal alterada são determinantes na eficácia e toxicidade dos tratamentos (Lichtman *et al.*, 2003).

Muito embora a idade não deva ser um factor de exclusão para cirurgias oncológicas a morbidade e mortalidade são factores a ter em atenção na avaliação dos riscos cirurgicos (Rostad *et al.*, 2005; Bolton *et al.*, 2009). Pese embora o facto de no caso dos pacientes idosos os riscos inerentes a complicações pós-operatórias os possam manter acamados ou os impeçam de andar serem muito relevantes (Cykert *et al.*, 2000), sobretudo nos pacientes com baixo “*performance status*” (PS) (Audisio *et al.*, 2004), as opções não cirúrgicas tais como radioterapia com feixes externos (RT) não se têm mostrado eficazes (Grutters *et al.*, 2010) apresentando os doentes uma OS um pouco superior aos pacientes não submetidos a tratamento (Wisnivesky *et al.*, 2005). O conhecimento antecipado da qualidade de vida pós-

operatória (QoL) na sequência de cirurgia pulmonar é fundamental quando se avaliam os riscos dos procedimentos a seguir em doentes idosos com CP.

Além dos idosos serem frequentemente excluídos dos ensaios clínicos, verifica-se a quase total ausência de dados estatísticos relativamente aos resultados terapêuticos de tratamentos cirurgicos e de RT com intuítos curativos em idosos não selecionados. Estes factos, impedem o estabelecimento de protocolos clínicos direccionados à população idosa em geral uma vez que os únicos resultados existentes dizem respeito a pacientes seleccionados com base no seu PS (Murthy *et al.*, 2004). Um dos poucos ensaios clínicos realizados pelo *North Central Cancer Treatment Group* envolvendo pacientes ≥ 65 anos que participaram em ensaios clínicos demonstrou a necessidade de estes estudos serem especificamente direccionados para a população idosa em geral para otimizar estratégias de tratamento (Jatoi *et al.*, 2005a). Os dados obtidos com idosos portadores de NSCLC revelaram que em termos de OS não se observavam grandes variações entre os pacientes octagenários e os idosos com < 80 anos apresentado, surpreendentemente, os octagenários uma menor incidência de efeitos adversos que o esperado após os tratamentos cirurgicos e/ou de RT.

O presente trabalho tem como objectivo rever os dados mais recentemente publicados sobre o CP em doentes idosos a fim de evidenciar quais os factores de risco, as abordagens terapêuticas que têm sido implementadas com maior sucesso, e as bases em que se estabelecem o diagnóstico e prognóstico desta patologia neste segmento específico da população. Far-se-á ainda referência aos dados mais recentes da literatura sobre as estratégias que futuramente poderão ser implementadas no campo da terapia personalizada.

2. Epidemiologia do cancro do pulmão

Nos EUA, a população com >70 anos tem sido o segmento populacional que mais tem crescido ultimamente, sobretudo a faixa etária com > 85 anos. De facto, entre 1900-2000 enquanto a população Norte Americana genericamente cresceu 4 vezes (76 para 281 milhões) a população mais velha cresceu 34 vezes (122.000 para 4.2 milhões) (Edwards *et al.*, 2002). Idêntica tendência se observa em todos os países industrializados e nos países emergentes, muito embora nestes últimos em menor extensão. Múltiplos factores, entre os quais o envelhecimento populacional, fazem do CP um problema global sendo esta patologia responsável por mais de 1 milhão de mortes anuais (Edwards *et al.*, 2002). Cerca de 85% dos casos de CP são de NSCLC, sendo a sua incidência na população idosa muitíssimo mais elevada que nos não idosos com 358.7/100,000 habitantes com ≥ 65 anos quando comparado com 21.9/100,000 na faixa etária com <65 anos (Ries *et al.*, 2007).

Muito embora exista um número crescente de estudos direccionados para a população com > 70 anos (Cerfolio e Bryant, 2006; Inoue *et al.*, 2006; Kudoh *et al.*, 2006) o subgrupo de doentes octagenários tem sido negligenciado. Em 2007, a análise da base de dados Norte Americana do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) sobre a incidência de cancro nos EUA revelou que de 1988 - 2003 cerca de 47% dos doentes com CP tinham mais de 70 anos e que 14% tinham mais de 80 anos (Owonikoko *et al.*, 2007). Um estudo recente, divulgou que cerca de 28.9% dos doentes com CP em Espanha tinham mais de 80 anos (Gironés *et al.*, 2010).

No que respeita à etnicidade dos pacientes com CP, alguns estudos Norte Americanos salientam que os Afro-Americanos constituem a maioria da população doente (National Cancer Institute D, Surveillance Research Program, 2004). As diferenças raciais observadas

estarão possivelmente relacionadas com um maior consumo de tabaco e/ou predisposição genética (Abidoye *et al.*, 2007).

Relativamente às diferenças de género e incidência de CP, alguns estudos evidenciaram que o sexo masculino prevalece na população idosa, uma tendência que tem vindo a diminuir entre a população mais jovem (Gironés *et al.*, 2010). Contudo, a esperança média de vida entre as mulheres com CP é superior à dos homens (Henschke *et al.*, 2006).

Relativamente ao tipo de CP mais comum entre os octagenários o estudo do SEER foi inconclusivo (Owonikoko *et al.*, 2007), enquanto estudos Espanhóis revelaram que o NSCLC e o cancro de pulmão de células pequenas (SCLC) eram os tipos histológicos mais comuns (Santos-Martínez *et al.*, 2005; Gironés *et al.*, 2010). Os resultados inconclusivos do SEER estarão possivelmente relacionados com o facto de em octagenários serem utilizados meios de diagnóstico pouco invasivos e que limitam a disponibilidade de biópsias. O estudo de Santos-Martínez e colaboradores (2005) revelou ainda que o carcinoma espinho-celular é prevalente entre os homens com hábitos tabágicos enquanto o adenocarcinoma é mais comum entre as mulheres. Ao contrário de Espanha, presentemente, nos EUA o NSCLC mais comum é o adenocarcinoma. Esta diferença poderá ser, eventualmente, explicada pelo facto de nos EUA mais mulheres serem diagnosticadas (Owonikoko *et al.*, 2007). No Japão foram encontradas diferenças etárias na incidência do adenocarcinoma, sendo menor nos idosos que nos jovens, provavelmente devido a diferentes hábitos tabágicos, enquanto o carcinoma espinho-celular é mais frequente nos idosos que fumam (Green *et al.*, 1993). Contudo, não é possível ainda estabelecer correlações estatisticamente significativas entre a incidência de adenocarcinomas e menor consumo de tabaco (Gironés *et al.*, 2010).

Independentemente do sexo, etnicidade e estadio em que a doença foi diagnosticada, os octagenários com CP tem uma menor esperança média de vida que os septuagenários. A

contribuir para estes dados está o facto de os pacientes com ≥ 75 anos serem submetidos a menos tratamentos com quimioterapia e de somente 50% dos octagenários e 70% dos septuagenários serem submetidos a cirurgia e radioterapia, enquanto nos mais jovens a taxa é de 80%. (Ramsey *et al.*, 2004).

3. Factores de risco

Estudos genéticos recentes evidenciaram o que as estatísticas há muito revelaram: o consumo tabaco é o grande responsável pelo CP. Esses estudos comprovaram que o fumo do tabaco altera a expressão de múltiplos genes (e.g. metabolismo dos xenobióticos, “*stress*” oxidativo, oncogenes e supressores tumorais) no epitélio brônquico (Boelens *et al.*, 2009).

Recentemente um estudo Dinamarquês, com 18.103 doentes com SCLC e NSCLC, revelou que a posição socioeconómica tinha influência no estadio em que a patologia era diagnosticada: o diagnóstico era mais rápido entre pacientes com estudos universitários e pessoas que viviam acompanhadas; em estadios avançados da patologia o diagnóstico demorava muito mais tempo em indivíduos idosos do sexo masculino com comorbilidades (Dalton *et al.*, 2011).

Nos EUA, dados estatísticos revelaram que a incidência de NSCLC em fase avançada é maior em indivíduos com estudos universitários que deixaram de fumar há menos de 10 anos. Surpreendentemente, indivíduos que se submeteram a sigmoidoscopia/colonoscopia apresentavam menor risco (Slatore *et al.*, 2011).

A doença crónica pulmonar obstrutiva (COPD) é outro dos factores de risco, sobretudo entre os homens (Lam *et al.*, 1999). Também em doentes que sofreram cirurgia pulmonar redutiva, por enfisema, o risco de CP aumenta 5%, sobretudo em indivíduos mais jovens,

fumadores (> 40 maços –ano) e caucasianos (Rozenstein *et al.*, 1998). Neste sub-grupo o SCLC é mais comum (Li *et al.*, 2011).

Antecedentes familiares, exposição ocupacional a amianto, níquel, crómio, éteres clorometilados, compostos aromáticos policíclicos, isotopos radioactivos e poluição em geral são outros reconhecidos factores de risco (Lam *et al.*, 2001).

A infeção pelo HIV também foi recentemente referenciada como factor de risco sobretudo entre fumadores do sexo masculino, infectados heterossexualmente e imunosuprimidos. A existência de antecedentes familiares (i.e., ambos os pais com CP) aumenta ainda mais o risco de CP entre os pacientes infectados (Engsig *et al.*, 2011). A infeção com HIV diminui a esperança média de vida destes pacientes quando comparada com os progenitores com CP (Engsig *et al.*, 2011).

4. Diagnóstico

O CP é detectado com base nos sintomas ou acidentalmente durante exames de rotina (MacMahon *et al.*, 2005). Para o diagnóstico tardio da patologia contribuem vários factores: o acesso limitado a cuidados de saúde confere menos probabilidades da patologia ser detectada em fase inicial; conceitos enraizados (e.g., atribuir tosse a uma causa benigna). Existem ainda factores associados a estadios específicos que, no entanto, podem aparecer noutras fases da doença (e.g. hemoptisis em estadios iniciais) (Slatore *et al.*, 2010).

A existência de comorbidades pode aumentar as probabilidades da doença ser detetada em fase inicial dado que os doentes se submetem a exames médicos com mais frequência (e.g. pacientes com problemas cardíacos submetidos a raios-x) (Detterbeck *et al.*, 2009).

O estadio em que a doença é detectada é importante para a OS do paciente (Detterbeck *et al.*, 2009) permitindo ainda o estabelecimento de correlações entre os biomarcadores encontrados (Janes e Pepe, 2008) e factores étnicos (Fesinmeyer *et al.*, 2010), socioeconómicos (Schwartz *et al.*, 2003), urbanidade versus ruralidade (Paquette e Finlayson SR, 2007), acesso a cuidados de saúde (Slatore *et al.*, 2010) associados com disparidades na etiologia. Finalmente, a descoberta acidental de CP em estadio inicial e que se desenvolve lentamente permite uma melhor compreensão da patologia incluindo os mecanismos que levam a que, por vezes, seja assintomática (Welch e Black, 2008),

Mesmo em indivíduos de alto risco, o “screening” do CP não é currentemente recomendado. Um estudo recente do NLST (*National Lung Screening Trial*) (<http://www.cancer.gov/images/DSMB-NLST.pdf>) evidenciou que a incidência de CP diminuía 20% em indivíduos de alto risco (e.g., enfisema) que se submeteram a tomografia computadorizada (CT) de rotina ao tórax (Li *et al.*, 2011). Muito embora a CT tenha riscos e limitações, o “screening” por CT com baixo nível de radiações mostrou-se muito útil na detecção de CP em estadios iniciais permitindo que mais pacientes se submetessem a tratamentos curativos. A diminuição em 20% no número de mortes por CP, somente comparável à cessação tabágica, atesta a importância da CT como meio de diagnóstico precoce (Jett e Midthun, 2011).

As biópsia guiadas por CT aumentam as hipóteses de tratamento em 50% dos casos. Contudo, há que ter em atenção que os riscos de complicações deste tipo de biópsias aumentam em pacientes idosos (de Bucourt *et al.*, 2011).

Um estudo retrospectivo sobre a aplicação da técnica de FDG-PET/CT (tomografia de emissão de positrões com 18-fluorodeoxiglicose e CT) em pacientes com NSCLC em fase avançada, antes e após três ciclos de tratamento com quimioterapia de primeira linha, revelou

que esta técnica é muito útil na doença em fase progressiva porque somente nesta fase é possível detectar alterações metabólicas e estabelecer correlações com as alterações morfológicas que se manifestam (van Ruychevelt *et al.*, 2011).

A ecografia endobrônquica (EBUS) permite avaliar a estrutura central do sistema respiratório. Particularmente interessante são as pequenas sondas radiais que permitem visualizar e guiar biópsias transbrônquicas dos nódulos periféricos pulmonares evitando o recurso a radiações. A nova sonda convexa EBUS (CP-EBUS) permite efectuar, em tempo real, aspiração transbrônquica guiada por EBUS (EBUS-TBNA). A EBUS-TBNA permite o acesso a todos os nódulos linfáticos do mediastino bem como a nódulos N1. Esta técnica, muito pouco invasiva, permite mesmo em idosos detectar CP e a existência de linfadenopatias hilares e mediastínicas (Navani *et al.*, 2011). Trata-se de um método muito popular de citologia que recorre ao uso de agulhas muito finas para recolher amostras. Contudo, as pequenas quantidades de material recolhido e de células tumorais para análise limitam os estudos a realizar (e.g., análises génicas).

A microdissecção por laser permite isolar, de zonas específicas nas lâminas usadas na anatomia patológica, pequenas quantidades de células tumorais e rastrear mutações em genes (e.g., *EGFR*, *KRAS*). Este método permite, por isso, isolar várias sub-populações celulares tumorais e identificar o número de doentes com adenocarcinoma e mutações nos referidos genes bem como, futuramente, a implementação de terapias personalizadas com base nas alterações moleculares identificadas para cada paciente (Chowdhuri *et al.*, 2011).

5. Sintomas

O CP dá origem a sintomas causados pelo desenvolvimento do tumor, invasão de estruturas adjacentes e dos nódulos linfáticos, crescimento em nichos metastáticos e efeito dos síndromas paraneoplásicos.

Muito embora 5 a 15% dos doentes sejam diagnosticados enquanto o CP ainda é assintomático, durante exames de rotina, os outros pacientes quando se submetem a exames de diagnósticos já apresentam sintomas variados dependendo do estadio do tumor, localização e direcção do crescimento. O crescimento endobrônquico ou central pode causar tosse, hemoptises, dispneia, pneumonia pós-obstrutiva, pieira e estridor; o crescimento periférico pode causar dores por compressão da pleura ou da parede torácica, perturbação ventilatória restritiva e sintomas de abcesso pulmonar pela cavitação tumoral; a invasão do toráx por crescimento ou por formação de metástases nos nódulos linfáticos regionais pode causar compressão esofágica com disfagia, obstrução da traqueia, paralisia do nervo laríngeo e rouquidão, paralisia do nervo frénico com elevação do hemidiafragma e dispneia, bem como paralisia do nervo simpático originando o síndrome de Horner. O derrame pleural maligno origina, de um modo geral, dispneia e tosse irritativa (Dennis et al., 2008).

A síndrome de Pancoast ou tumor do sulco superior, e que normalmente coexiste com a síndrome de Horner, é originada por crescimento do tumor no ápice do pulmão, com acometimento do oitavo nervo cervical e primeiros e segundo nervos torácicos. A dor, resultante da compressão, irradia do ombro para a zona ulnar do braço. A disseminação do tumor pode originar outros sintomas tais como: síndrome da veia cava superior devido à obstrução vascular, extensões pericárdica e cardíaca, arritmia e insuficiência cardíaca, obstrução linfática de que resulta a efusão pleural e linfagite disseminada nos pulmões com hipoxemia e dispneia. No caso da disseminação transbrônquica com crescimento ao longo de

múltiplas superfícies alveolares os doentes apresentam dispneia, insuficiência respiratória, hipoxemia e escarros (Dennis *et al.*, 2008).

A doença metastática extratorácica ocorre em 50% dos doentes portadores de CP epidermóide, 80% com adenocarcinoma e carcinoma das células grandes, e 95% de doentes com SCLC. Os sintomas mais comuns resultantes das metástases cerebrais conduzem a cefaleias, náuseas e déficits neurológicos, enquanto as metástases ósseas originam citopenias ou leucoeritroblastose podendo condicionar compressão na medula espinal. As metástases hepáticas originam disfunção hepática, obstrução biliar, anorexia e dor (Dennis *et al.*, 2008).

A sintomatologia associada aos síndromas paraneoplásicos, podem indiciar a existência de tumores ou de recidivas, sendo em muitos casos a sua fisiopatologia desconhecida. Sintomas sistémicos de anorexia, caquexia, febre, imunossupressão e perda de peso, se bem que de etiologia desconhecida, podem estar associadas a CP. Em cerca de 12% dos doentes de NSCLC tipo epidermóide observa-se a produção de paratormona e a consequente hipercalcémia e hipofosfatémia. O SCLC pode originar hiponatrémia e hipopotassémia. Em cerca de 30% dos NSCLC observa-se também baqueteamento digital. Cerca de 1-10% dos adenocarcinomas apresentam ainda periostite acompanhada de dor e tumefacção óssea. Em apenas 1% dos doentes ocorrem também síndromas miopático-neurológicos, nomeadamente a síndrome de Eaton-Lambert miasténica e cegueira retiniana em doentes com SCLC, e neuropatias periféricas, degeneração cerebelar subaguda e cortical, bem como polimiosite. Muitas destas manifestações são o resultado de processos auto-imunes. Por vezes também ocorrem em 1-8% dos pacientes manifestações hematológicas (e.g., tromboflebite venosa migratória -síndrome de Trousseau, endocardite trombótica não bacteriana com êmbolos arteriais, coagulação intravascular disseminada com hemorragia, anemia, granulocitose e

leucoeritroblastose. Invariavelmente, a doença trombótica está associada a um mau prognóstico (Dennis *et al.*, 2008).

6. Estratégias terapêuticas

Estatisticamente somente cerca de 25% de pacientes com mais de 65 anos participam em ensaios clínicos (Mitka, 2003), sendo frequente que pacientes ≥ 75 anos e NSCLC de grau III ou SCLC limitado sejam excluídos de tratamentos com rádio e quimioterapias concorrentes sobretudo se apresentam comorbidades (De Ruyscher *et al.*, 2009). Por este motivo, as informações sobre o impacto da quimioterapia em termos de tolerância e eficácia é bastante limitado no caso de pacientes idosos. Os pacientes idosos têm alterações fisiológicas importantes que se refletem em declínio no funcionamento dos órgãos (e.g., fígado e rins) que alteram o metabolismo e a farmacocinética/farmacodinâmica dos fármacos afectando a toxicidade e eficácia da quimioterapia. A existência de comorbidades e consequentes alterações fisiológicas podem ser determinantes na administração de procedimentos terapêuticos padronizados (Repetto, 2003). Invariavelmente, em lugar de uma avaliação fisiológica individualizada utiliza-se a idade cronológica do doente para avaliar da possibilidade de ser sujeito a quimioterapia (Brown, *et al.*, 1996). Clinicamente é comum os doentes idosos com NSCLC serem submetidos a menos sessões de quimioterapia ou até mesmo não receberem tratamento dependendo da idade ou seja, quanto mais idosos menores as hipóteses de tratamento o que, também, contribui para que a OS dos idosos seja inferior (Ramsey *et al.*, 2004; De Ruyscher *et al.*, 2009). A análise do SEER revelou que as hipóteses dos pacientes mais idosos serem submetidos a quimioterapia ou intervenções cirúrgicas era 50% inferior à dos mais jovens, muito embora as estatísticas revelassem que o número de casos de CP em fase inicial era comparável (Owonikoko *et al.*, 2007).

Na população mais idosa também existe um número mais elevado de pacientes que não completam os tratamentos devido a factores socioeconómicos (Lichtman e Villani, 2000). Por

isso, é imperativo investigar o papel de regimens terapêuticos alternativos para pacientes idosos com recomendações específicas relativas ao seu uso clínico.

A avaliação geriátrica abrangente (CGA) deverá ser utilizada para avaliar fisiologicamente os doentes, respectivos aspectos socioeconómicos, estado nutricional, comorbilidades, síndromas geriátricos e esperança de vida (Gridelli *et al.*, 2005). Esta avaliação permitirá ainda avaliar se os doentes sofrem de depressão, malnutrição ou outras patologias tratáveis que diminuam as possibilidades de tolerância e sucesso da quimioterapia. Em 2001 foram desenvolvidas várias estratégias que permitem gerir clinicamente os doentes mais idosos (Saliba *et al.*, 2001).

6.1 Doença em fase inicial

6.1.1 Cirurgia

Muito embora a cirurgia seja a melhor opção de tratamento curativo nos casos de NSCLC em fase inicial, esta estratégia não é vulgarmente utilizada em idosos dados os riscos envolvidos e a elevada mortalidade (Brown *et al.*, 1996; Janssen-Heijnen *et al.*, 2004). A menor esperança média de vida dos idosos e as possíveis sequelas resultantes das intervenções cirúrgicas, com conseqüente deterioração da qualidade de vida, levam a que a opção cirúrgica seja muitas vezes desprezada. Contudo, a utilização de novos anestésicos, técnicas cirúrgicas e gestão perioperativa justificam a realização de cirurgias em pacientes idosos com NSCLC em termos de mortalidade, morbidade e QoL, e diminuem o número de pacientes submetidos a rádio/quimioterapia quando a remoção do tumor é total (Cerfolio e Bryant, 2006).

A lobectomia é o procedimento cirúrgico mais usado nos doentes com CP e sem comorbilidades graves, enquanto a pneumectomia é sempre que possível evitada. Contudo, a

lobectomia ou bilobectomia, são procedimentos mais invasivos que a segmentectomia e a ressecção parcial. Um relatório de 2009 revelou que a segmentectomia quando comparada com a lobectomia está associada a menor morbidade e mortalidade na população idosa com NSCLC em fase inicial (Kilic *et al.*, 2009). Quando considerados os riscos perioperatórios e os benefícios cirúrgicos, verifica-se que a lobectomia beneficia mais os jovens que os idosos. Em 2005, um estudo retrospectivo revelou que de 1.114 doentes com NSCLC poucos idosos com >75 anos, baixo PS ou comorbilidades foram submetidos a cirurgia. O estudo reportou ainda que os idosos >75 anos com elevado PS e sem comorbilidades submetidos a lobectomia tiveram menor OS que os idosos submetidos a ressecção limitada (Sawada *et al.*, 2005). Em contraste, um outro estudo revelou que, muito embora a lobectomia tenha uma maior taxa de morbidade associada, a OS a longo termo é comparável à ressecção limitada e comparável com a lobectomia com esvaziamento ganglionar mediastínico (MLD) (Mery *et al.*, 2005). Um estudo Norueguês com 3224 doentes com NSCLC revelou elevada mortalidade entre idosos submetidos a intervenções cirúrgicas especialmente pneumectomia, aumentando a mortalidade com a idade (Rostad *et al.*, 2006).

Um estudo conduzido a nível nacional pelo *Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry* revelou que, em octagenários com NSCLC estadio I, a lobectomia MLD era em si um factor de risco para complicações pós operatórias (Okami *et al.*, 2009), muito embora a OS a longo termo seja idêntica à lobectomia simples (Okasaka *et al.*, 2010). Dado que a realização de MLD é frequentemente evitada em idosos, é possível que os resultados do estudo Japonês reflectam a escolha criteriosa dos pacientes submetidos a este procedimento.

Surpreendentemente, estudos muito recentes revelaram que octagenários com NSCLC estadio I submetidos a lobectomia apresentaram baixa taxa de mortalidade e OS semelhante a outros grupos etários (Port *et al.*, 2011). Dado o elevado impacto da extensão da cirurgia na

morbilidade e mortalidade pós-operatórias nesta faixa etária, recomenda-se que a ressecção seja por toracoscopia vídeo-assistida em detrimento da toracotomia, a fim de diminuir a morbilidade, o tempo de hospitalização e reabilitação pós-operatória (Port *et al.*, 2011).

As complicações perioperatórias nos idosos, mesmo que não sejam graves, são por vezes fatais devido à idade avançada (Berry *et al.*, 2009), comorbidades (HTA, cardiopatia isquémica, insuficiência renal e baixa DLCO) (Takamochi *et al.*, 2011), a extensão da remoção cirúrgica (Dyszkiewicz *et al.*, 2000), a abordagem cirúrgica adoptada (toracotomia) (Berry *et al.*, 2009), e a terapia neoadjuvante (Cerfolio e Bryant AS, 2006). De entre as técnicas cirúrgicas, os vários estudos retrospectivos indicam que a pneumectomia deve ser evitada e substituída pela lobectomia ou ressecção limitada sendo necessário uma avaliação pré operatória muito cuidadosa dos pacientes.

6.1.2 Quimioterapia nos idosos

Vários ensaios clínicos aleatórios permitiram avaliar o benefício da quimioterapia em idosos com NSCLC. Os estudos revelaram que, à semelhança dos doentes mais jovens, os idosos beneficiam da quimioterapia, muito embora recebam doses inferiores. Por isso, a idade cronológica não deve ser em si um motivo para evitar tratamentos a idosos.

6.1.2.1 Doença em fase inicial

Quimioterapia adjuvante após intervenção cirúrgica

Recentemente foi publicado um estudo baseado em resultados de ensaios clínicos com 4584 doentes submetidos a terapia adjuvante com cis-platina (Fruh *et al.*, 2008). Os pacientes foram divididos em três grupos etários 65 anos (n = 3269; 71%), 65–69 anos (n = 901; 20%) e ≥ 70 anos (n = 414; 9%) tendo os mais idosos (≥ 70 anos) sido submetidos a um menor

número de ciclos de tratamento e recebido uma menor dose de cis-platina. Os resultados revelaram que quer em termos de toxicidade quer na OS não se observaram diferenças entre grupos, tendo os pacientes mais idosos falecido de causas não relacionadas com a patologia (Fruh *et al.*, 2008).). Dados semelhantes foram obtidos numa análise retrospectiva de um ensaio clínico (fase III) com vinorelbina e cis-platina realizado pelo *National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study* (Pepe *et al.*, 2007), que demonstrou que, apesar de os doentes idosos terem um menor PS à partida, a OS era semelhante à dos pacientes mais jovens.

Radioterapia adjuvante após intervenção cirúrgica

Contrariamente à quimioterapia, a importância de submeter os pacientes a RT adjuvante é duvidosa. A meta-análise aos resultados da radioterapia pós-operatória (PORT) (PORT *Meta-analysis Trialists Group*, 1998) envolvendo 2128 doentes revelou que a RT diminuiu a OS, de forma particularmente evidente em doentes com estadios I-II, N0-N1. Os resultados da PORT são muito criticados por envolverem doentes submetidos a tratamento com diferentes técnicas, aparelhos e doses de radiação. À semelhança da PORT os estudos de Feng (2000) evidenciaram um menor OS em doentes submetidos a RT adjuvante pós operatória. Em doentes com NSCLC estadio III/N2 quer a PORT quer vários outros estudos não evidenciaram efeitos adversos da RT na OS (PORT *Meta-analysis Trialists Group*, 1998; Feng *et al.*, 2000). A mais recente análise retrospectiva realizada com doentes N2 demonstrou que estes beneficiaram em termos de OS de RT pós operatória (Douillard *et al.*, 2006). Com base nestes estudos recomendou-se que a RT pós operatória não deve ser usada em doentes com NSCLC graus I-IIIa completamente removidos (Okawara *et al.*, 2004; Pisters *et al.*, 2007).

RT Radical em tumores potencialmente ressecáveis

Em doentes idosos com NSCLC em fase inicial sem condições operatórias ou que recusam ser operados é possível utilizar a RT com fins curativos (Gauden e Tripcony, 2001) e, apesar do sucesso desta estratégia em termos de OS ser inferior à cirúrgica, não se observaram grandes diferenças em termos de recidivas em relação a grupos de doentes mais jovens (Hurria e Kris, 2003), nem os níveis de toxicidade são diferentes apesar de uma perda de peso mais acentuada nos idosos (Pignon *et al.*, 1998).

As novas técnicas de radiação tais como: a RT tridimensional conformada; a RT com intensidade modulada; a RT estereotáxica corporal; e a RT com feixes de partículas necessitam de ser testadas em idosos (Gauden e Tripcony, 2001). De acordo com alguns estudos, o uso de RT estereotáxica corporal além de ser um método seguro e facilmente tolerado, é eficaz no tratamento de CP em doentes não operáveis, com resultados semelhantes aos obtidos em cirurgia, podendo ser utilizada em doentes idosos (Gridelli *et al.*, 2006).

Infelizmente, pela ausência de estudos comprovativos da eficácia da RT adjuvante pós-operatória, o seu uso em pacientes idosos com NSCLC não é recomendado. No entanto, o uso de RT com fins curativos em pacientes não operáveis é bem tolerada e traz benefícios.

6.1.2.2 Tumores localizados de grau elevado

A quimio e radioterapias administradas em simultâneo (CMRT) é uma estratégia terapêutica padrão usada no tratamento de doentes com NSCLC não ressecável de estadios III. Efectivamente, a administração simultânea de fármacos de platina e RT confere aos doentes maior OS quando comparada com a administração sequencial (15–17 meses para CMRT *versus* 12.9–14.6 meses para a administração sequencial dos mesmos protocolos) (Zatloukal *et al.*, 2004). Contudo, de acordo com as *guidelines* da ASCO (*American Society for Clinical*

Oncology), a CMRT somente deverá ser usada em doentes idosos com bom PS (Pfister *et al.*, 2004). Um artigo recente revelou que se observaram, em ambiente hospitalar, vários efeitos tóxicos associados com a administração de CMRT incluindo esofagite, risco de pneumonite por radiação e mielosupressão (Pallis *et al.*, 2010). Alguns estudos retrospectivos permitiram concluir que a idade cronológica contribui negativamente para o tratamento com CMRT (Werner-Wasik *et al.*, 2000). Contudo, estas conclusões foram negadas noutra estudo (ner-Waik *et al.*, 2000).

No caso de pacientes idosos, um ensaio clínico (fase III) avaliou os efeitos da administração de CMRT *versus* RT (Atagi *et al.*, 2005). Os doentes escolhidos (190) foram distribuídos aleatoriamente para serem submetidos a RT (60 Gy) ou a CMRT (mesma RT com administração simultânea de carboplatina 30 mg/m²). Infelizmente, o estudo terminou prematuramente dado que 4 dos 46 pacientes que conseguiram iniciar o tratamento faleceram (2 com pneumonite e um não reportado no braço CMRT). Quando o ensaio terminou a OS era de 428 dias no grupo RT *versus* 554 dias no CMRT. O *terminus* abrupto e o baixo número de doentes envolvidos não permitiram tirar quaisquer conclusões.

O *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) coligiu os resultados de 749 pacientes (15% dos quais tinham ≥ 70 anos) com NSCLC submetidos a RT; RT hiperfraccionada (hRT); terapia com fármacos de platina seguida de RT; CMRT; CMRT com hRT. De acordo com os autores, com o intensificar da terapia a incidência de toxicidade de grau 3-5 aumentava na população idosa não se observando, no entanto, diminuição da OS relativamente a outros grupos etários. Os autores concluíram que os doentes idosos não obtiveram benefícios da terapia demasiado intensa e que beneficiam mais da RT do que da CMRT ou da terapia sequencial (Langer *et al.*, 2000). Contrariamente, estudos retrospectivos de ensaios clínicos (fase III) aleatórios demonstraram que a CMRT era igualmente eficiente em qualquer faixa

etária, muito embora pacientes idosos tenham um risco superior de efeitos tóxicos a nível hematológico e não-hematológico que pode comprometer os benefícios (Schild *et al.*, 2003). É conveniente realçar que os estudos retrospectivos podem enfermar do facto de os doentes seleccionados não serem representativos da população idosa dado que somente pacientes elegíveis são submetidos a CMRT (SgROI *et al.*, 2007).

A abordagem CMRT pode ser uma boa opção terapêutica no caso de doentes idosos com NSCLC localizado e em fase avançada pese embora o risco da elevada agressividade do tratamento causar danos colaterais. Este facto impõe que os doentes idosos envolvidos em ensaios clínicos devam ser criteriosamente seleccionados com base no seu PS e esperança média de vida.

6.1.2.3 Fase metastática da doença

Monoterapia versus terapia combinada

Um estudo sobre o uso de quimioterapia com um único agente em contraponto ao melhor tratamento de suporte (BSC) em doentes idosos com NSCLC avançado/metastático foi realizado num ensaio clínico (fase III) pelo *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Group Study* (ELVIS) (*The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group*, 1999). No referido estudo, em pacientes não seleccionados com ≥ 70 anos verificou-se que quer a OS quer a QoL dos doentes tratados com vinorelbina era superior. Este estudo foi precursor de outros ensaios clínicos em que vários fármacos eram combinados. O ensaio do *Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study* (MILES) (Gridelli *et al.*, 2003) comparou isoladamente a vinorelbina (30 mg/m²) e, a gemcitabina (1200 mg/m²), ministradas nos dias 1 e 8, com a combinação vinorelbina/gemcitabina (vinorelbina: 25 mg/m²; gemcitabina 1000 mg/m²) ministradas no dia 1 e 8. Dos 698 doentes ≥ 70 anos, 233 receberam

vinorelbina, 233 gemcitabina e 232 a combinação, não se tendo detectado grandes diferenças em termos de OS e recidivas. A OS média foi 36 e 28 semanas para a vinorelbina e gemcitabina, respectivamente, e 30 semanas para a combinação vinorelbina/gemcitabina, muito embora com um nível superior de toxicidade. Foi com base no estudo MILES que a ASCO recomendou o uso de monoterapia para a população idosa (Pfister *et al.*, 2004).

Monoterapia: escolha do fármaco

Ao contrário do escasso número de ensaios clínicos que avaliam os efeitos de fármacos de platina em doentes idosos, existem múltiplos ensaios clínicos com taxanos, compostos muito usados no tratamento de pacientes idosos com NSCLC. O paclitaxel foi o primeiro taxano a ser aprovado pela FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) para ser usado conjuntamente com a cis-platina como agente de primeira linha no tratamento de NSCLC em fase avançada. O docetaxel, um taxano semi-sintético, também foi aprovado como tratamento de primeira linha isoladamente ou em conjunto com a cis-platina. Os taxanos são igualmente usados como agentes rádios sensibilizantes em combinação com a RT no tratamento de NSCLC localizados em estadió avançado.

Um ensaio clínico (fase II) sobre a administração semanal de paclitaxel (1-hora infusão) com pacientes idosos portadores de NSCLC avançado permitiu uma OS de 10.3 meses (Fidias *et al.*, 2001). O tratamento, bem tolerado, teve como efeitos colaterais neutropenia de grau 3-4 mas não se observaram casos de trombocitopenia, mesmo ao fim de um regime de 3 semanas (Fidias *et al.*, 2001). A análise de dois ensaios clínicos (fase II) com paclitaxel (3-horas infusão) durante 3 semanas conduziu a uma OS de 9.8 meses nos pacientes mais idosos (70 – 75 anos) e 6.8 meses nos mais jovens (<70 anos), com efeitos adversos semelhantes em ambos os grupos (Nakamura *et al.*, 2000).

Tendo por base os resultados do ensaio ELVIS vários outros ensaios clínicos foram realizados a fim de seleccionar qual o melhor agente para monoterapia em doentes idosos. Em 2006, um ensaio clínico (fase III) comparou o docetaxel (60 mg/m², no 1º dia e cada 21 dias) com a vinorelbina (25 mg/m², nos dias 1 e 8, cada 21 dias) em 182 pacientes idosos (≥70 anos) e com NSCLC (Kudoh *et al.*, 2006). Ambos os fármacos apresentaram resultados semelhantes em termos de OS, embora tendencialmente o docetaxel fosse mais favorável em OS média (14.3 *versus* 9.9 meses), sobrevida livre de progressão (5.5 *versus* 3.1 meses), taxa de resposta (RR) (22.7% *versus* 9.9%) e sintomas quando comparado com a vinorelbina. Quanto à toxicidade, a neutropenia foi mais comum entre os pacientes tratados com doxetacel (83% para o docetaxel; 69% para a vinorelbina). Estes estudos possibilitaram assim a utilização do docetaxel em monoterapia de primeira linha em pacientes idosos (Stinchcombe *et al.*, 2006; Lilenbaum *et al.*, 2007; Ohe *et al.*, 2004; Yoshimura *et al.*, 2007).

Um ensaio clínico (fase II) realizado em 2007 comparou a eficácia da administração semanal de docetaxel e da gemcitabina em doentes idosos com NSCLC tendo concluído que os fármacos são igualmente eficazes e tolerados (Leong *et al.*, 2007). Relativamente a estes fármacos, um outro estudo clínico (fase II) com pacientes idosos (>65 anos) e elevado PS revelou ser o docetaxel significativamente mais eficaz. Contudo, em pacientes com menor PS tal não se verificou (Karampeazis *et al.*, 2007), muito embora um outro estudo tenha reportado que a administração sequencial de vinorelbina seguida de docetaxel era não só bem tolerada como eficaz em pacientes idosos com baixo PS (Hesketh *et al.*, 2006).

Monoterapia versus terapia combinada não envolvendo fármacos de platina

Dois estudos prospectivos (fase III) avaliaram se os doentes idosos reagiriam melhor a regimes de monoterapia ou terapia combinada. Contudo, os resultados obtidos são dúbios não sendo possível retirar quaisquer conclusões.

O estudo do *South Italian Cooperative Oncology Group* (SICOG) revelou que o ensaio clínico (fase III) com a vinorelbina (30 mg/m²; dias 1 e 8, cada 21 dias) *versus* vinorelbina/gemcitabina (vinorelbina: 30 mg/m²; gemcitabina 1200 mg/m²; dias 1 e 8, cada 21 dias) (Fraci *et al.*, 2000; Fraci *et al.*, 2001). A estimativa de sobrevivência ao fim de 6 meses e 1 ano foi de 56% e 30% para o regimen combinado, e de 32% e 13% para a monoterapia. Os sintomas adversos e perda de QoL eram mais comuns no regimen de monoterapia (22%) que no combinado (43%) [6 meses sem sintomas e perda de QoL]. No entanto, quanto à toxicidade não se observaram diferenças significativas. Estes resultados contrastam significativamente com os obtidos no ensaio MILES, e que serviram de base às recomendações da ASCO quanto ao uso de monoterapia em idosos (Pfister *et al.*, 2004). Esta discrepância, entre o SICOG (Fraci *et al.*, 2000) e o MILES (Gridelli *et al.*, 2003), poderá ser devida à selecção de pacientes dado que, enquanto no SICOG a OS para o regimen de monoterapia com vinorelbina foi de 18 semanas (Fraci *et al.*, 2000), no Miles foi de 28 semanas (*The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group*, 1999; Gridelli *et al.*, 2003), semelhante ao reportado no ensaio ELVIS (*The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group*, 1999).

Recentemente foi publicada uma meta análise sobre a eficácia e tolerabilidade da gemcitabina em regime combinado e de monoterapia em pacientes com NSCLC (Russo *et al.*, 2009). Muito embora se tenha observado uma resposta mais rápida no regime de monoterapia, os pacientes submetidos ao regime combinado tinham tendencialmente maior RR (Russo *et al.*, 2009), não se notando diferenças de toxicidade entre ambos os tratamentos, excepto trombocitopenia. Em idosos, a combinação docetaxel/gemcitabina foi bem tolerada sendo a RR de 30% e a OS de 7 meses (Hainsworth *et al.*, 2003) tendo a eficácia melhorado com administração bisemanal (Syrigos *et al.*, 2007).

O paclitaxel tem sido avaliado em regimen combinado com fármacos sem platina tais como a gemcitabina (Comella *et al.*, 2007). Os estudos avaliaram ainda o regimen gemcitabina/vinorelbina que, aliás, se mostrou superior em termos de OS relativamente quer a regimens de monoterapia, com paclitaxel ou gemcitabina, quer com a combinação de ambos os fármacos.

Recentemente, o *Hellenic Oncology Research Group* publicitou os resultados de uma meta-análise de seis ensaios clínicos com 858 doentes com NSCLC tratados com docetaxel/gemcitabina (Pallis *et al.*, 2008) tendo concluído que a RR dos doentes com >70 era praticamente idêntica à dos pacientes <70 anos (30.3% *versus* 30.2%) e a OS de 9.9 e de 9.2 meses para doentes <70 e \geq 70 anos, respectivamente. A análise multivariada revelou que a resposta à quimioterapia dependia do PS mas não da idade cronológica. Contudo, apesar de bem tolerada, era maior a incidência de mucosites de grau 3-4 e diarreia nos pacientes idosos.

Monoterapia versus regimen combinado envolvendo fármacos de platina

De entre os regimes combinados envolvendo o paclitaxel associado com gemcitabina, carboplatina, cis-platina ou etoposido, a combinação envolvendo a cis-platina foi a que obteve resultados melhores incluindo com o paclitaxel em regime de monoterapia. O perfil de toxicidade revelou-se semelhante entre os pacientes idosos e a população em geral (Lilenbaum *et al.*, 2005), não obstante as neuropatias periféricas, fadiga e alopecia serem mais graves com a combinação cis-platina/paclitaxel que com carboplatina/paclitaxel (Chen *et al.*, 2006).

No caso de pacientes idosos com NSCLC, o perfil de segurança do regime combinado do paclitaxel e carboplatina foi estudado em múltiplos ensaios clínicos (fase II) utilizando múltiplas dosagens de paclitaxel. Paclitaxel semanal (100 mg/m² durante três semanas) mais

carboplatina (durante quatro semanas) mostrou ser a combinação mais eficaz com uma OS para pacientes idosos ≥ 70 semelhante a pacientes com < 70 anos (cerca de 1 ano), muito embora neutropenia de grau 4 fosse mais comum entre os pacientes mais idosos (14 % versus 5 %) (Lilenbaum *et al.*, 2005). Um estudo semelhante no Japão revelou uma OS de cerca de 1 ano e uma taxa de sobrevivência de 58 % entre idosos (média de 75 anos), com regime combinado de paclitaxel semanal com carboplatina durante 4 semanas (Inoue *et al.*, 2006). Estes resultados indiciam que o regime combinado carboplatina/paclitaxel é melhor para os pacientes idosos com NSCLC avançado que o regime cisplatina/paclitaxel dada a menor toxicidade.

Um estudo comparando a monoterapia com paclitaxel e a combinação paclitaxel/carboplatina indiciou que os pacientes idosos tiram mais benefício do regime combinado (OS para a monoterapia *versus* regime combinado: 5.8 *versus* 8.0 meses), muito embora não seja estatisticamente significativo possivelmente devido ao pequeno número de doentes envolvidos no estudo (Lilenbaum *et al.*, 2005).

Quanto à combinação docetaxel/cisplatina (docetaxel 20 mg/m², cisplatina 25 mg/m², nos dias 1, 8 e 15) *versus* monoterapia com docetaxel (25 mg/m², nos dias 1, 8 e 15), verificou-se num ensaio clínico (fase III) em pacientes idosos (≥ 70 anos), não seleccionados com NSCLC que o regime combinado era benéfico para pacientes na faixa etária 70–74 anos (Tsukada *et al.*, 2007). Resultados semelhantes foram obtidos num outro estudo com docetaxel/cisplatina ministrada semanalmente a 33 doentes com ≥ 75 anos tendo-se obtido uma RR de 52 % e boa tolerância (Ohe *et al.*, 2004). Outro ensaio clínico (fase II) com carboplatina/docetaxel (cada 3 semanas) deu resultados semelhantes, muito embora se tenham observado toxicidade hematológica de grau 3-4 (Yoshimura *et al.*, 2007). De acordo com os resultados da literatura, a monoterapia com docetaxel, administrado semanalmente, é

geralmente bem tolerada por pacientes idosos mesmo com baixo PS sendo a melhor opção em termos de OS dados os níveis de toxicidade hematológica (Lilenbaum *et al.*, 2007).

A combinação de cis-platina com fármacos de terceira geração é o tratamento de primeira linha que mais beneficia os doentes quando comparado com a carboplatina combinada com os mesmos fármacos, apesar do regime com carboplatina ser menos tóxico em termos renais e menos desconfortável (náuseas e vômitos) (Ardizzoni *et al.*, 2007). No entanto, em paciente idosos os regimes combinados com a carboplatina são mais usados dadas as comorbilidades frequentemente associadas impedirem os doentes de se submeterem a regimes com a cis-platina. A carboplatina tem ainda a vantagem adicional de ser facilmente administrada não se justificando o uso de regimes com cis-platina apesar do pequeno benefício adicional.

Um ensaio clínico (fase III) realizado para comparar a gemcitabina e a combinação gemcitabina/carboplatina no tratamento de primeira linha de doentes com NSCLC revelou que quer os pacientes idosos (n = 121; > 70 anos) quer os mais jovens beneficiavam com o regime combinado em termos de OS, muito embora nos mais idosos se observasse maior toxicidade hematológica (Sederholm *et al.*, 2005).

Regimens combinados com base em fármacos de platina

Muito embora os regimes combinados com fármacos de platina sejam frequentemente usados no tratamento de NSCLC em fase avançada/metastática, não se realizaram muitos ensaios clínicos de fase III direccionados para a população mais idosa. As análises retrospectivas realizadas neste âmbito indicam, no entanto, que não se observam grandes diferenças em termos de OS, RR e recidivas entre os vários grupos etários (Langer *et al.*, 2003; Belani e Fossella, 2005; Lilenbaum *et al.*, 2005; Sederholm *et al.*, 2005), com estudos a observarem que os idosos apresentam maior tempo livre de doença (Sederholm *et al.*, 2005) e

com um OS de 2 anos (Langer *et al.*, 2003). Relativamente à toxicidade grave (grau ≥ 3), enquanto alguns estudos reportam ser mais elevada entre os idosos (Belani e Fossella, 2005; Sederholm *et al.*, 2005), outro relata o contrário (Langer *et al.*, 2003). Os dados provenientes de várias análises retrospectivas de ensaios clínicos em fase III sugerem que os regimes combinados (docetaxel/compostos de platina) são bem tolerados por pacientes idosos com NSCLC (Fossella *et al.*, 2003). Dos 1.218 doentes envolvidos neste estudo e submetidos a cisplatina /vinorelbina, cisplatina/docetaxel e carboplatina/docetaxel, 401 tinham ≥ 65 anos, tendo-se observado uma OS de 12.6 meses para o regime cisplatina/docetaxel e 9.9 meses para a cisplatina/vinorelbina. A sobrevivência ao fim de 1 ano foi de 52% e 41%, para o regime cisplatina/docetaxel e cisplatina /vinorelbina respectivamente, e ao fim de 2 anos de 24% e 17%, respectivamente. Relativamente à carboplatina/docetaxel os resultados foram muito semelhantes aos obtidos com a cisplatina/vinorelbina. Contudo, os pacientes mais idosos sofriam mais de astenia (grau 3-4), infecções várias e toxicidade pulmonar com os vários tratamentos, tendo ainda os regimes de cis-platina provocado adicionalmente neurotoxicidade e efeitos no sistema sensorial (Belani e Fossella, 2005).

Um estudo prospetivo realizado com 159 doentes idosos (≥ 70 anos) revelou que os pacientes reagem bem aos regimes combinados cisplatina/gemcitabina e cisplatina/vinorelbina, lançando as bases para ensaios clínicos comparativos com estes dois regimes e respectivas monoterapias (Gridelli *et al.*, 2007).

Os resultados obtidos no estudo ECOG com os regimes combinados cisplatina/paclitaxel, cisplatina/docetaxel, cisplatina/gemcitabina e carboplatina/paclitaxel em pacientes com ≥ 70 anos e < 70 anos revelaram-se igualmente eficazes em ambos os grupos, muito embora se tenha observado uma maior incidência de mielossupressão entre os pacientes mais idosos (Langer *et al.*, 2003). Finalmente, um ensaio clínico (fase III) com pacientes idosos (> 70

anos) com NSCLC submetidos semanalmente a carboplatina/paclitaxel (100 mg/m paclitaxel, durante 3 semanas e carboplatina 6 mg/ml/min 1 vez/semana, durante 4 semanas) revelou que o tratamento era facilmente suportado pelos idosos com resultados semelhantes aos da população em geral (Ramalingam *et al.*, 2008).

Muito embora, estudos clínicos revelem que os pacientes idosos com NSCLC em fase avançada tolerem eficazmente a combinação docetaxel/fármacos de platina, com resultados bastantes semelhantes aos da população mais jovem, sobretudo no caso de idosos com elevado PS, é conveniente olhar os resultados das análises retrospectivas cuidadosamente porque os estudos muitas vezes envolvem doentes seleccionados que, dadas as condições físicas, suportam perfeitamente os tratamentos e que por este motivo não representam a população idosa em geral. No caso de idosos com baixo PS, que toleram mal este regime combinado, será melhor serem submetidos a regimes de monoterapia.

6.1.3 Novas abordagens terapêuticas

6.1.3.1 Terapias direccionadas a alvos moleculares

A introdução na prática clínica de terapias direccionadas a alvos moleculares permitiu prolongar espectacularmente a vida de doentes afectados com sub-tipos específicos de NSCLC. Sendo o NSCLC um conjunto de vários sub-tipos de carcinomas (e.g. espinhocelular, células grandes, adenocarcinoma) com características patológicas e moleculares distintas (e.g., mutações no receptor do factor de crescimento epidérmico (*EGFR*) e *RAS*, presença do gene *ALK-EMLK4*), ou diferentes características clínicas (não fumadores, mulheres, asiáticos ou idosos) a obtenção de terapias que permitam aumentar a vida dos doentes exigirá futuramente o conhecimento dos marcadores moleculares do tumor de cada paciente.

Uma das descobertas mais importantes em oncobiologia e que interferiu directamente com a prática clínica foi a identificação de mutações no *EGFR* que tornam o receptor particularmente activo no NSCLC. A construção de inibidores específicos deste receptor abriu caminho a uma mudança de paradigma em quimioterapia com intervenções direccionadas a alvos moleculares (Shigematsu e Gazdar, 2006). No entanto, este novo tipo de quimioterapia não pode ser generalizada dado que existem diferenças genéticas importantes a ter em consideração (e.g., amplificação do gene do *EGFR* é mais comum na população Ocidental, enquanto a amplificação do *HER2* é prevalente na população de origem Asiática) (Calvo e Baselga, 2006). Outra importante proteína com implicações directas na metastização, dado promover a angiogénese, é o factor de crescimento vascular endotelial (VEGF) (Jain, 2003). Muito embora, a introdução de inibidores do receptor VEGF (VEGFR) e de anticorpos monoclonais anti-VEGF tenha tido sucesso em ensaios clínicos, foi recentemente descoberto que em fases avançadas da doença estes inibidores contribuem para aumentar a metastização devido aos seus efeitos secundários (trombocitopenia, hipertensão e neutropenia) (Molina *et al.*, 2006). A nova abordagem terapêutica, que inclui a combinação de fármacos convencionais com os direccionados a alvos moleculares, abre caminho a tratamentos personalizados e possivelmente menos tóxicos e mais baratos porque evita-se o uso indiscriminado de medicamentos (Stinchcombe e Socinski, 2007).

Em 2008, um ensaio clínico (fase II) visando comparar o uso de gefitinib (inibidor do EGFR) com a vinorelbina numa população idosa (≥ 70 anos) com NSCLC (Crino *et al.*, 2008) revelou uma RR semelhante (3.1% versus 5.1%) e uma OS média sobreponível (5.9 versus 8.0 meses). A QoL, avaliada pelo *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Scores*, verificou-se ser superior no grupo submetido a gefitinib que no da vinorelbina (24.3% versus 10.9%). O mesmo grupo apresentou menos efeitos adversos de grau 3-5 que o

grupo da vinorelbina (12.8% *versus* 41.7%). Surpreendentemente, observou-se que os pacientes EGFR positivos beneficiavam mais com a vinorelbina do que o gefitinib (Crino *et al.*, 2008). Um outro inibidor do EGFR, erlotinib, ao ser avaliado em 80 septuagenários num ensaio clínico (fase II), revelou obter resposta parcial em 10% dos pacientes, enquanto em 41% dos doentes a doença estabilizou sendo a OS de 10.9 meses e a sobrevivência ao fim de 1 e 2 anos de 46% e 19%, respectivamente (Jackman *et al.*, 2007). Os efeitos secundários mais comuns foram *rash* acneiforme (79%) e diarreia (69%). Somente um paciente faleceu de efeitos secundários, tendo 4 doentes contraído doença pulmonar intersticial de grau ≥ 3 .

Gridelli *et al.* (2010) recentemente avaliaram num ensaio clínico (fase II) em idosos (≥ 70 anos) se seria mais eficaz administrar gemcitabina e cetuximab (anticorpo monoclonal anti-EGFR) em simultâneo ou sequencialmente (gemcitabina seguida de cetuximab), tendo sido observadas algumas diferenças em termos de sobrevivência ao fim de 1 ano (41.4% *versus* 31%, respectivamente). A inconstância dos resultados e o facto de cerca de 34% dos pacientes do grupo da toma sequencial nunca ter conseguido iniciar a terapia com cetuximab levou os autores a não recomendarem estas abordagens terapêuticas (Gridelli *et al.*, 2010).

Neste novo ciclo de terapias combinadas, o uso de taxanos com gefitinib foi objecto de vários ensaios clínicos. A toma de docetaxel (1 vez/semana) com gefitinib (diária) revelou-se muito tóxica (Stinchcombe *et al.*, 2006). -no entanto, recentemente um ensaio clínico (fase II) com pacientes idosos portadores de NSCLC, o uso de docetaxel (1 vez/semana durante três semanas) e gefitinib diário mostrou-se promissora (Simon *et al.*, 2008), tendo-se obtido uma RR de 40 % e uma OS média de 9.6 meses, com a população feminina a ter uma OS significativamente superior à masculina (22.8 *versus* 4.8 meses). Muito embora neste estudo o tratamento fosse bem tolerado, os resultados negativos obtidos em outros ensaios com a combinação de taxanos e gefitinib poderá impedir o seu uso em doentes idosos.

A combinação de quimioterapia convencional com bevacizumab (anticorpo monoclonal anti-VEGF) foi testada com sucesso em pacientes idosos com NSCLC não escamoso. Recentemente, uma análise retrospectiva do ensaio ECOG 4599 com pacientes idosos (≥ 70 anos) submetidos à combinação carboplatina/paclitaxel com bevacizumab revelou que esta abordagem terapêutica é tóxica não aumentando significativamente a OS relativamente à terapia com carboplatina/paclitaxel OS (11.3 *versus* 12.1 meses) apesar da RR dos pacientes idosos ter sido superior à dos mais jovens (< 70 anos) (Ramalingam *et al.*, 2008). Foi observada toxicidade de grau 3–5 em 87% dos idosos contra 61% no grupo de quimioterapia convencional, tendo os idosos sido particularmente afectados por neutropenia (grau 3-5), perda de sangue e proteinúria (Ramalingam *et al.*, 2008). No entanto, a análise retrospectiva do ensaio AVAiL (fase III), que comparou a eficácia e toxicidade do bevacizumab combinado com cisplatina/gemcitabina numa população com ≥ 65 anos e outra mais jovem (< 65 anos), revelou que esta abordagem terapêutica beneficiava ambos os grupos etários (RR 40% *versus* 30% placebo) com incidência de hipertensão e neutropenia febril semelhantes (Leighl *et al.*, 2009).

A análise retrospectiva do ensaio clínico SAIL sobre a administração de bevacizumab combinado com cisplatina/gemcitabina ou carboplatina/gemcitabina não revelou efeitos divergentes entre o grupo etário de 65-70 anos e o de menor idade, possivelmente devido à selecção dos pacientes mais idosos (Jager *et al.*, 2008). Na faixa etária > 70 anos o estudo ECOG (Ramalingam *et al.*, 2008) revelou uma maior incidência de efeitos adversos o que, implicitamente, advoga o uso da terapia combinada com bevacizumab em pacientes até aos 70 anos dado que os ensaios AVAiL e SAIL não mostraram efeitos adversos nesta faixa etária.

O sorafenib, um inibidor das tirosinas cinases que também afecta o VEGFR foi objecto de um ensaio clínico designado por GEST (*Gemcitabine Erlotinib Sorafenib Trial*) envolvendo

idosos não seleccionados com NSCLC. Neste ensaio, os pacientes foram submetidos a sorafenib/gemcitabina ou sorafenib/erlotinib mas, infelizmente, os resultados ainda não são conhecidos (Maione *et al.*, 2010).

O vandetanib, outro inibidor de tirosinas cinases que afecta o EGFR e o VEGFR, melhora a eficiência do docetaxel no tratamento de NSCLC avançado (Herbst *et al.*, 2009). Presentemente, está a ser realizado um ensaio clínico (fase II) ZELIG (*Zactima in NSCLC elderly patients in combination with or versus Gemcitabine*) envolvendo a gemcitabina e gemcitabina/vandetanib (Maione *et al.*, 2010).

Dado o facto da terapia combinada com bevacizumab e agentes citotóxicos convencionais ser tóxica para os idosos, não sendo claro se tiram daí qualquer benefício, torna-se necessária a realização de estudos prospectivos com os idosos, sobretudo octagenários, a fim de determinar qual o index terapêutico relativo a novas formulações combinando fármacos convencionais com fármacos direccionados para alvos moleculares. Quanto à monoterapia com erlotinib, os resultados indiciam que é bem tolerada em pacientes idosos com NSCLC avançado. Contudo, tendo em consideração que os dados disponíveis são de ensaios clínicos em fase II, o estabelecimento de recomendações terapêuticas somente poderá ser feito após a realização de ensaios clínicos (fase III) envolvendo pacientes com e sem mutações no *EGFR*.

Na população idosa, os dados disponíveis indiciam que um fármaco de terceira geração deverá ser usado no tratamento de primeira linha no tratamento de NSCLC. Os dados publicados sugerem que em regime de monoterapia poderão ser usados a vinorelbina, gemcitabina ou docetaxel. A escassa informação sobre o comportamento de octagenários impede o estabelecimento de protocolos terapêuticos para esta faixa etária.

Tratamento de segunda linha

Três agentes foram seleccionados para tratamento de segunda linha no caso de NSCLC: docetaxel, pemetrexed e erlotinib (Shepherd *et al.*, 2005). Em 2006, um estudo reportou uma análise aos resultados obtidos num ensaio clínico (fase III) que envolveu o pemetrexed e o docetaxel e 571 doentes com NSCLC previamente submetidos a outros tratamentos (Weiss *et al.*, 2006). 15% dos doentes tinham ≥ 70 anos e os dados obtidos não revelaram diferenças significativas no tempo livre de recidivas, na OS média nos vários grupos etários nem na toxicidade. Relativamente aos tratamentos, os idosos reagiam melhor ao pemetrexed que ao docetaxel (OS média de 9.5 e 7.7 meses, respectivamente) enquanto nos mais jovens não se observou diferença (OS média 7.8 e 8.0 meses, respectivamente).

O *National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group* realizou um ensaio clínico (BR.21-fase III) (Wheatley-Price *et al.*, 2008) que agrupou pacientes com NSCLC que não tinham tido resultados positivos com os tratamentos de primeira e segunda linha. Neste estudo, que incluía 163 pacientes com ≥ 70 anos, não se observaram diferenças em termos de RR e OS (6.4 *versus* 7.6 meses) entre os grupos etários muito embora a incidência de toxicidade de grau ≥ 3 fosse superior entre os idosos (35% *versus* 18%). Sendo as mutações no *EGFR* um importante indicativo de sucesso da terapia direccionada, é imperativo a optimização de terapias anti-EGFR sobretudo na população idosa, dado o crescente número de doentes com >70 anos.

6.1.3.2 Imunoterapia

As células tumorais são imunossilenciosas passando despercebidas ao sistema imunológico. Por isso, a imunoterapia visa tornar o sistema imunológico activo contra as células tumorais destruindo-as. Três estratégias têm sido utilizadas (Ruttinger *et al.*, 2006):

imunoterapia celular não-específica (e.g., *killer cells* activadas por linfoquinas e interleucina-2, usadas no tratamento de carcinoma renal); imunoterapia celular específica, que depende de linfócitos direccionados aos antígenos específicos do tumor e linfócitos infiltrados no tumor; vacinas terapêuticas, que incorporam antígenos tumorais conjuntamente com terapia adjuvante, a fim de permitir o reconhecimento pelo sistema imunológico. Dado que o NSCLC não é um tumor imunogénico, presentemente não existe, clinicamente, imunoterapia para estes tipos de cancro (Blackhall e Shepherd, 2007).

6.1.3.3 Terapia Génica

Os avanços tecnológicos no campo da biotecnologia têm permitido enormes avanços no campo da terapia génica no tratamento do cancro. As estratégias experimentais mais usadas são: imunoterapia com células geneticamente modificadas e partículas virais, usada para estimular o sistema imunológico contra as células cancerosas; viroterapia oncolítica, que ao permitir a replicação das partículas virais pelas células tumorais induz a morte destas; transferência génica, que induz morte celular ou diminuição no crescimento devido à presença de novos genes nas células tumorais ou no microambiente que as rodeia; libertação de fármacos contidos em partículas virais direccionados para as células tumorais (Cross e Burmester, 2006). É enorme a expectativa que rodeia a terapia génica se for possível indentificar as sequências críticas nos genes que permitem a sua activação/desactivação. Contudo, o maior desafio reside na construção de vectores direccionados para as células tumorais alvo.

6.2 Quimioterapia nos octagenários

Os dados publicados indiciam que os octagenários raramente são incluídos em ensaios clínicos devido à idade ou à percepção de que são demasiado frágeis (Sawada *et al.*, 2005).

Os poucos dados clínicos disponíveis demonstram que o comportamento clínico deste grupo de idosos não é muito diferente do que se observa com septuagenários, apesar de os octagenários terem uma menor OS devido, possivelmente, ao facto de somente serem submetidos a monoterapia ou pequenas intervenções cirúrgicas. Esta constatação levanta uma importante questão: será que os octagenários submetidos a um tratamento semelhante ao utilizado com a população com cerca de 65 anos não reagiriam melhor? Infelizmente, existe uma enorme relutância em tratar este grupo de idosos, apesar de alguns apresentarem um elevado PS (Rostad *et al.*, 2006). Os poucos estudos especificamente direccionados para esta faixa etária demonstram que os benefícios da quimioterapia são semelhantes aos da população mais jovem (Sawada *et al.*, 2005; Cerfolio e Bryant, 2006). Uma das razões clinicamente utilizadas para não os submeter a tratamento reside no medo: medo da toxicidade dos tratamentos ou medo da elevada taxa de mortalidade devido a complicações pós-operatórias, argumentos que, apesar de válidos, nem sempre se justificam. Os efeitos da toxicidade poderão ser minimizados seleccionando criteriosamente os doentes, monitorizando-os cuidadosamente durante o tratamento e desenvolvendo modelos predictivos de toxicidade, com variáveis abrangendo uma multiplicidade de factores além da idade cronológica do paciente, PS e comorbilidades (Jatoi *et al.*, 2005b).

Uma análise retrospectiva a 11 octagenários submetidos a quimioterapia revelou que somente 1/3 foi tratado de acordo com as *guidelines* terapêuticas específicas do estadió da doença (Langer *et al.*, 2003; Hesketh *et al.*, 2007). Nestes estudos, os doentes com ≥ 80 anos tiveram uma OS inferior aos da faixa etária 70–79 anos. Contudo, somente nove doentes com ≥ 80 anos foram submetidos ao ensaio completo da ECOG (Langer *et al.*, 2003) enquanto 26 e 23 doentes foram incluídos nos ensaios clínicos do Southwest Oncology Group 0027 e LUN 6 respectivamente (Hesketh *et al.*, 2007). Um outro estudo retrospectivo de 46 octogenários,

reportado pelo *MD Anderson Cancer Center*, demonstrou que os octagenários tiveram resposta à quimioterapia semelhante aos grupos mais jovens em termos de toxicidade, RR (41% *versus* 47%), e OS média (10.7 *versus* 9.8 meses) (Altundag *et al.*, 2007). A ausência de ensaios clínicos com octagenários não permite elaborar perfis de toxicidade dos regimes terapêuticos (Stinchcombe *et al.*, 2006). Os clínicos, tendo em consideração as análises retrospectivas existentes, devem aplicar em octagenários os protocolos terapêuticos que usam em doentes da faixa etária 70-79 anos (Lichtman *et al.*, 2007).

6.3 Conclusões

A modalidade de tratamento a seguir depende, entre outros factores, do estadio do tumor, do PS do doente, idade e sexo. No caso de NSCLC estadio I-II, a ressecção cirúrgica é o protocolo clínico vulgarmente usado; pacientes com tumores em estadio IB ou II normalmente são submetidos a terapia adjuvante pós-operatória. Alguns doentes com tumores estadio III são operáveis, mas invariavelmente são submetidos a radioterapia e/ou quimioterapia pré e pós-operatórias. No caso de tumores localizados, estadio IIIA e inoperáveis, o protocolo padrão consiste em radio e quimioterapia; os pacientes seleccionados em estadio IIIB (com derrame pleural) ou estadio IV normalmente são submetidos a quimioterapia e cuidados de suporte. Pacientes com SCLC em fase localizada são maioritariamente submetidos a monoterapia, ou quimio e radioterapias concorrentes, e irradiação profiláctica do crânio.

O balanço entre a eficácia e toxicidade é um dos factores limitantes ao uso de fármacos de platina nos idosos com >70 anos. Contudo, existem vários casos de idosos, inclusivamente doentes de NSCLC estadio IV, que suportam perfeitamente tratamentos de primeira e segunda linhas com combinações à base de compostos de platina. No caso de doentes com NSCLC estadio IV, os benefícios nos doentes idosos com > 70 anos são comparáveis aos dos doentes

mais jovens, muito embora à grande maioria dos idosos seja negada a participação em ensaios clínicos, devido à baixa esperança média de vida e ao medo de toxicidade agravada. Os pacientes idosos, com tumores ressecáveis e incluídos em ensaios clínicos (fase III) para quimioterapia adjuvante, recebem menores doses de quimioterapia, muito embora se note que melhoram substancialmente a sua OS. Convém frisar que mesmo em octagenários e outros idosos com baixo PS a quimioterapia com combinações de fármacos se mostra eficaz relativamente ao regime de monoterapia. Este facto levou que na prática se esteja a optar por administrar aos idosos carboplatina mensalmente e paclitaxel semanal.

Apesar de vários estudos prospectivos indicarem que o docetaxel, pemetrexed e o erlotinib são tão eficazes em idosos como em jovens, são necessários ensaios clínicos específicos para terapia de segunda linha envolvendo aleatoriamente uma população idosa, já que os dados existentes foram obtidos com doentes seleccionados que não representam a população em geral (Quoix, 2011). Estes ensaios visarão determinar critérios, designadamente informação genómica, que permitam identificar os doentes que mais poderão beneficiar da quimioterapia e evitar, dentro do possível, precalços devidos aos efeitos adversos dos fármacos (Lord e Papoian, 2004).

7. Prognóstico

Não obstante a existência de critérios de diagnóstico, é por vezes difícil distinguir entre um novo carcinoma primário do pulmão e uma recidiva, sobretudo se o tumor é histologicamente semelhante e ocorre dois anos após o primeiro diagnóstico. Dado que, infelizmente, a biologia molecular ainda não permite diferenciar estes casos, os clínicos baseiam-se nos casos reportados na literatura considerando que a maioria das recidivas dos NSCLC ocorre 2 anos após a intervenção cirúrgica, muito embora se verifiquem casos de recidivas com 10 anos (Martini *et al.*, 1995). Ao fim de 5 anos, cerca de 4-5% dos

sobreviventes de NSCLC têm recidivas, aumentando a percentagem para 10% de recidivas entre os sobreviventes que tenham sido submetidos a terapia curativa há mais de 5 anos (Colice *et al.*, 2003). Alguns relatórios evidenciam que a quimioterapia beneficia a gestão clínica e o desenlace de doentes com recidivas (Sugimura *et al.*, 2007). A idade dos doentes e o perfil genético, factores adstritos ao tumor (e.g., histologia, biomarcadores de proliferação celular e apoptose), factores relacionados com a doença e os tratamentos (e.g., efeitos adversos, sintomas e recidivas), comportamento do doente (e.g., fumador, actividade física), comorbilidades e factores psicossociais (e.g., equilíbrio emocional e espiritual) poderão estar na origem de alterações fisiológicas, fadiga crónica, dor e falecimento (Figura 1) (Yang, 2009).

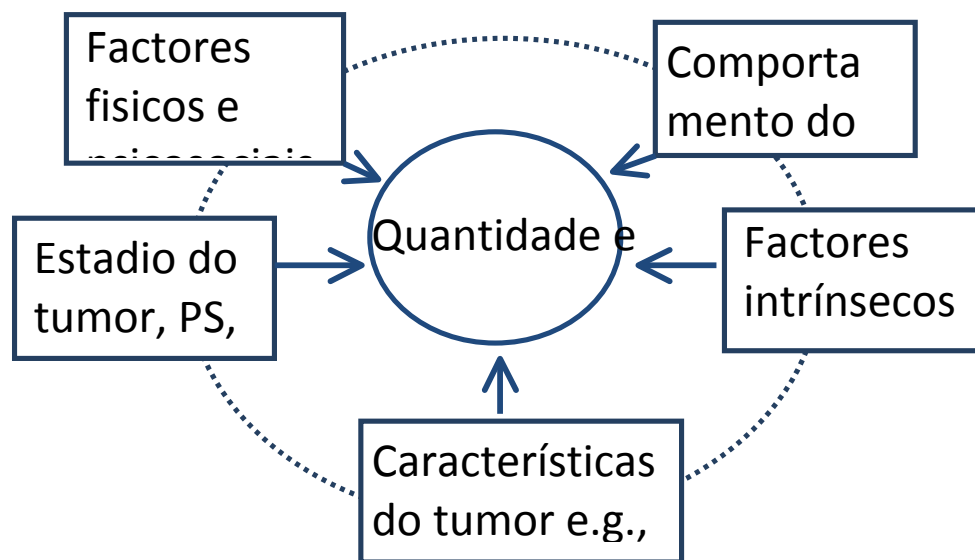


Figura 1. Factores que influenciam a esperança média de vida e a qualidade de vida de doentes com cancro

Cada vez mais variáveis emergem como podendo influenciar o prognóstico dos pacientes com NSCLC. A importância de características tais como as dimensões do tumor, tipo de

células, invasão linfática, velocidade de proliferação, ploidia e extensão da necrose no tumor são factores a ter em consideração muito embora, por vezes, inconsistentes. Os principais factores a ter em linha de conta no prognóstico da patologia, à luz dos conhecimentos actuais serão seguidamente evidenciados (Visbal *et al.*, 2004).

7.1 Diferenciação do tumor

O estadio do tumor está significativamente associado à OS tendo, no entanto, de se ter em consideração a idade e género do paciente, hábitos tabágicos, as sub-populações celulares presentes no tumor e estratégia terapêutica. Normalmente, os pacientes com tumores pouco diferenciados/indiferenciados têm 70% mais de probabilidade do desenlace ser fatal que os pacientes portadores de carcinomas diferenciados. No caso de carcinomas medianamente diferenciados o risco é de 40% (Sun *et al.*, 2006).

7.2 Cessação de tabágica

Um estudo envolvendo 5000 pacientes com NSCLC revelou que a OS média dependia dos hábitos tabágicos sendo de 1.4, 1.3 e 1.1 anos no caso dos pacientes do sexo masculino não fumadores, ex-fumadores e fumadores activos, respectivamente. Quanto aos doentes do sexo feminino, os dados estatísticos mostram que a cessação dos hábitos tabágicos prolonga muito mais a vida nestas doentes que nos doentes do sexo masculino (Ebbert *et al.*, 2003)

7.3 Suplementos dietéticos

De um modo geral cerca de 40% da população saudável toma vitaminas e suplementos dietéticos e, no caso, de doentes com cancro essa percentagem sobe para 80%. Dados laboratoriais e clínicos demonstram que os micronutrientes afectam o desenvolvimento tumoral modulando o crescimento das células. Um estudo envolvendo cerca de 1.300 doentes

com NSCLC e SCLC provou que o uso de suplementos vitamínicos melhorava a OS (26% no caso de doentes com NSCLC e 37% nos doentes com SCLC) (Jatoi *et al.*, 2005b).

7.4 Idade

Os octagenários com NSCLC estadio I têm um bom OS pós-operatório e baixa mortalidade. Contudo, a OS baixa significativamente com o aumento do estadio da doença e comorbilidades associadas. As comorbilidades e o esvaziamento ganglionar do mediastino aumentam o risco de complicações pós-operatórias, muito embora a OS seja independente da extensão da cirurgia pulmonar (lobectomia ou ressecção limitada). A selecção dos pacientes potencialmente curáveis, sem ser necessário recorrer ao esvaziamento ganglionar, após avaliação cuidadosa do tumor, é fulcral para diminuir as complicações pós-operatórias (Okami *et al.*, 2009).

A idade pulmonar, definida como a diferença entre a idade cronológica e a idade real, é um factor importante na previsão de complicações respiratórias pós-operatórias, bem como na sobrevivência dos pacientes sujeitos a tratamento cirúrgicos (Haruki *et al.*, 2010). Doentes idosos portadores de doença pulmonar intersticial, a quem foi diagnosticado NSCLC têm um prognóstico menos favorável observando-se aumento de mortalidade pós-operatória (Togashi *et al.*, 2011). Níveis elevados de lactato desidrogenase e de *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) no soro decorrentes de exacerbação iatrogénica da doença intersticial (pós-quimioterapia ou pós-cirurgia) estão directamente relacionados com a menor sobrevivência (Shintani *et al.*, 2010).

7.5 Biomarcadores genómicos e biológicos e cancro do pulmão

As novas descobertas científicas em oncobiologia têm originado mudanças na abordagem clínica em oncologia. A identificação de múltiplos biomarcadores tem permitido melhorias consideráveis e um maior rigor no diagnóstico e prognóstico, bem como uma maior eficácia terapêutica (Brundage, 2002). Infelizmente, ainda não é possível generalizar na prática clínica o uso de muitos dos biomarcadores, dado o número relativamente pequeno de pacientes arrolados nos ensaios clínicos, a multiplicidade de metodologias utilizadas, a duração dos ensaios clínicos bem como o *follow up* dos doentes. No caso de doentes com NSCLC, a maioria dos investigadores preocupa-se com a taxa de mortalidade ao fim de 5 anos e raramente com o tempo de sobrevivência sem manifestações clínicas da doença, o tempo que demoram a ocorrer e a taxa de recidivas. Futuramente, espera-se que sejam colocados à disposição dos clínicos novos biomarcadores, especialmente os que possam ser utilizados como alvos terapêuticos, e que a terapia seja mais personalizada, permitindo utilizar medicamentos à medida do doente e otimizar a dosagem e intensidade dos tratamentos com vista a poupar tratamentos desnecessários e incómodo dos pacientes.

7.5.1 Abordagem técnica

7.5.1.1 Microarrays de DNA: perfil genómico

Os microarrays de DNA ao permitirem avaliar simultaneamente a existência de mutações em milhares de genes fornecem informações valiosas sobre o comportamento biológico dos tumores. Não desprezando a importância do estudo histológico dos tumores, com esta tecnologia pensou-se que a detecção de pequenas diferenças a nível genético permitisse fazer diagnósticos mais rigorosos dos sub-tipos tumorais, melhores prognósticos e gerir clinicamente melhor os doentes, criando mais oportunidades de serem encontrados novos

alvos moleculares personalizados (Sun e Yang, 2006). Contudo, as evidências sugerem que as previsões baseadas na expressão genética podem não indicar que tipo de genes têm a sua expressão afectada e, por isso, a abordagem clássica ainda é a mais utilizada e mais vantajosa para os doentes. A Figura 2 ilustra o resultado de um estudo demonstrativo da eficácia do método clássico de avaliação do paciente, onde dados tais como idade, género, estadio e tipos celulares são tidos em atenção, relativamente às previsões baseadas nos *microarrays* de DNA.

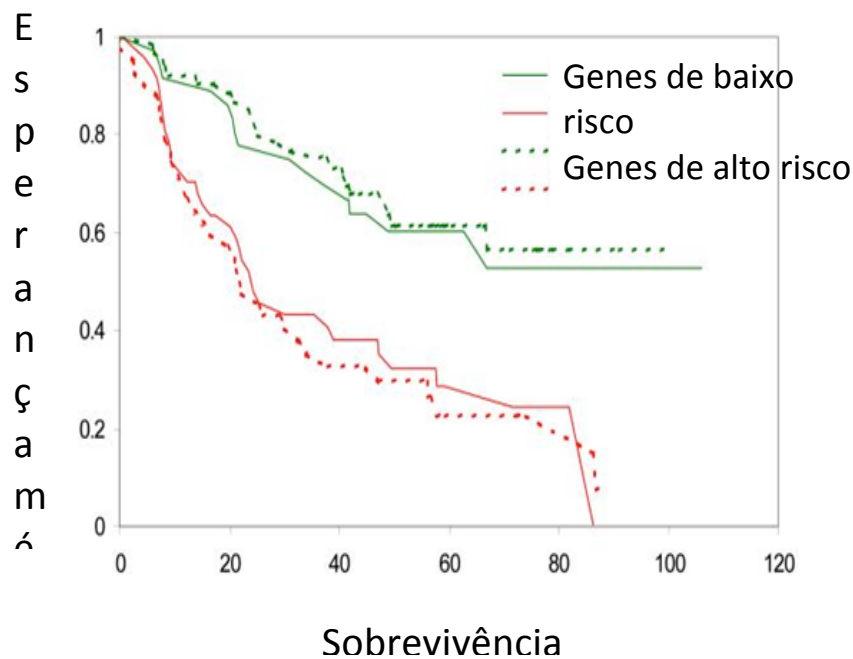


Figura 2. Avaliação da esperança média de vida espectável pelo método clássico versus metodologia baseado no perfil génómico (adaptado de Sun e Yang, 2006)

7.5.1.2 Perfil proteómico

Uma investigação pioneira realizada no Japão, no início do século, permitiu a investigadores aferir o prognóstico de doentes com NSCLC através do padrão de expressão de 15 proteínas (Yanagisawa *et al.*, 2003). Mais tarde, o mesmo grupo de investigadores alargou o padrão de proteínas a 25, tendo conseguido distinguir quais os doentes com CP que tinham

mau ou bom prognósticos (Yanagisawa *et al.*, 2007). Nos últimos cinco anos uma nova tecnologia de espectrometria de massa associada a laser e designada *matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF MS) tornou possível estudar o perfil proteómico em tecidos. Com vantagens sobre o perfil genómico e sobre o perfil da expressão genómica (RNA), permite saber quais as proteínas que estão expressas e assim ter uma visão mais rigorosa da fisiologia tumoral e perceber quais os mecanismos patológicos da doença, o seu desenvolvimento e progressão (Su *et al.*, 2012). Mas da descoberta à prática clínica ainda há muito a percorrer, uma vez que a enorme quantidade de informação obtida por esta tecnologia dificulta a interpretação dos dados e a sua aplicação prática.

7.6 Futura abordagem terapêutica do cancro do pulmão

A rapidez e eficácia com que o DNA é reparado permite às células resistirem à radioterapia e aos fármacos genotóxicos utilizados em quimioterapia (e.g., compostos de platina), condicionando uma ausência de resposta aos tratamentos (Fuentes *et al.*, 2003). Foi possível verificar biológica e clinicamente que a sobreexpressão do gene *ERCC1* (*excision repair cross-complementation group 1*), do sistema de reparação de bases, confere aos doentes com NSCLC, tratados com gemcitabina/cisplatina, baixa esperança média de vida. Também, a existência de polimorfismos no *ERCC1* ou no *ERCC2* (*excision repair cross-complementation group 2*) está directamente implicada na sobrevivência dos doentes tratados com fármacos de platina (Zhou *et al.*, 2004). As lesões genotóxicas causadas pelas radiações ionizantes utilizadas no tratamento do CP causam danos no DNA, particularmente quebras duplas (ambas as cadeias de DNA) e quebras simples (uma só cadeia de DNA), bem como lesões a nível das bases azotadas (Connell *et al.*, 2004). As quebras duplas e simples no DNA são reparadas por dois sistemas designados recombinação homóloga (HR) e junção não

homóloga dos terminais (NHEJ). Para reparar os danos no DNA, a HR requer a existência de um molde que contenha a sequência de DNA homóloga, presente, invariavelmente, no cromátido irmão sendo as proteínas RAD51 e RAD52 fulcrais neste processo. No NHEJ, não existe DNA homólogo a servir de molde à reparação tendo neste processo a RAD50 e a proteína cinase dependente do DNA um papel importante (Willers *et al.*, 2002). Defeitos genéticos nestes sistemas de reparação causam desregulação na replicação do DNA e aumentam a eficácia dos tratamentos (Willers *et al.*, 2004).

O metabolismo dos fármacos utilizados em quimioterapia é outro dos aspectos a ter em atenção no tratamento dos doentes com CP. A glutatona está directamente envolvida na desintoxicação e inactivação de compostos de platina e evidências sugerem o envolvimento da via de sinalização da glutatona nos doentes com resistência à quimioterapia ou que adquiriram resistência. Estes doentes rapidamente metabolizam os fármacos diminuindo o seu tempo de circulação (Yang *et al.*, 2005).

Recentemente foi descoberto que a existência de isoformas das histonas macroH2A1.1 e macroH2A2, presentes normalmente em células senescentes, permitia avaliar a ocorrência de recidivas no CP (Sporn *et al.*, 2009).

A existência de mutações V600E e não-V600E no gene BRAF afecta doentes do sexo feminino com NSCLC, estando associadas a um mau prognóstico. Surpreendentemente, a existência de mutações não-V600E em fumadores não está associada a parâmetros clinicopatológicos nem a um mau prognóstico (Marchetti *et al.*, 2011).

Muito embora vários estudos laboratoriais confirmem o envolvimento dos sistemas de reparação do DNA, da via de sinalização da glutatona e dos sistemas de transporte que extrudem os fármacos das células na resistência celular aos fármacos, clinicamente ainda não

foi possível explorar estes dados a fim de aumentar a eficácia da quimio e radioterapias (Leslie *et al.*, 2001). Particularmente importante é a identificação dos pacientes com polimorfismos tendo em vista avaliar quais são os que poderão ser submetidos a radio e quimioterapias com sucesso sem efeitos secundários demasiado graves.

Conclusões gerais

Apesar da eficiência da quimioterapia em idosos ser semelhante à de outras faixas etárias mais jovens, os níveis de toxicidade são superiores não sendo raros os casos de mielosupressão, neuropatias periféricas e neurotoxicidade central em idosos. Estes efeitos colaterais, além de diminuírem a QoL dos pacientes, têm efeitos a nível da resposta ao tratamento, dado conduzirem inúmeras vezes à descontinuidade terapêutica. Existem inúmeras alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento, que reduzem a capacidade de resposta à quimioterapia e até mesmo a tratamentos cirúrgicos. Alterações na função hepática e função renal são susceptíveis de alterar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, tornando a resposta à quimioterapia menos previsível. A existência de comorbilidades, comum em pacientes idosos, aumenta o risco de toxicidade quer directamente no organismo quer através de interacção medicamentosa da quimioterapia com os medicamentos regularmente utilizados.

Presentemente, qualquer que seja o regime de rádio ou quimioterapia prescrito a resposta dos pacientes varia. A ausência de recidivas, mesmo tendo em linha de conta a idade, estadio do tumor, género, histologia, PS e tratamento, varia de doente para doente e daí a necessidade de identificar marcadores biológicos individuais que permitam otimizar os tratamentos e aumentar a OS e QoL do paciente (Yang, 2009). É, portanto, importante avaliar se o doente é portador de alterações genéticas que alterem a resposta aos tratamentos evitando-se dispêndio financeiro e iatrogenia no doente. A esperança é que, futuramente, as

assinaturas genômicas e proteômicas dos tumores permitam prever recidivas e a sobrevivência dos pacientes. No entanto, à semelhança dos ensaios clínicos realizados para testar novos fármacos, antes da sua aplicação na prática clínica, também neste caso se torna necessário validar os resultados através da realização de ensaios clínicos para demonstrar a sua eficácia relativamente aos biomarcadores que são utilizados presentemente.

8. Referências

Abidoye O, Ferguson MK, Salgia R. Lung carcinoma in African Americans. **Nat Clin Pract Oncol** 2007,4, 18-129.

Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. **Chest.** 2003,123 Suppl1, 21-49.

Altundag O, Stewart DJ, Fossella FV, *et al.* Many patients 80 years and older with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) can tolerate chemotherapy. **J Thorac Oncol,** 2007,2,141-6.

American Cancer Society (2009) Cancer facts and figures. ACS, Atlanta

Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, *et al.* Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. **J Natl Cancer Inst,** 2007,99,847-87.

Atagi S, Kawahara M, Tamura T, *et al.* Standard thoracic radiotherapy with or without concurrent daily low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). **Jpn J Clin Oncol,** 2005,35,195-201.

Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, *et al.* The surgical management of elderly cancer patients: recommendations of the SIOG surgical task force. **Eur J Cancer,** 2004,40,926 –38.

Belani CP, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). **Cancer** **2005**,104,2766-74.

Berry MF, Hanna J, Tong BC, Burfeind WR Jr, *et al.* Risk factors for morbidity after lobectomy for lung cancer in elderly patients. **Ann Thorac Surg**, **2009**, 8,1093–99.

Blackhall FH, Shepherd FA. Small cell lung cancer and targeted therapies. **Curr Opin Oncol**, **2007**,19,103–08.

Boelens MC, van den Berg A, Fehrmann RS, *et al.* Current smoking-specific gene expression signature in normal bronchial epithelium is enhanced in squamous cell lung cancer. **J Pathol**, **2009**,218,182-91.

Bolton WD, Rice DC, Correa AM, *et al.* Influence of age on choice of therapy and surgical outcomes in patients with nonsmall cell lung cancer. **Am Surg**, **2009**,75,598–603.

Brown JS, Eraut D, Trask C, Davison AG. Age and the treatment of lung cancer. **Thorax**, **1996**,51,564–8.

Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer. A Decade of Progress. **Chest**. **2002**,122,1037–57.

Calvo E, Baselga J. Ethnic differences in response to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. **J Clin Onco**, **2006**,24,2158–63.

Canadian Cancer Society's Steering Committee. Canadian Cancer Statistics **2009**. Toronto: Canadian Cancer Society, 2009.

Cancer Surveillance On-Line. Public Health Agency of Canada. Available <http://dsol-smed.hc-sc.gc.ca/dsol-smed/cancer/index-eng.php>.

Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. **Ann Thorac Surg**, 2006,82,424–9.

Charloux A, Quoix E, Wolkove N, *et al.* The increasing incidence of lung adenocarcinoma. Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. **Int J Epidemiol**, 1997,26,14-23.

Chen YM, Perng RP, Tsai CM, *et al.* A phase II randomized study of paclitaxel plus carboplatin or cisplatin against chemo-naive inoperable non-small cell lung cancer in the elderly. **J Thorac Oncol**, 2006,1,141-5.

Chowdhuri SR, Xi L, Pham TH, Hanson J, *et al.* EGFR and KRAS mutation analysis in cytologic samples of lung adenocarcinoma enabled by laser capture microdissection. **Mod Pathol**, 2011 [Epub ahead of print].

Colice GL, Rubins J, Unger M. Follow-up and Surveillance of the Lung Cancer Patient Following Curative-Intent Therapy. **Chest**, 2003,123,272S-83S.

Comella P, Putzu C, Massidda B, *et al.* Intra-patient alternated dose escalation of paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel followed by fixed dose rate infusion of gemcitabine in fit elderly non-small cell lung cancer patients. A Southern Italy Cooperative Oncology Group randomised phase II trial. **Lung Cancer**, 2007,56,263-71.

Connell PP, Kron SJ, Weichselbaum RR. Relevance and irrelevance of DNA damage response to radiotherapy. **DNA Repair (Amst)**, 2004,3,1245–51

Crino L, Cappuzzo F, Zatloukal P, *et al.* Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naive elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE): a randomized, phase II study. **J Clin Oncol**, 2008,26,4253-60.

Cross D, Burmester JK. Gene therapy for cancer treatment: past, present and future. **Clin Med Res**, 2006,4,218–27.

Cykert S, Kissling G, Hansen CJ. Patient preferences regarding possible outcomes of lung resection: what outcomes should preoperative evaluations target? **Chest**, 2000,117,155-9.

Dalton SO, Frederiksen BL, Jacobsen E, *et al.* Socioeconomic position, stage of lung cancer and time between referral and diagnosis in Denmark, 2001-2008. **Br J Cancer**, 2011,27,1042-8.

De Bucourt M, Busse R, Zada O, *et al.* CT-guided biopsies: quality, complications and impact on treatment: a retrospective initial quality control. **Rofo**, 2011,183,842-8.

Dennis LK, Braunwald E, Fauci AS, *et al.* **Harrison Medicina Interna**, 2008, 17^a edt., McGraw-Hill Medical, São Paulo.

De Ruyscher D, Botterweck A, Dirx M, *et al.* Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study. **Ann Oncol**, 2009,20,98-102.

Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. **Chest**. 2009,136,260–71.

Douillard JY, Rosell R, De LM, *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. **Lancet Oncol**, 2006,7,719-27.

Douillard JY, Rosell R, De LM, *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant

Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. **Lancet Oncol**, 2006,7,719-27.

Dyszkiewicz W, Pawlak K, Gasiorowski L. Early post-pneumonectomy complications in the elderly. **Eur J Cardiothorac Surg**, 2000,17,246–50.

Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, *et al.* Lung Cancer Risk Reduction After Smoking Cessation: Observations From a Prospective Cohort of Women. **J Clin Oncol**, 2003,21,921–6.

Edwards BK, Howe HL, Ries LA, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. **Cancer**, 2002,94,2766 –92.

Engsig FN, Kronborg G, Larsen CS, *et al.* Lung cancer in HIV patients and their parents: a Danish cohort study. **BMC Cancer**, 2011,25,11272.

Feng QF, Wang M, Wang LJ, *et al.* A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 2000,47,925-9.

Fesinmeyer MD, Goulart B, Blough DK, *et al.* Lung cancer histology, stage, treatment, and survival in American Indians and Alaska Natives and whites. **Cancer**, 2010,116,4810–6.

Fidias P, Supko JG, Martins R, *et al.* A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. **Clin Cancer Res**, 2001,7,3942-9.

Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, *et al.* Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. **J Clin Oncol**, 2003,21,3016-24.

Frasci G, Lorusso V, Panza N, *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2000,18,2529-36.

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**, 2001,34,4 Suppl:S65-S69.

Fruh 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**, 2008,26,3573-81.

Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, *et al.* Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. **Curr Med Chem**, 2003,10,257-66.

Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, *et al.* Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol**, 1999,17,2692-9.

Gauden SJ, Tripcony L. The curative treatment by radiation therapy alone of Stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. **Lung Cancer**, 2001,32,71-9.

Gironés Sarrió R, Torregrosa MD, *et al.* Smoking habits in elderly lung cancer patients: still no changes in epidemiology? A single-center experience. **Clin Transl Oncol**, 2010,12,686-91.

Green, LS, Fortoul, TI, Ponciano, G, *et al.* Bronchogenic cancer in patients under 40 years old: the experience of a Latin American country. **Chest**, 1993,104,1477-81.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S, *et al.* Cancer statistics. **CA Cancer J Clin**, 2000,50,7–33.

Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, *et al.* Treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: Results of an international expert panel. **J Clin Oncol**, 2005,23,3125-37.

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**, 2007,25,4663-9.

Gridelli C, Maione P, Rossi A. Treatment of stage I-III non-small-cell lung cancer in the elderly. **Oncology (Williston Park)**, 2006,20,373-80.

Gridelli C, Morabito A, Gebbia V, *et al.* Cetuximab and gemcitabine in elderly or adult PS2 patients with advanced non-small-cell lung cancer. The cetuximab in advanced lung cancer (CALC1-E and CALC1–PS2) randomized phase II trials. **Lung Cancer**, 2010,86-92.

Gridelli C, Perrone F, Gallo C, *et al.* MILES Investigators. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. **J Natl Cancer Inst**, 2003,95,362-72.

Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, *et al.* Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-analysis. **Radiother Oncol**, 2010,95,2-40.

Hainsworth JD, Erland JB, Barton JH, *et al.* Combination treatment with weekly docetaxel and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients and patients with poor performance status: Results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. **Clin Lung Cancer**, 2003,5,3-8.

Haruki T, Nakamura H, Taniguchi Y, *et al.* Lung age' predicts post-operative complications and survival in lung cancer patients. **Respirology**, 2010,15,495-500.

Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. **JAMA**, 2006,296,180-4.

Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, *et al.* Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. **Lancet Oncol**, 2010,11,619-26.

Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH, *et al.* Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients age 70 and older and/or with a performance status of 2: A phase II trial of the Southwest Oncology Group (S0027). **J Thorac Oncol**, 2006,1,537-44.

Hesketh PJ, Lilenbaum RC, Chansky K, *et al.* Chemotherapy in patients > or = 80 with advanced non-small cell lung cancer: combined results from SWOG 0027 and LUN 6. **J Thorac Oncol**, 2007,2,494-8.

Horner MJ, Ries LA, Krapcho M *et al.* (eds) **SEER Cancer Statistics Review, 2009**,1975–2006. <http://www.cancer.gov/images/DSMB-NLST.pdf>.

Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. **CA Cancer J Clin**, 2003,53,325-41.

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**, 2006,52,83-7.

Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, *et al.* Phase II clinical trial of chemotherapy-naive patients \geq 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer.

J Clin Oncol, 2007,25,760-6.

Jager E, Wu Y, Mezger J. Safety of first-line bevacizumab plus chemotherapy in elderly patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): M019390 (SAIL) study. **Ann Oncol**, 2008,19,viii93–viii93.

Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. **Nat Med**, 2003,9,685–93.

Janes H, Pepe MS. Adjusting for Covariates in Studies of Diagnostic, Screening, or Prognostic Markers: An Old Concept in a New Setting. **Am J Epidemiol**, 2008,168,89–97.

Janssen-Heijnen ML, Schipper RM, Razenberg PP, *et al.* Prevalence of co-morbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. **Lung Cancer**, 1998,21,105–13.

Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, *et al.* Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. **Thorax**, 2004,59,602–7.

Jatoi A, Hillman S, Stella P, *et al.* Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the North Central Cancer Treatment Group. **J Clin Oncol**, 2005a,23,9113-9.

Jatoi A, Williams B, Nichols FC, *et al.* Is voluntary vitamin and mineral supplementation associated with better outcome in non-small cell lung cancer? results from the Mayo Clinic. Lung cancer cohort. **Lung Cancer**, 2005b,49,77–84.

Jett JR, Midthun DE. Screening for lung cancer: for patients at increased risk for lung cancer, it works. **Ann Intern Med**, 2011, 18,155,540-2.

Karampeazis A, Vamvakas L, Agelidou A, *et al.* Docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase II Hellenic Oncology Research Group trial. **J Clin Oncol**, 2007,25(18)suppl:7615.

Kilic A, Schuchert MJ, Pettiford BL, *et al.* Anatomic segmentectomy for stage I non-small cell lung cancer in the elderly. **Ann Thorac Surg**, 2009,87,1662–6.

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**, 2006,24,3657-63.

Lam S, Lam B, Petty TL. Early detection for lung cancer. New tools for casefinding **Can Fam Physician**, 2001,47,537-44.

Lam S, leRiche JC, Zheng Y, *et al.* Sex-related differences in bronchial epithelial changes associated with tobacco smoking. **J Natl Cancer Inst**, 1999,91,691-6.

Langer C, Scott C, Byhardt R, *et al.* Effect of advanced age on outcome in Radiation Therapy Oncology Group studies of locally advanced NSCLC (LA-NSCLC). **Lung Cancer**, 2000,29,104.

Langer CJ, Vangel M, Schiller HJ, *et al.* Age-specific subanalysis of ECOG 1594: fit elderly patients (70-80 YRS) with NSCLC do as well as younger pts (<70). **Proc Am Soc Clin Oncol**, 2003,22,639.

Leighl NB, Zatloukal P, Mezger J, *et al.* Efficacy and safety of first-line bevacizumab and cisplatin/gemcitabine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer in the B017704 study (AVAiL). **J Clin Oncol**, 2009,27/18S,419s–419s.

Leong SS, Toh CK, Lim WT, *et al.* A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. **J Thorac Oncol**, 2007,2,230-6.

Leslie EM, Deeley RG, Cole SPC. Toxicological relevance of the multidrug resistance protein 1, MRP1 (ABCC1) and related transporters. **Toxicology**, 2001,167,3–23.

Li Y, Swensen SJ, Karabekmez LG, *et al.* Effect of emphysema on lung cancer risk in smokers: a computed tomography-based assessment. **Cancer Prev Res (Phila)**, 2011,4(1),43-50.

Lichtman SM, Skirvin JA, Vemulapalli S. Pharmacology of antineoplastic agents in older cancer patients. **Crit Rev Oncol Hematol**, 2003,46,101–14.

Lichtman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: Pharmacologic considerations. **Cancer Control**, 2000,7,548-56.

Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, *et al.* International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients—an analysis of the medical literature. **J Clin Oncol**, 2007,25,1832-43.

Lilenbaum R, Rubin M, Samuel J, *et al.* A randomized phase II trial of two schedules of docetaxel in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. **J Thorac Oncol**, 2007,2,306-11.

Lilenbaum 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**, 2005,23,190-6.

Lord PG, Papoian T. Genomics and Drug Toxicity. **Science**, 2004,306,57.

Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. **N Engl J Med**, **2004**,350,2129-39.

MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, *et al.* Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. **Radiology**, **2005**,237(2),395–400.

Maione P, Rossi A, Sacco PC, *et al.* Treating advanced non-small cell lung cancer in the elderly. **Ther Adv Med Oncol**, **2010**,2(4),251-60.

Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. **J Clin Oncol**, **2011**,29(26),3574-9.

Martini N, Bains MS, Burt ME, *et al.* Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg**, **1995**,109(1),120-9.

Mitka M. Too few older patients in cancer trials: Experts say disparity affects research results and care. **JAMA**, **2003**,290,27-8.

Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advance in chemotherapy of non-small cell lung cancer. **Chest**, **2006**,130,1211–9.

Montero C, Rosales M, Otero I, *et al.* Cáncer de pulmón en el Área sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. **Arch Bronconeumol**, **2003**,39,209-16.

Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. **JAMA**, **2004**,291,2720–6.

Nakamura Y, Sekine I, Furuse K, *et al.* Retrospective comparison of toxicity and efficacy in phase II trials of 3-h infusions of paclitaxel for patients 70 years of age or older and patients under 70 years of age. **Cancer Chemother Pharmacol**, 2000,46,114-8.

National Cancer Institute D, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER*Stat Database—Incidence SEER 9 Regs Public-Use, Nov 2004 Sub (1973-2003), **National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch.**

National Cancer Institute. Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, **based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site.**

Navani N, Nankivell M, Woolhouse I, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: a multicenter study. **J Thorac Oncol**, 2011,6(9),1505-9.

ner-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**, 2000,48,1475-82.

Ohe Y, Niho S, Kakinuma R, *et al.* A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. **Ann Oncol**, 2004,15,45-50.

Okami J, Higashiyama M, Asamura H, *et al.* Pulmonary resection in patients aged 80 years or over with clinical stage I non-small cell lung cancer: prognostic factors for overall survival and risk factors for postoperative complications. **J Thorac Oncol**, 2009,4,1247-53.

Okasaka T, Usami N, Taniguchi T, *et al.* Can non-performance of radical systematic mediastinal lymphadenectomy be justified in elderly lung cancer patients? An evaluation using propensity-based survival analysis. **Eur J Cardiothorac Surg**, 2010,38,27–33.

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**, 2007,25,5570–7.

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.

Pallis AG, Polyzos A, Boukovinas I, *et al.* Pooled analysis of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with front line docetaxel/gemcitabine regimen: the Hellenic Oncology Research Group experience. **J Thorac Oncol**, 2008,3,505-10.

Paquette I, Finlayson SR. Rural versus urban colorectal and lung cancer patients: differences in stage at presentation. **J Am Coll Surg**, 2007,205(5),636–41.

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**, 2007,25,1553-61.

Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, *et al.* American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. **J Clin Oncol**, 2004,22,330-53.

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, 3552-9.

Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, *et al.* Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. **J Clin Oncol**, 2007,25,5506-18.

Port JL, Mirza FM, Lee PC, *et al.* Lobectomy in octogenarians with non-small cell lung cancer: ramifications of increasing life expectancy and the benefits of minimally invasive surgery. **Ann Thorac Surg**, 2011,92(6),951-7.

PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. **Lancet**, 1998,352,257-63.

Quoix E. Optimal pharmacotherapeutic strategies for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. **Drugs Aging**, 2011,1,28(11),885-94.

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**, 2008a,113,542-6.

Ramsey SD, Howlader N, Etzioni RD, *et al.* Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: Evidence from Surveillance, Epidemiology and End Results —Medicare. **J Clin Oncol**, 2004,22,4971-8.

Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. **J Support Oncol**, 2003, 1suppl2,18-24.

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, *et al.*, editors. **SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2004**. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007 [accessed March 10, 2008]. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung.

RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. **Ann Thorac Surg**, 2006,82,424–9.

Rostad H, Naalsund A, Strand TE, *et al.* Results of pulmonary resection for lung cancer in Norway, patients older than 70 years. **Eur J Cardiothorac Surg**, 2005,27,325–8.

Rostad H, Strand TE, Naalsund A, *et al.* Lung cancer surgery: the first 60 days. A population-based study. **Eur J Cardiothorac Surg**, 2006,29,824-8.

Rozenstein A, White CS, Austin JHM, *et al.* Incidental lung carcinoma detected at CT in patients selected for lung volume reduction surgery to treat severe pulmonary emphysema. **Radiology**, 1998,207,487-90.

Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, *et al.* Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. **Cancer**, 2009,115,1924-31.

Ruttinger D, Winter H, van den Engel NK, *et al.* Immunotherapy of lung cancer: an update. **Onkologie**, 2006,29,33–8.

Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, *et al.* The Vulnerable Elders Survey: A tool for identifying vulnerable older people in the community. **J Am Geriatr Soc**, 2001,49,1691-9.

Santos-Martínez MJ, Curull V, Blanco ML, *et al.* Lung cancer at a university hospital: epidemiological and histological characteristics of a recent and a historical series. **Arch Bronconeumol**, 2005,41(6),307-12.

Sawada S, Komori E, Nogami N, *et al.* Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. **Chest**, 2005,128(3),1557-63.

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**, 2003,21,3201-6.

Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, *et al.* Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. **Cancer Causes Control**, 2003,14(8),761–6.

Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, *et al.* Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. **J Clin Oncol**, 2005,23,8380-8.

Sgroi MM, Neubauer M, Ansari R, *et al.* An analysis of elderly patients (pts) treated on a phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) with concurrent radiotherapy (CRT) followed by docetaxel (D) vs observation (O) in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). **Proc Am Soc Clin Oncol**, 2007,2 (Abstr 9037).

Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med**, 2005,353,123-32.

Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. **Int J Cancer**, 2006,118,257–62.

Shintani Y, Ohta M, Iwasaki T, *et al.* Predictive factors for postoperative acute exacerbation of interstitial pneumonia combined with lung cancer. **Gen Thorac Cardiovasc Surg**, 2010,58(4),182-5.

Simon GR, Extermann M, Chiappori A, *et al.* Phase 2 trial of docetaxel and gefitinib in the first-line treatment of patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) who are 70 years of age or older. **Cancer**, 2008,112,2021-9.

Slatore CG, Au DH, Gould MK. The American Thoracic Society Disparities in Healthcare Group. An Official American Thoracic Society Systematic Review: Insurance Status and Disparities in Lung Cancer Practices and Outcomes. **Am J Respir Crit Care Med**, **2010**,182(9),1195–205.

Slatore CG, Gould MK, Au DH, *et al.* Lung cancer stage at diagnosis: Individual associations in the prospective VITamins and lifestyle (VITAL) cohort. **BMC Cancer**, **2011**,7,11228.

Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. **N Engl J Med**, **2004**,350,379–92.

Sporn JC, Kustatscher G, Hothorn T, *et al.* Histone macroH2A isoforms predict the risk of lung cancer recurrence. **Oncogene**, **2009**,24,28(38),3423-8.

Stinchcombe TE, Buzkova P, Choksi J, *et al.* A phase I/II trial of weekly docetaxel and gefitinib in elderly patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. **Lung Cancer**, **2006**,52,305-11.

Stinchcombe TE, Socinski MA. Bevacizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer. **Oncogene**, **2007**,26,3691–8.

Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, *et al.* Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Clin Oncol**, **2012**, [Epub ahead of print]

Sugimura H, Nichols FC, Yang P, *et al.* Survival Following Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer after Complete Pulmonary Resection. **Annals of Thoracic Surgery**, **2007**,83,409–18.

Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, *et al.* Histologic Grade is an Independent Prognostic Factor for Survival in Non-Small Cell Lung Cancer: An Analysis of 5018 Hospital- and 712 Population-Based Cases. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 2006,131,1014–20.

Sun Z, Yang P. Gene expression profiling on lung cancer outcome prediction: Present clinical value and future premise. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, 2006,15,2063–68.

Syrigos KN, Karapanagiotou E, Charpidou A, *et al.* Biweekly administration of docetaxel and gemcitabine for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. **J Chemother**, 2007,19,438-43.

Taioli E, Wynder EL. Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. **J Natl Cancer Inst**, 1994,86,869-70.

The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. **J Natl Cancer Inst**, 1999,91,66-72.

Togashi Y, Masago K, Handa T, *et al.* Prognostic Significance of Preexisting Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Small-Cell Lung Cancer. **Clin Lung Cancer**, 2011[Epub ahead of print].

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. **Proc Am Soc Clin Oncol**,2007,25(Abstr 7629).

Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000; epidemiology, prevention and early detection. **Lancet Oncol**, 2003,4,45-55.

Valaitis J, Warren S, Gamble D. Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung. **Cancer**, **1981**,47,1042-6.

van Ruychevelt V, Garcia C, Meert AP, *et al.* Positron emission tomography with 18F-FDG and cancer response to chemotherapy. **Rev Mal Respir**, **2011**,28(5),618-25.

Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, *et al.* Gender Differences in Non-Small Cell Lung Cancer Survival: An Analysis of 4,618 Patients Diagnosed Between 1997-2002. **Ann Thorac Surg**, **2004**,78(1),209–15.

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**,24,4405-11.

Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. **J Natl Cancer Inst**, **2010**,102(9),605–13.

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**,48,1475-82.

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 Clinical Trials Group Study BR.21. **J Clin Oncol**, **2008**,26,2350-7.

Willers H, Dahm-Daphi J, Powell SN. Repair of radiation damage to DNA. *British Journal of Cancer*. 2004;90:1297–301; Ross GM. Induction of cell death by radiotherapy. **Endocr Relat Cancer**, **2002**,6,41–4.

Willers H, Dahm-Daphi J, Powell SN. Repair of radiation damage to DNA. **Br J Cancer**, 2004,90,1297–301.

Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, *et al.* Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. **Chest**, 2005,128,1461–7.

Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma: a study of 684 proved cases. **J Am Med Assoc**, 1950,143,329-36.

Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ, *et al.* Proteomic patterns of tumour subsets in non-small-cell lung cancer. **Lancet**, 2003,362,433–39.

Yanagisawa K, Tomida S, Shimada Y, *et al.* A 25-Signal Proteomic Signature and Outcome for Patients with Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. **J Natl Cancer Inst**, 2007,99,858–67.

Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, *et al.* Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. **Am J Epidemiol**, 2002,156,1114-22.

Yang P, Ebbert JO, Sun Z, *et al.* A Role of the Glutathione Metabolic Pathway in Lung Cancer Treatment and Prognosis: A Review. **J Clin Oncol**, 2005,24,1761–69.

Yang P. Epidemiology of lung cancer prognosis: quantity and quality of life. **Methods Mol Biol**, 2009,471,469-86.

Yoshimura N, Kudoh S, Kimura T, *et al.* Phase II study of docetaxel and carboplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Final results. **J Thorac Oncol**, 2009,4(3),371-5.

Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, *et al.* Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. **Lung Cancer**, 2004,46,87-98.

Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, *et al.* Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. **Clin Cancer Res**, 2004,10,4939–43.