

Câncer de mama na mulher idosa – a visão do geriatra

Breast cancer in elderly women – perspective of geriatricians

Thaís Cano Miranda¹, Rafael Aliosha Kaliks², Wilson Jacob Filho³, Auro Del Giglio⁴

RESUMO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais incidentes e prevalentes nas mulheres na maior parte do mundo. Mulheres em faixa etária mais avançada são freqüentemente excluídas de estudos clínicos e poucos dados prospectivos são colhidos a seu respeito. No presente trabalho, revisamos alguns aspectos do câncer de mama nesta população. Embora pacientes idosas sejam freqüentemente poupadas de tratamentos potencialmente tóxicos, temos dados que indicam haver benefício significativamente maior quando a terapia em doses normais consegue ser tolerada. Esta revisão sugere que a idade cronológica, quando analisada isoladamente, não deve ser uma barreira para a indicação de quimioterapia. Devido à heterogeneidade inerente da população idosa, faz-se necessária a realização de estudos prospectivos dirigidos, que incluam aspectos da avaliação geriátrica global.

Descritores: Neoplasias da mama; Idoso; Feminino; Toxicidade de drogas

ABSTRACT

Breast cancer is one of the neoplasms with highest incidence and prevalence among women. Elderly women are frequently excluded from clinical trials and very few prospective data on this age group are collected. In this article, we reviewed some aspects of this type of cancer in the elderly population. Although elderly women are frequently spared of full doses of toxic treatments, some data suggest that there is significantly higher benefit when normal-dose therapy is well tolerated. The current review suggests that chronological age by itself should not be a criterion to withhold chemotherapy. Due to heterogeneity in the geriatric population, prospective studies are necessary to address global geriatric assessment.

Keywords: Breast neoplasms; Aged; Female; Drug toxicity

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais incidentes e prevalentes nas mulheres na maior parte do mundo. Apesar do grande avanço obtido graças à modernização do tratamento nas últimas décadas, mulheres em faixa etária mais avançada são freqüentemente excluídas de estudos clínicos e poucos dados prospectivos são colhidos a seu respeito. Revisamos aqui dados epidemiológicos relativos a esta população e abordamos aspectos relacionados à tolerância ao tratamento.

EPIDEMIOLOGIA

O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente nas mulheres em países industrializados, representando pelo menos um terço de todos os casos de câncer. A sua incidência está intimamente relacionada ao avanço da idade, embora seja também uma neoplasia relativamente freqüente em mulheres mais jovens.

Em 2005, foram diagnosticados 212.930 casos novos nos Estados Unidos, sendo contabilizadas 40.870 mortes pela doença no mesmo período. Metade das pacientes diagnosticadas tinha mais de 65 anos e estima-se que, nos próximos dez anos, esta proporção aumente em 30%⁽¹⁾. Populações mais velhas, como a da Suíça, apresentam as taxas mais elevadas de câncer de mama da Europa. A expectativa de vida da mulher suíça é particularmente alta (em torno de 82,5 anos), e as mulheres com idade acima de 80 anos representam 5% da população feminina do país. Mais de 500 casos novos de

Instituição de origem do artigo: Departamento de Clínica Médica, Serviço de Geriatria e Gerontologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.

² Oncologista clínico, Coordenador da Residência de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

³ Livre-docente, Professor titular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Livre-docente, Professor titular do Departamento de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

Autor correspondente: Thaís Cano Miranda – Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 8º andar – bloco 3 – CEP 05403-00 – Cerqueira César – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3069-6639 – e-mail: thamiranda@yahoo.com.br

Data de submissão: 31/8/2007 – Data de aceite: 27/03/2008

Fonte financiadora: não houve financiamento.

Declaração de conflito de interesse: os autores aqui afirmam não haver nenhum conflito de interesse a declarar.

câncer de mama são diagnosticados por ano neste grupo populacional, representando 12% de todos os casos de câncer de mama⁽²⁾, o que demonstra alta incidência mesmo em mulheres de idade muito avançada.

No Brasil, o câncer de mama também se coloca em primeiro lugar entre as mulheres (exceção ao câncer de pele não melanoma), com estimados 48.930 casos novos em 2006, representando um risco estimado de 52 casos para 100.000 mulheres⁽³⁾.

A FALTA DE DADOS GERIÁTRICOS

Apesar do aumento da incidência de câncer com o envelhecimento, a sociedade médica se depara com um contrasenso: a inclusão de pacientes acima de 70 anos nos grandes ensaios clínicos é mínima. Os resultados destes estudos acabam sendo extrapolados de indivíduos jovens para pacientes geriátricos, apesar da influência que a idade ao diagnóstico tem sobre a história natural da doença^(4,5) e sobre a tolerância ao tratamento. Assim sendo, tratamentos adjuvantes (pós-operatórios) que têm comprovado benefício nas mulheres jovens podem ter benefícios apenas marginais nas pacientes idosas⁽⁴⁾. Por outro lado, a heterogeneidade da população idosa leva o clínico a estabelecer com frequência tratamentos menos agressivos, baseado em prerrogativas como a baixa reserva funcional, curso teoricamente mais indolente da doença, baixa sobrevida decorrente de múltiplas comorbidades e dúvidas quanto à efetividade e toxicidade do tratamento quimioterápico. Vários trabalhos de menor porte evidenciam a conduta mais conservadora dos oncologistas^(1-2,6-7).

A mortalidade por câncer de mama decresce a cada ano, e este dado é bem caracterizado para mulheres com idade menor que 70 anos. Contudo, esta assertiva não é verdadeira para as pacientes mais idosas. Na faixa etária de 70 a 79 anos, a taxa de mortalidade específica tem se mantido estável e tem aumentado para mulheres acima de 81 anos⁽⁷⁾. Nos Estados Unidos, a mortalidade específica para câncer de mama foi de 27% para mulheres acima de 80 anos em 2001, apesar de este grupo contribuir apenas com 13% dos casos deste tipo de câncer⁽⁷⁾.

De acordo com estudo retrospectivo recente⁽⁸⁾, a mortalidade específica por câncer de mama dependeria da presença do receptor hormonal e da idade ao diagnóstico. Os autores revisaram 234.828 pacientes diagnosticadas de 1990 a 2003, sendo 77% da amostra composta por doentes com expressão do receptor hormonal. Constatou-se que o risco relativo para mortalidade entre mulheres com idade menor que 70 anos declinou em 38% nas portadoras de tumores hormônio-sensíveis e 19% nas portadoras de tumores não hormônio-sensíveis, enquanto que, para mulheres nas mesmas condições, mas acima desta idade, a redução foi de 14% nas pacientes com tumores hormônio-

sensíveis e sem significância estatística para o grupo de pacientes com tumores não hormônio-sensíveis.

Eficácia e toxicidade da quimioterapia adjuvante para pacientes acima de 70 anos são itens muito discutidos em Oncologia, já que faltam estudos prospectivos para responder a esta questão. Para preencher esta lacuna e acessar dados preliminares, vários autores vêm realizando análises retrospectivas.

Bouchard et al.⁽²⁾ publicaram ensaio retrospectivo de 407 mulheres com câncer de mama acima de 80 anos entre 1989 e 1999. A amostra estudada foi composta de 48 (12%) pacientes não tratadas, 132 (32%) pacientes que receberam apenas tratamento hormonal com tamoxifeno, 28 (7%) submetidas à cirurgia conservadora apenas, 133 (33%) mastectomizadas, 57 (14%) pacientes com cirurgia conservadora associada a tratamento quimioterápico adjuvante e nove (2%) pacientes que receberam tratamentos diversos. A sobrevida específica do câncer de mama em cinco anos foi de 46, 51, 82 e 90% respectivamente para mulheres sem tratamento, tratamento hormonal apenas, mastectomia e cirurgia conservadora associada a tratamento adjuvante. Os autores concluíram que cerca de metade destas pacientes foram tratadas de forma insuficiente e tiveram redução expressiva da sobrevida como consequência. O desafio no momento, portanto, é estabelecer protocolos de tratamento ajustados para a população, que sejam adaptados para as condições de saúde e que ofereçam a melhor chance de cura, independente da idade.

Elkin et al.⁽⁹⁾ direcionaram a pesquisa para pacientes acima de 66 anos, portadoras de câncer de mama sem expressão de receptor hormonal e com acometimento linfonodal, de 1992 a 1999, por meio do banco de dados do Medicare (sistema de saúde público oferecido à população geriátrica e utilizado pela maior parte desta nos Estados Unidos). Foram identificadas 45.701 mulheres com câncer de mama, sendo 5.081 com tumores receptor-hormonal negativos, das quais 1.711 (34%) receberam quimioterapia nos primeiros seis meses do diagnóstico. Ajustando os fatores potenciais de confusão, a quimioterapia reduziu a mortalidade geral em 16%. De acordo com análise bivariada, a quimioterapia foi associada à presença de tumores grandes, comprometimento linfonodal extenso, doença metastática, tumores pobremente diferenciados e presença de poucas comorbidades. Este trabalho mostrou, portanto, benefício significativo na sobrevida para esta amostra. Dividindo em subgrupos, a faixa etária de 70 a 74 anos teve 44% a menos de chance de receber quimioterapia quando comparada ao grupo de 66 a 69 anos. A indicação de quimioterapia aumentou ao longo dos anos, sendo de 25% para os casos diagnosticados em 1992 e de 45% em 1999.

Em metanálise publicada em 1998⁽¹⁰⁾, a redução absoluta na mortalidade geral em mulheres de 50 a 69 anos

com acometimento linfonodal e expressão de receptor hormonal foi de 2,3% em dez anos quando submetidas a tratamento quimioterápico (além do hormonal). Comparativamente, o uso de ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de eventos cardiovasculares reduz mortalidade em termos absolutos em 2 a 5%⁽¹¹⁾. Desta forma, a redução absoluta de mortalidade de 1 a 3% alcançada pela quimioterapia em mulheres idosas com câncer de mama se enquadraria na média esperada em prevenção secundária⁽⁶⁾.

Sabe-se que pacientes com idade avançada que são encaminhados para tratamento com quimioterapia freqüentemente não recebem tratamento ideal – seja pela escolha das drogas, seja pela dose inferior àquela padronizada para pacientes jovens. É possível que a eficácia seja reduzida justamente pela conduta mais conservadora nestes casos⁽¹²⁾.

TOXICIDADE NA POPULAÇÃO IDOSA

Com relação à toxicidade do tratamento para a população geriátrica, Hurria et al.⁽¹³⁾ pesquisaram 1.405 mulheres que receberam quimioterapia de acordo com três esquemas clássicos (CMF = ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil; AC = ciclofosfamida e doxorrubicina; ACT = ciclofosfamida, doxorrubicina e paclitaxel). Verificou que a incidência de toxicidade depende mais do tipo de droga utilizada do que da idade cronológica ou presença de doenças crônicas concomitantes. Pacientes que receberam esquemas com antracíclico (doxorrubicina) evoluíram com maior incidência de toxicidade grau 3 e 4 e necessitaram de maior número de internações hospitalares.

Em estudo prospectivo realizado entre 2001 e 2003, Hurria et al.⁽¹⁴⁾ tiveram como objetivo primário verificar a toxicidade da quimioterapia adjuvante e detectar o impacto na funcionalidade e na qualidade de vida de pacientes acima de 65 anos. As variáveis analisadas foram: Funcional Assessment Cancer Therapy (FACT, escala de qualidade de vida aplicada em pacientes oncológicos), mini-exame do estado mental (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS), Katz (escala de funcionalidade), Charlson (escala de comorbidades) e estado nutricional. Quarenta e nove pacientes participaram e aproximadamente metade apresentou toxicidade grau 3 ou 4. Complicações trombóticas ocorreram em 9% dos pacientes que receberam CMF. Apesar destas complicações, as pacientes mantiveram a capacidade de realizar atividades instrumentais de vida diária (AIVDs) e atividades básicas de vida diária (ABVDs), mantiveram o mesmo padrão psicológico, sem aumento na incidência de sintomas depressivos, e não alteraram os escores de qualidade de vida. Os autores concluíram que é possível reduzir ainda mais as taxas de toxicidade nesta população, mas enfatizam a tolerância que as pacientes demonstraram ao tratamento, uma vez que não foi evidenciada queda na

funcionalidade após a quimioterapia. Portanto, a idade cronológica, quando analisada isoladamente, não deve ser uma barreira para a indicação de quimioterapia⁽¹⁵⁾.

CONCLUSÕES

Devido à heterogeneidade inerente à população idosa, faz-se necessária a realização de estudos prospectivos dirigidos, que incluam aspectos da avaliação geriátrica global, a fim de oferecer o melhor tratamento a estas pacientes e, ao mesmo tempo, respeitar suas limitações. Caso contrário, há risco de transformar as melhores intenções de tratamento em subtratamento ou iatrogenia.

REFERÊNCIAS

- Hurria A, Naeim A, Elkin E, Limaye S, Grover A, Hudis C, et al. Adjuvant treatment recommendations in older woman with breast cancer: a survey of oncologists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61(3):255-60.
- Bouchard C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyrold-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly woman. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3580-7.
- Instituto Nacional do Cancer (INCA). [Internet]. Estimativa 2006. Brasília (DF): INCA; 2005. [citado 2007 Abr 11]. Disponível em www.inca.gov.br.
- Vicini FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for woman with ductal carcinoma-in-situ of the breast: a critical review of the literature. *J Clin Oncol*. 2002;20(11):2736-44.
- Bennett JM. Cancer and aging: why not waltz together? *CA Cancer J Clin*. 2001;51(6): 327-8,322.
- Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1709-17.
- Silliman RA. What constitutes optimal care for older woman with breast cancer? *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3554-6.
- Jatoi I, Chen BE, Anderson WF, Rosenberg PS. Breast cancer mortality trends in the United States according to estrogen receptor status and age at diagnoses. *J Clin Oncol*. 2007;25(13):1683-90.
- Elkin EB, Hurria A, Mitra N, Schrag D, Panageas KS. Adjuvant chemotherapy and survival in older woman with hormone receptor negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2757-64.
- Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 1998;352(9132):930-42.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists Collaboration*. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
- Aapro M, Extermann M, Repetto L. Evaluation of the elderly with cancer. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 3:223-9.
- Hurria A, Brogan K, Panageas KS, Pearce C, Norton L, Jakubowski A, et al. Patterns of toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;92(2):151-6.
- Hurria A, Hurria A, Zuckerman E, Panageas KS, Fornier M, D'Andrea G, et al. A prospective, longitudinal study of the functional status and quality of life of older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(7):1119-24.
- Hurria A, Brogan K, Panageas KS, Jakubowski A, Zauderer M, Pearce C, et al. Change in cycle 1 to 2 haematological counts predicts toxicity in older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Drugs Aging*. 2005;22(8):709-15.