Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. XVII, N.º 2; 2020

PÁGINA DA DIREÇÃO

EDITORIAL

ARTIGOS ORIGINAIS

Radioterapia estereotáxica corporal na doença primitiva pulmonar: Experiência de um centro português
Luísa Rolim, Carolina Carvalho, Inês Nobre Góis, Filipa Vinagre, Ana Cleto, Margarida Borrego

Quimiorradioterapia no doente idoso com cancro do pulmão, onde nos encontramos? – O retrato de um centro
Raquel Barroso Varela, Catarina Travancinha, Filipa Ferreira, Pedro Americano, Miguel Labareda, Maria Teresa Almodovar

Antibióticos e imunoterapia – devemos preocupar-nos?
Margarida Pimenta Valério, Sofia Sousa, Denny Marques Rodrigues, Ana Figueiredo, Fernando Barata

Non-small cell lung cancer in elderly – retrospective study comparing single-agent versus doublet chemotherapy
Élia Cipriano, Helena Magalhães, Fernanda Estevinho

Delays in lung cancer diagnosis and treatment: real-life assessment in a tertiary care center
Bernardo Teixeira, Telma Sequeira, Maria Isabel Gomes, Filipe Ferreira da Silva, José Pedro Boléo-Tomé

ISSN 1645-9466

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Corpo Redatorial

Fernando José Barata
Editor
Maria Margarida Felizardo
Editora Associada
Paula Alexandre Fidalgo
Editora Associada

Conselho Científico

Ana Carla e Sousa – *Ciências Básicas*
Ana Conceição Rodrigues – *Terapêutica Médica*
Ana Isabel Ribeiro – *Patologia*
Analisa Filomena Ribeiro – *Patologia*
Catarina Travancinha – *Radioncologia*
Conceição Souto-Moura – *Patologia*
Cristina Rodrigues Tavira – *Cirurgia*
Daniel José Coutinho – *Técnicas Endoscópicas*
Francisco Teixeira Brandão – *Imagiologia*
José Gonçalves Paupério – *Cirurgia*
Jorge Manuel Dionísio – *Técnicas Endoscópicas*
José Luís Costa – *Ciências Básicas*
Júlio Manuel Oliveira – *Investigação*
Margarida Pinho Dias – *Terapêutica Médica*
Maria Encarnação Teixeira – *Investigação*
Maria Fernanda Estevinho – *Investigação*
Maria Gabriela Fernandes – *Terapêutica Médica*
Pedro Filipe Fernandes – *Cirurgia*
Rita Daniela Gomes – *Terapêutica Médica*
Telma Silva Lopes – *Terapêutica Médica*
Tiago Filipe Figueiredo – *Radioncologia*
Tiago Jorge Pereira – *Imagiologia*

Direção do GECP

Maria Teresa Almodovar
Presidente
Ana Maria Figueiredo
Secretária
Paulo Serafim Costa
Tesoureiro
Ana Maria Barroso
Vogal
Marta Alexandra Rocha
Vogal

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Índice

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
Volume 17. Número 2, 2020

Página da direção..... 5

Editorial..... 7

Artigos originais

Radioterapia estereotáxica corporal na doença primitiva pulmonar: Experiência de um centro português..... 9
Luísa Rolim, Carolina Carvalho, Inês Nobre Góis, Filipa Vinagre, Ana Cleto, Margarida Borrego

Quimiorradioterapia no doente idoso com cancro do pulmão, onde nos encontramos? – O retrato de um centro..... 23
Raquel Barroso Varela, Catarina Travancinha, Filipa Ferreira, Pedro Americano, Miguel Labareda, Maria Teresa Almodovar

Antibióticos e imunoterapia – devemos preocupar-nos?... 37
Margarida Pimenta Valério, Sofia Sousa, Denny Marques Rodrigues, Ana Figueiredo, Fernando Barata

Non-small cell lung cancer in elderly – retrospective study comparing single-agent versus doublet chemotherapy 43
Élia Cipriano, Helena Magalhães, Fernanda Estevinho

Delays in lung cancer diagnosis and treatment: real-life assessment in a tertiary care center..... 53
Bernardo Teixeira, Telma Sequeira, Maria Isabel Gomes, Filipe Ferreira da Silva, José Pedro Boléo-Tomé

Propriedade: Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão **Sede:** Avenida Dr. Antunes Guimarães, n.º 554 – 4100-074 Porto **Telefone:** 351 226 165 450 – gecp@skyros-congressos.com – www.gecp.pt **Design, Pré-impressão e impressão:** Publicações Ciência e Vida, Lda. – Edif. Infante, Av. D. João II, 35 – 11.º – 1990-083 Lisboa **Telefone:** 214 787 850 **E-mail:** pub@cienciaevida.pt **Assinatura anual:** 20 € **Número avulso:** 10 € **Distribuição gratuita** aos Sócios do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão, Sociedades Científicas afins, Entidades Oficiais e Privadas de âmbito médico **Tiragem:** 500 exemplares impressos em *Acid Free Paper* **Periodicidade:** semestral **ISSN** 1645-9466 **Depósito legal:** 208 344/04 **eISSN:** 2184-8084

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Página da Direção

O convívio forçado com o SARS-COV-2 mudou a vida de todos.

Provavelmente os velhos hábitos e rotinas dentro do hospital ou fora dele nunca mais serão os mesmos.

Não sabemos quando terminará esta pandemia, nem se outras semelhantes assolarão o mundo como os cientistas arriscam prever.

Ninguém está livre do risco de infecção, nem do impacto diário dos cuidados e restrições que nos foram impondo ou que nós próprios nos impusemos por uma questão de segurança.

Temos saudades de estar com a família, com os amigos, com os colegas. Temos saudades de beijos e de abraços. Gestos tão simples como cumprimentar o doente com um caloroso aperto de mão, ou tomar café com colegas a meio da manhã passaram a ser momentos de alto risco e são por isso evitados.

Mas a espécie humana revelou ao longo de séculos a capacidade da adaptação, da readaptação e da reinvenção.

Perante a adversidade há que ficar firme e sobreviver.

A ciência continua a evoluir. A vacina contra o SARS-COV-2 já se avizinha.

As novas moléculas para tratamento do cancro continuam a seguir os vários passos obrigatórios da investigação e chegam-nos vertiginosamente, após processos muitas vezes acelerados tendo em conta os benefícios demonstrados.

Continuamos aquém da almejada cura do cancro, mas caminhamos rapidamente para o converter numa doença crónica.

À semelhança da sociedade em geral, o GECP também tem sofrido o impacto da pandemia.

Não fizemos a reunião da Primavera, convertemos o congresso bianual numa reunião de Outono híbrida, com palestrantes e plateia distribuídos entre formato presencial e virtual, mas resultando numa partilha científica relevante e no aconchego de sabermos que continuamos unidos como Grupo e com um fim comum.

Nestes 9 meses de angústia e restrições conseguimos contudo registar momentos positivos: Fomos procurados por muitos jovens de várias especialidades afins à temática dos tumores torácicos que se tornaram sócios; temos em curso ensaios clínicos ainda embrionários mas que já deram o pontapé de saída; renovámos o site do GECP que está fantástico e muito activo; foram feitas várias campanhas dirigidas à população todas muito bem conseguidas e estamos prestes a conseguir a indexação desta Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão que neste momento já tem "DOI" colocando-nos finalmente no mapa das publicações científicas.

E chegámos a Novembro, mês de sensibilização do cancro do pulmão. Nesta como noutras iniciativas sabemos que estamos todos juntos como GECP e como elementos da sociedade em geral. Existimos pelos nossos doentes e é por eles que continuamos a lutar.

A pandemia não nos vai derrubar.

Faltam abraços, mas irão sobejar sempre olhos com sorrisos carinhosos e palavras reconfortantes.

Ana Barroso,
pela Direcção do GECP

Editorial

Multicêntrico... o próximo passo

Cinco trabalhos retrospetivos nacionais preenchem este número da Revista.

Cinco centros, em Portugal, avaliam, discutem e sugerem saber e soluções em várias áreas da Oncologia Torácica.

O primeiro trabalho do Serviço de Radioterapia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) partilha a sua experiência com a radioterapia estereotácica corporal como tratamento com intenção curativa no estádio inicial de doentes com carcinoma do pulmão de não pequenas células (CPNPC). Apresenta uma sobrevivência livre de doença de 79,2% aos 12 meses e 75% aos 24 meses. Conclui, como sendo uma opção segura e bem tolerada.

O segundo trabalho do Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa avalia o impacto da Quimioradioterapia no estádio III, em doentes com mais de 65 anos *versus* os mais jovens. Constatam diferenças na sobrevivência global, sem diferenças na sobrevivência livre de progressão. Concluem pela segurança e eficácia desta terapêutica no doente idoso com bom estado geral.

O terceiro trabalho é do Serviço de Pneumologia do CHUC. Implicações do uso de antibioterapia na eficácia da Imunoterapia. Doentes com CPNPC, com PDL1 > 50% e submetidos a antibioterapia apresentam taxas de progressão da doença superiores e concluem pelo impacto negativo desta terapêutica nos resultados da Imunoterapia.

O quarto trabalho, do departamento de Oncologia do Hospital Pedro Hispano de Matosinhos, compara nos doentes idosos com CPNPC avançado, dupleto de platínio *versus* a monoterapia. Conclui pela não diferença na sobrevivência global entre os dois grupos.

O quinto trabalho realizado no departamento de oncologia do hospital de Almada em colaboração com a Universidade Nova de Lisboa, avalia dos atrasos no diagnóstico e tratamento de doentes com cancro do pulmão referenciados à sua unidade. Conclui que o tempo total real excede em 6 a 26 dias as recomendações internacionais.

Todos os trabalhos apelam à necessidade, nas várias áreas, de trabalhos multicêntricos cooperativos. Portugal tem capacidade e qualidade a nível dos centros individualmente. Produz (vale a pena ler os cinco trabalhos) informação relevante, inovadora e atrativa. Multicêntrico... o próximo passo?

Fernando Barata, 2020
Grupo Estudo Cancro Pulmão

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Radioterapia estereotáxica corporal na doença primitiva pulmonar: Experiência de um centro português

Stereotactic body radiotherapy in primary lung disease: Experience of a portuguese center

Luísa Rolim*, Carolina Carvalho, Inês Nobre Góis, Filipa Vinagre, Ana Cleto, Margarida Borrego

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)
* rolim.luisa@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Radioterapia Estereotáxica Corporal-*SBRT* é um tratamento curativo do carcinoma do pulmão de não pequenas células-*NSCLC* em estádio inicial, apresentando umas elevadas taxas de controlo local e uma toxicidade aceitável.
Objetivos: Caracterizar/analisar os resultados terapêuticos em doentes tratados com *SBRT* pulmonar por doença primária.
Material e Métodos: Análise retrospetiva de doentes com *NSCLC* tratados no CHUC, entre fevereiro/2016 e agosto/2019. Foram caracterizados parâmetros clínicos, planeamento/estudo dosimétrico, toxicidade (escala *CTCAE*-versão5.0) e *follow-up*. As curvas de sobrevivência foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as análises multivariadas pela regressão de Cox-erro tipo I 0,05.
Resultados: Incluíram-se 24 doentes, sendo 66,7% do género masculino, com uma idade mediana de 77 anos (53-87) e Karnofsky≥90% em 70,8%.
Os tumores eram, maioritariamente, adenocarcinomas (75%) e cT1a-b (66,7%). Destes, 16,7% eram recorrência local do tumor primitivo.
Foram tratadas 24 lesões, 12,5% com localização central e 87,5% periférica. As lesões apresentavam dimensão mediana de 22 mm, com volumes de *PTV* entre 10,6-115cm^3.
O *follow-up* mediano foi de 13 meses. Registou-se uma toxicidade tardia (toracalgia-G_1) em 20,8%. Dos doentes reavaliados por imagem, verificou-se desaparecimento das lesões em 15%.
As taxas de sobrevivência global e de controlo local, aos 12 e 24-36 meses, foram, respetivamente, de 75% e 66,7%, e de 83,4% e 75%. A sobrevivência livre de doença foi de 79,2% aos 12 meses e de 75% aos 24-36 meses.
Conclusão: A *SBRT* pulmonar é segura e bem tolerada nos *NSCLC* em estádio inicial. A inclusão de mais doentes e o maior seguimento permitirão avaliar o impacto desta técnica na toxicidade, sobrevivência e controlo local da doença.

Palavras-chave: Cancro do pulmão de não pequenas células; Radioterapia estereotáxica corporal; Controlo local; Sobrevivência global.

ABSTRACT

Introduction: Stereotactic Body Radiotherapy-SBRT is a curative treatment of non-small-cell lung carcinoma-NSCLC at an early stage, with high local control rates and acceptable toxicity.
Objectives: To characterize/analyze therapeutic outcomes in patients treated with pulmonary SBRT by primary disease.
Material and Methods: Retrospective analysis of patients with NSCLC treated in CHUC between february/2016 and august/2019. Clinical parameters, dosimetric planning/study, toxicity-scale CTCAE-version5.0 and follow-up were performed. Survival curves were calculated by the Kaplan-Meier method and multivariate analyses by Cox regression-error type I 0.05.
Results: Twenty-four patients were included, 66.7% male, with a median age of 77 years (53-87) and Karnofsky≥90% in 70.8%.
Tumors were mostly adenocarcinomas (75%) and cT1a-b (66.7%). Of these, 16.7% were local recurrence of the primitive tumor.
Twenty-four lesions were treated, 12.5% with central location and 87.5% peripheral. The lesions had a median dimension of 22 mm, with PTV volumes between 10.6-115cm^3.
The median follow-up was 13 months. There was a late toxicity (thoracalgia-G1) in 20.8%. Of the patients reassessed by imaging, there was disappearance of the lesions in 15%.
Overall survival rates and local control at 12 and 24-36 months were, respectively, 75% and 66.7%; 83.4% and 75%. Disease-free survival was 79.2% at 12 months and 75% at 24-36 months.
Conclusion: Pulmonary SBRT is safe and well tolerated in early-stage NSCLC. The inclusion of more patients and further follow-up will allow assessing the impact of this technique on the toxicity, survival and local control of the disease.

Keywords: Non-small-cell lung cancer; Stereotactic body radiotherapy; Local control; Overall survival.

INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão é a principal causa de morte, por doença oncológica, a nível mundial.

Em Portugal, os tumores malignos da traqueia, brônquios e pulmão têm uma incidência de cerca de 35,8 novos casos por 100.000 habitantes, correspondendo, nas mulheres, a 15,8/100.000, e, nos homens, a 57,7/100.000. Estes tumores foram responsáveis por 3,927 óbitos, em 2014, fazendo deles a principal causa de morte, por doença oncológica, no nosso país, segundo dados da Direção Geral da Saúde.[1]

O cancro do pulmão de não-pequenas células (*NSCLC*) representa mais de 80% dos casos de cancro do pulmão, estando englobados, neste grupo de tumores, o carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma, sendo este o subtipo histopatológico mais comum e o mais frequentemente encontrado em não fumadores.[2]

Apenas 19% dos casos de *NSCLC* são diagnosticados em estádios precoces, quando o tumor ainda se encontra confinado ao local inicial, apresentando, nestes casos, uma taxa de sobrevivência relativa de 60,1%. Dos restantes, 24% são diagnosticados quando há extensão aos gânglios linfáticos, e 55% na presença de metastização à distância, apresentando, respetivamente, taxas de sobrevivência, aos 5 anos, na ordem dos 33,4% e 5,5%.[3]

Nos estádios I-II, a cirurgia figura como a melhor opção de cura para doentes com *NSCLC*, desde que reúnam condições para a mesma.[4]

Em tumores localizados, as taxas de resseção cirúrgica têm-se situado em valores na ordem dos

58,9%, embora com significativa redução entre 2006 e 2015, o que pode ser explicado pela opção crescente pela Radioterapia Estereotáxica Corporal – *SBRT*. [5,6]

Desde o seu desenvolvimento, no início da década de 90, pelo *Karolinska University Hospital*, que a *SBRT* se tem vindo a impor como um tratamento potencialmente curativo para o *NSCLC* localizado, e uma opção terapêutica para a doença oligometastática.[7]

A *SBRT* consiste na utilização de doses ablativas de radiação (*Biologically Effective Dose*, *BED*), em esquemas de hipofracionamento, com recurso a técnicas de imobilização precisas, planeamentos altamente conformacionados e tratamentos guiados por imagem (*IGRT*).

Diversos estudos sobre *SBRT* mostraram haver uma clara relação dose-efeito, sendo que uma BED_{10Gy} > 100 Gy, para α/β = 10 Gy, oferece melhores resultados terapêuticos, em termos de taxas de controlo local e de sobrevivência global (*OS*).[8]

Esta técnica representa, frequentemente, a modalidade terapêutica de eleição para doentes com *NSCLC* em estádios iniciais (estádios I e II), sem envolvimento ganglionar (N0), que recusem cirurgia ou não a possam tolerar por mau estado geral, significativo risco cardiovascular, má função pulmonar e/ou outras comorbilidades, desde que apresentem razoáveis *performance status* e esperança média de vida, de acordo com as recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* (*NCCN*, 2019, versão 7).[9]

Neste grupo em particular, a *SBRT* oferece taxas de controlo local e de *OS* muito favoráveis e superiores às da Radioterapia Externa (*EBRT*) com fracionamento convencional. De diversos estudos comparativos, há a citar, pelo menos, quatro séries retrospetivas[10-13] e uma metanálise[14] que atestam pela superioridade da *SBRT*, relativamente à *EBRT*, em termos de *OS* e de controlo local da doença.

Relativamente à *EBRT*, estudos iniciais com doses que oscilavam entre 59 Gy e valores superiores a 65 Gy, em doentes com *NSCLC* (estádios I-II), tratados exclusivamente com RT, reportaram taxas de *OS*, aos 5 anos, entre 10% e 30%.[15-18] De acordo com Timmerman *et al.*, quando se consideram as taxas de *OS* aos 3 anos, os valores ascendem até aos 20 – 35%, nestes doentes, com 40 a 60% de recidivas locais.[19]

Mais recentemente, Haque *et al.* publicaram os resultados do maior estudo retrospetivo, até ao momento conhecido, envolvendo 23,088 doentes com *NSCLC* em estádio inicial, 10% dos quais submetidos a *EBRT* em fracionamento convencional, e 90% a *SBRT*. Estes evidenciavam uma *OS* mediana significativamente superior com *SBRT* (38,8 meses) *vs EBRT* (28,1 meses).[20]

Até à data, apenas o ensaio multicêntrico escandinavo de fase II – *SPACE*, procedeu à comparação entre a *SBRT* (66Gy em 3 frações) e a *EBRT* convencional (*3D-CRT*: 70Gy em 35 frações), em doentes com tumores periféricos de *NSCLC* em estádio I, revelando resultados favoráveis para a *SBRT*, aos 1, 2 e 3 anos, em termos de sobrevivência livre de progressão (*PFS*: 76% *vs* 87%; 53% *vs* 54%; 42% *vs* 42%), *OS* (81% *vs* 89%; 68% *vs* 72%; 54% *vs* 59%) e de controlo local (86,4% *vs* 85,7%), ainda que estas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas, realçando que, no braço de *SBRT*, havia maior número de doentes do sexo masculino e com tumores T2. A toxicidade foi ligeira (sobretudo G_1/G_2), em ambos os braços, registando-se menos esofagite, pneumonite e dispneia nos doentes tratados com *SBRT*.[4]

Um outro ensaio multicêntrico, australiano, de fase III – TROG 09.02 (*CHISEL*), mostrou que os doentes tratados com *SBRT* (54Gy em 3 frações ou 48Gy em 4 frações se o tumor se encontrava a < 2 cm da parede torácica) apresentavam maior controlo local e *OS*, do que os que tinham rece-

Quadro 1. Síntese dos estudos sobre *SBRT* no *NSCLC* em estádio inicial, e resultados de controlo local tumoral, incluídos na revisão de Prezzano *et al.* (2019).

Estudo	N	F.U. (mediano)	Idade (mediana)	LOC	Estádio	Dose/Fr	OS	LC	RC	DC
Miyakawa *et al.*, 2017	71	44	77	C + P	T1-2 N0M0	48-52 Gy/4F	65% (5A)	85% (5A)	NA	NA
Sun *et al.*, 2017	65	86	71	C + P	T1-2 N0M0	50Gy/4F	48% (7A)	92% (7A)	86% (7A)	86% (7A)
Singh *et al.*, 2017 **I-124407**	98	27	NA	P	T1-2 N0M0	30Gy/1F e 60Gy/3F	71% (2A; 30Gy) 61% (2A; 60Gy)	NA	NA	NA
Bezjak *et al.*, 2016 **RTOG 0813**	71	33 (57.5Gy)	NA	C	T1-2 N0M0	57.5-60Gy/5F	70% (2A; 57.5Gy) 88% (2A; 60Gy)	90% (2A; 57.5Gy) 88% (2A; 60Gy)	95% (2A; 57.5Gy) 88% (2A; 60Gy)	84% (2A; 57.5Gy) 85% (2A; 60Gy)
Navarro-Martin *et al.*, 2016	38	42	74	P	T1-3 N0M0	54Gy/3F	66% (3A)	94% (3A)	79% (3A)	87% (3A)
Nyman *et al.*, 2016 **SPACE**	102	37	74 (média)	P	T1-2 N0M0	66Gy/3F	54% (3A)	86% (3A)	93% 54% (3A)	76% (3A)
Chang *et al.*, 2015 **STARS** e **ROSEL**	31	40	67	C + P	T1-2 N0M0	54Gy/3F 50Gy/4F 60Gy/5F	95% (3A)	96% (3A)	90% (3A)	97% (3A)
Lindbergh *et al.*, 2015	57	42	75 (média)	P	T1-2 N0M0	45Gy/3F	30% (5A)	79% (5A)	81% (3A) Controlo regional/ distância	NA
Nagata *et al.*, 2015 **JCOG 0403**	169	47 (inop) 67 (op)	78	NA	T1 N0M0	48Gy/4F	60% (3A) 43% (5A; inop) 77% (3A) 54% (5A; op)	87% (3A; inop) 85% (3A; op)	92% (3A; inop) 75% (3A; op)	78% (3A; inop) 67% (3A; op)
Shibamoto *et al.*, 2015	180	53	77	C + P	T1-2 N0M0	44-52Gy/4F	52% (5A)	83% (5A)	84% (5A)	76% (5A)
Videtic *et al.*, 2015 **RTOG 0915**	94	30	75	P	T1-2 N0M0	34Gy/1F 48Gy/4F	56% (3A)	98% (3A)	NA	NA
Timmerman *et al.*, 2014 **RTOG 0236**	55	48	72	P	T1-2 N0M0	54Gy/3F	40% (5A)	80% (5A)	62% (5A) Controlo loco- regional	79% (5A)
Taremi *et al.*, 2012	108	19	73 (média)	C + P	T1-2 N0M0	48Gy/4F ou 54-60Gy/3F (P) 50-60Gy/8-10F (C)	30% (4A)	89% (4A)	87% (4A)	83% (4A)
Bral *et al.*, 2011	40	16	73 (média)	C + P	T1-3 N0M0	60Gy/3-4F	52% (2A)	84% (2A)	2 recorrências ganglionares	2 recorrências à distância
Ricardi *et al.*, 2010	62	28	74	P	Estádio I	45Gy/3F	57% (3A)	88% (3A)	94% (3A)	76% (3A)
Fakiris *et al.*, 2009	70	50	70	C + P	T1-2 N0M0	60-66Gy/3F	43% (3A)	88% (3A)	91% (3A)	87% (3A)
Koto *et al.*, 2007	31	32	77	C + P	T1-2 N0M0	45Gy/3F ou 60Gy/8F	72% (3A)	78% (3A; T1) 40% (3A; T2)	94% (3A)	81% (3A)
McGarry *et al.*, 2005	47	27 (Estádio IA) 19 (Estádio IB)	71 (Estádio IA) 74 (Estádio IB)	C + P	T1-2 N0M0	24-72Gy/3F	NA	81% (2A)	81% (2A)	79% (2A)
Nagata *et al.*, 2005	45	30 (Estádio IA) 22 (Estádio IB)	77 (Estádio IA) 73 (Estádio IB)	C + P	T1-2 N0M0	48Gy/4F	90% (2A; Est. IA) 72% (2A; Est. IB)	100% (1A)	91% (2A)	88% (2A; Est. IA) 77% (2A; Est. IB)

Legenda: N = Número de doentes tratados com *SBRT*; *F.U. = Follow-Up* (em meses); LOC = Localização do tumor; P = Periféricos; C = Centrais; *OS = Overall Survival*; *LC = Local Control*; *RC = Regional Control*; *DC = Distant Control*; *Inop = Medically Inoperable*; *Op = Medically Operable*; *NA*: Not Available; *RTOG = Radiation Therapy Oncology Group*; *JCOG = Japan Clinical Oncology Group*.

bido *EBRT* em fracionamento convencional (66Gy em 33 frações) ou hipofracionamento (50Gy em 20 frações).[21]

O ensaio canadiano *LUSTRE* (NCT01968941), também de fase III, em que a *SBRT* (48Gy em 4 frações para lesões periféricas ou 60Gy em 8 frações para tumores centrais) é comparada com a *EBRT* hipofracionada (60Gy em 15 frações), encontra-se, presentemente, em curso, e tem como *endpoint* primário a avaliação do controlo local aos 3 anos.[22]

No âmbito da *SBRT*, Prezzano *et al.* fizeram uma revisão teórica de 19 ensaios clínicos prospetivos, (Quadro 1), realizados entre 2005 e 2018, incluindo 1434 doentes com *NSCLC* (tumores centrais e periféricos), em estádio inicial, tratados exclusivamente com aquela técnica, que revelou que a *OS* aos 3 anos variou entre 43% e 95%, com um controlo local superior a 98%. No mesmo período de tempo, mais de 33% dos doentes apresentaram recidivas à distância, após a *SBRT*. De notar que esta técnica foi, globalmente, bem tolerada, registando-se toxicidades de grau 3-4 em 10% a 30% dos doentes, e poucas mortes relacionadas com o tratamento.[23]

As doses totais e fracionamentos prescritos devem ser adequados à localização anatómica (tumores centrais e periféricos) e dimensão da lesão, uma vez que a proximidade de estruturas e órgãos críticos (*e.g.*, árvore brônquica, esófago, coração, plexo braquial, grandes vasos, espinal medula, nervo frénico e nervo laríngeo recorrente) pode condicionar maior toxicidade.

Esquemas com menos frações revelaram resultados seguros e eficazes, embora, geralmente, a *SBRT* pulmonar seja administrada em 3 a 8 frações.[24,25] Em tumores centrais (situados até 2 cm, em todas as direções da árvore brônquica e de qualquer estrutura mediastínica crítica), esquemas de 54 a 60Gy em 3 frações não são considerados seguros e devem ser evitados, privilegiando-se, nestes casos, entre 4 a 10 frações.[26-30]

No ensaio de fase I/II – *NRG/RTOG 0813*, incorporando doentes com *NSCLC* e tumores centrais, os esquemas de *SBRT* com escalonamento de doses, em 5 frações, variando entre 10-12Gy/fração, associaram-se, apenas, a 7,2% de toxicidade, e a taxas de *OS*, aos 2 anos, de 70%, o que atesta o seu perfil de segurança.[5]

No que respeita a tumores periféricos, temos a destacar o ensaio de fase II – *RTOG 0236*, que integrou 55 doentes com *NSCLC* medicamente inoperáveis, tratados com 54Gy em 3 frações, e cujas taxas de controlo local e de progressão à distância, aos 3 e 5 anos, foram, respetivamente, de 91% e 22%, e de 80% e 31%.[31,19]

O estudo multicêntrico de fase II – *I-124407*, com 98 doentes com *NSCLC* periférico, visou comparar esquemas de 30Gy (fração única) e de 60Gy em 6 frações, e concluiu não existirem diferenças nas taxas de sobrevivência aos 2 anos (71% e 61%, respetivamente) ou na toxicidade.[24]

Este trabalho teve como principais objetivos: **1)** caracterizar os parâmetros clínicos, de planeamento e de estudo dosimétrico nos doentes com *NSCLC* estádios I-II (N0), tratados com *SBRT*, na nossa instituição; **2)** analisar a toxicidade aguda e tardia do tratamento; **3)** avaliar as taxas de controlo local e de sobrevivências global e livre de doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é uma análise retrospetiva de 24 doentes diagnosticados com *NSCLC* em estádio inicial (T1-2 N0 M0), medicamente inoperáveis ou que recusaram cirurgia, tratados, a título definitivo, com *SBRT* pulmonar, entre fevereiro de 2016 e agosto de 2019, na nossa instituição.

Foram considerados como parâmetros relacionados com o planeamento, o tipo de TC utilizada (3D – cortes de 2/2 mm e 4D – cortes de 1-3 mm) e com o estudo dosimétrico os volumes: o *Gross Target Volume* (*GTV*), correspondente ao tumor primário do pulmão; o *Clinical Target Volume* (*CTV* = GTV); o *Internal Target Volume* (*ITV*), relativo ao *GVT* nas várias fases do ciclo respiratório; o *Planned Target Volume* (*PTV*), equivalendo ao *ITV* com uma margem isotrópica de 5 mm; e os órgãos em risco (*OAR's*), de acordo com as especificações da *RTOG 0915*.[32]

Os tratamentos foram realizados no acelerador linear *Varian® Truebeam* com a técnica *Volumetric Modulated Arc Therapy* (*VMAT*) na sua maioria (58,34%) com campos coplanares, fotões de energia 6 MV – *Flattening-Filter-Free* (*FFF*) e localização diária com *Cone-Beam CT* (*CBCT*), antes e após o tratamento.

As doses prescritas foram de 60Gy/8fr (7,5Gy/fr) para as lesões centrais, e de 45Gy/3fr (15Gy/fr), 48Gy/4fr (12Gy/fr), 50Gy/5fr (10Gy/fr), e 70Gy/10fr (7Gy/fr) para as lesões periféricas, tendo em conta a sua localização, dimensão e *performance status* dos doentes. Considerou-se, igualmente, que a $D_{95\%PTV}$ = 100%.

À semelhança de outras instituições, a nível internacional, o nosso protocolo contempla a administração de dexametasona (4 mg) a todos os doentes, 30 a 60 minutos, antes do tratamento, com o intuito de modular a resposta inflamatória pulmonar imediata.

Após a *SBRT*, e de acordo com o esquema de *follow-up* do serviço, a primeira consulta de seguimento ocorreu 1 mês após o tratamento, seguindo-se, tipicamente, aos 3, 6 e 12 meses no primeiro ano, a partir daí com periodicidade semestral e, após os 5 anos, anualmente. Em todas as consultas, foi realizada avaliação clínica, com TC torácica ou PET/CT, a cada 6 meses.

As características clínicas dos doentes foram obtidas mediante a consulta dos seus processos clínicos, e registadas numa ficha individual, executada para o efeito, de acordo com as variáveis demográficas (Quadro 2) e de avaliação de eficácia (controlo local, *OS* e sobrevivência livre de doença – *DFS*) selecionadas.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software SPSS* (versão 22), tendo sido efetuadas análises descritivas e obtidas curvas de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier, para um erro tipo I de 0,05. A toxicidade aguda e tardia foi avaliada pela escala *CTCAE* (versão 5.0). A regressão de Cox foi usada para as análises multivariadas.

RESULTADOS

Neste estudo, foram incluídos 24 doentes, com idade mediana de 77 anos (53-87), 66,7% do género masculino, e índice de Karnofsky igual ou superior a 90% em 70,8% dos doentes. Os doentes apresentavam *NSCLC* em estádio I (na sua maioria) ou estádio II: IA1 (T1a) em 41,7%; IA2 (T1b) em 25%; IA3 (T1c) em 8,3%; IB (T2a) em 20,8% e IIA (T2b) em 4,2%. De referir que quatro (16,7%) doentes foram tratados quando evidenciaram recorrência local do tumor primitivo: dois classificados no estádio IA1 (T1a), um no estádio IA2 (T1b) e outro doente no estádio IB (T2a).

A maioria dos doentes (95,8%) foi proposta para *SBRT* por contraindicação para cirurgia, tendo, apenas, um doente recusado a sua realização.

Todos os doentes possuíam diagnóstico histopatológico que, na sua maioria, era o de adenocarcinoma (75%), seguido dos carcinomas epidermóide e misto, ambos em 12,5%.

Foram tratadas 24 lesões, 12,5% com localização central e 87,5% periféricas, sendo 62,5% no pulmão direito. As lesões tratadas apresentavam dimensão mediana de 22 mm (10 – 42 mm), com volumes de *PTV* entre 10,6 e 115 cm^3 (mediana de 32,8 cm^3). A maioria das lesões (70,8%), todas elas periféricas, foi tratada com 48Gy/4fr (12Gy/fr; BED_{10Gy} = 105,6Gy); as únicas 3 lesões centrais, desta amostra, receberam 60Gy/8fr (7,5Gy/fr; BED_{10Gy} = 105Gy).

As características supradescritas encontram-se representadas no Quadro 2.

Apenas um doente não completou o esquema inicialmente previsto (por sua vontade), todos os outros completaram o tratamento, sem necessi-

Quadro 2. Características gerais da amostra.

Caracterização dos doentes (n = 24)		
Idade (anos)	Mínimo – Máximo	53 – 87
	Mediana	77
Género	Feminino	33,3% (n = 8)
	Masculino	66,7% (n = 16)
Karnofsky *OS*	<90%	29,2% (n = 7)
	≥90%	70,8% (n = 17)
Motivo para realização de *SBRT*	Contraindicação para Cirurgia	95,8% (n = 23)
	Recusa da Cirurgia	4,2% (n = 1)
Caracterização das lesões (n = 24)		
Histologia	Adenocarcinoma	75% (n = 18)
	Epidermóide	12,5% (n = 3)
	Misto	12,5% (n = 3)
Estadiamento clínico (*AJCC* 8.ª Edição)	T1a	41,7% (n = 10)[a]
	T1b	25% (n = 6)[b]
	T1c	8,3% (n = 2)
	T2a	20,8% (n = 5)[c]
	T2b	4,2% (n = 1)
Dimensão (mm)	Mínimo – Máximo	10 – 42
	Mediana	22
Localização	Periférica	87,5% (n = 21)
	Central	12,5% (n = 3)
Lateralidade	Pulmão Direito	62,5% (n = 15)
	Pulmão Esquerdo	37,5% (n = 9)
Lobo pulmonar	Superior	58,3% (n = 14)
	Médio	4,2% (n = 1)
	Inferior	37,5% (n = 9)
Dosimetria (n = 24 lesões)		
***PTV* (cc)**	Mínimo – Máximo	10,6 – 115
	Mediana	32,8
Doses RT	45Gy/3fr (15Gy/fr) / (*BED* 112,5 Gy)	4,2% (n = 1)[d]
	48Gy/4fr (12Gy/fr) / (*BED* 105,6 Gy)	70,8% (n = 17)
	50Gy/5fr (10Gy/fr) / (*BED* 100 Gy)	8,3% (n = 2)
	60Gy/8fr (7,5Gy/fr) / (*BED* 105 Gy)	12,5% (n = 3)
	70Gy/10fr (7Gy/fr) / (*BED* 140 Gy)	4,2% (n = 1)

Legenda: [a] Dois doentes com recidiva local; [b] Um doente com recidiva local; [c] Um doente com recidiva local; [d] O doente não completou o esquema inicialmente previsto, por sua vontade.

Quadro 3. Constrangimentos de dose para lesões periféricas.

OAR's	Pulmões		Medula		Coração		Traqueia	Costelas	Pele	Esófago	
	Homolateral V_{20Gy}	Bilateral V_{20Gy}	D_{Max}	$D_{1,2cc}$	D_{Max}	D_{15cc}	D_{4cc}	D_{1cc}	D_{10cc}	D_{Max}	D_{5cc}
Cumprimento no *DVH* (Média ± DP)	6,2 ± 2,4%	3,7 ± 3,1%	9,7 ± 6,3Gy	7,5 ± 5,4Gy	3,5 ± 3,8Gy	1,9 ± 2,3Gy	4,6 ± 5,8Gy	41,7 ± 10,5Gy	11,4 ± 4,8Gy	9,6 ± 6,5Gy	4,3 ± 3,4Gy
	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√	√
Tolerância	10%	15%	26Gy	13,6Gy	34Gy	28Gy	15,6Gy	32Gy	33,2Gy	26Gy	18,8Gy

Legenda: *DVH – Dose Volume Histogram*; √ Cumprimento de constrangimentos de doses no *DVH;* **x** Não cumprimento de constrangimentos de doses no *DVH.*

Quadro 4. Constrangimentos de dose para lesões centrais.

OAR's	Pulmões	Medula	Coração	Traqueia	Pele	Esófago	Grandes Vasos	Árvore Brônquica
	V_{40Gy}	D_{Max}	D_{Max}	D_{Max}	D_{Max}	D_{Max}	D_{Max}	D_{Max}
Cumprimento no *DVH* (Média ± DP)	1,8 ± 1,2%	15 ± 5,6Gy	27,3 ± 22,8Gy	20,1 ± 16,5Gy	16,3 ± 6,5Gy	37,2 ± 23,8Gy	36,2 ± 14,8Gy	65,1 ± 3,6Gy
	√	√	√	√	√	√	√	X
Tolerância[a]	≤7%	<36,5	60Gy	60Gy	82Gy	50Gy	63Gy	60Gy

Legenda: √ Cumprimento de constrangimentos de doses no *DVH;* **x** Não cumprimento de constrangimentos de doses no *DVH.* [a]Adaptado de *RTOG 0813* com cálculo em EQD_2.

dade de adiamentos ou interrupções. Os objetivos do planeamento foram cumpridos para todas estas lesões, com $D_{99\%PTV}$ de 48,7% ± 4,9 (lesões periféricas) e de 58,2% ± 1,1 (lesões centrais), e V_{20Gy} (pulmão homolateral) de 6,2% ± 2,4 (lesões periféricas) e de 1,8% ± 1,2 (lesões centrais).

Foram cumpridos todos os constrangimentos de dose para os *OAR's*, à exceção das costelas (lesões periféricas) e da árvore brônquica (lesões centrais), de acordo com o patente nos Quadros 3 e 4.

O *follow-up* mediano foi de 13 meses (1 – 36 meses), tendo, até ao momento, 87,5% dos doentes realizado a primeira reavaliação imagiológica tomodensitométrica/funcional após *SBRT*.

Não foram registados casos de toxidade aguda. Houve toxicidade tardia em 25% (n = 6) dos doentes, na sua maioria, toracalgia de grau 1 (n = 5; apenas um destes doentes apresentava uma lesão central); somente um doente apresentou pneumonite de grau 1, sendo que não houve casos de pneumonite de grau ≥ 2. De notar, que os restantes apresentaram queixas respiratórias (*e.g.*, tosse, pieira, dispneia) ou dores ósseas, cuja etiologia não foi possível identificar. Neste contexto, importa ressalvar que, atendendo ao carácter retrospetivo desta análise, a avaliação destes parâmetros foi limitada.

Nos doentes reavaliados por métodos de imagem, verificou-se desaparecimento das lesões (resposta completa – *CR*) em 15% e redução dimensional e/ou do grau de atividade metabólica (resposta parcial – *PR*) em 40%. Em 30% dos doentes houve aumento lesional (progressão de doença – *DP*) e em 15% não se registaram alterações (doença estável – *SD*).

Ocorreram 2 casos de recidiva local (8,3%), 12 e 5 meses após a terapêutica, e 25% dos doentes (n = 6) registaram metastização à distância, em 5 locais, nomeadamente, no cérebro (n = 2), pulmão (n = 1), osso (n = 1), fígado (n = 1) e na suprarrenal (n = 1).

Na análise de sobrevivência aos 12, 24 e 36 meses, verificou-se uma *OS* de 75% aos 12 meses, e de 66,7% aos 24 e 36 meses. Por seu lado, a taxa de controlo local, aos 12 meses, foi de

Figura 1. Sobrevivência global
(12 meses: 75%; 24 e 36 meses: 66,7%).

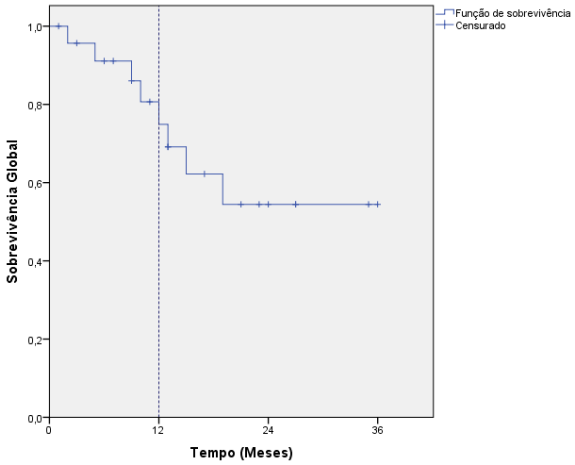


Figura 2. Taxa de controlo local
(12 meses: 79,2%; 24 e 36 meses: 70,8%).

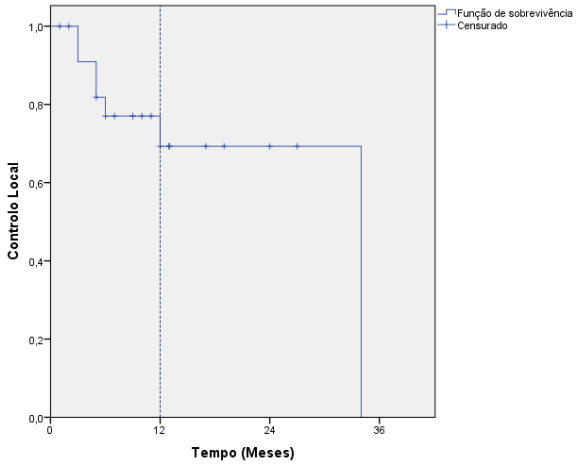


Figura 3. Sobrevivência livre de doença
(12 meses: 79,2%; 24 e 36 meses: 75%).

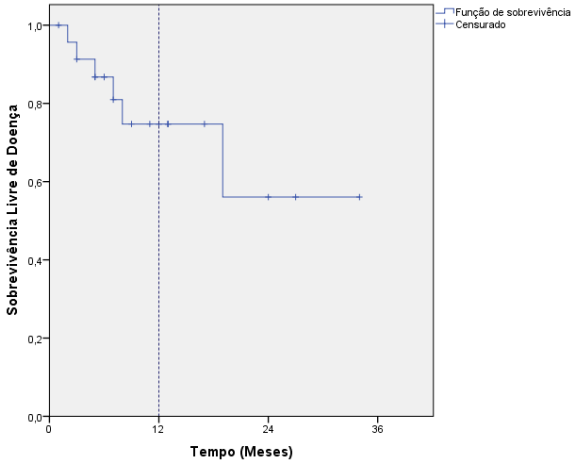
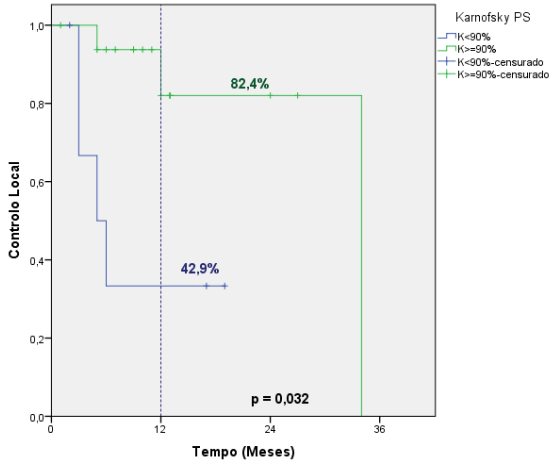


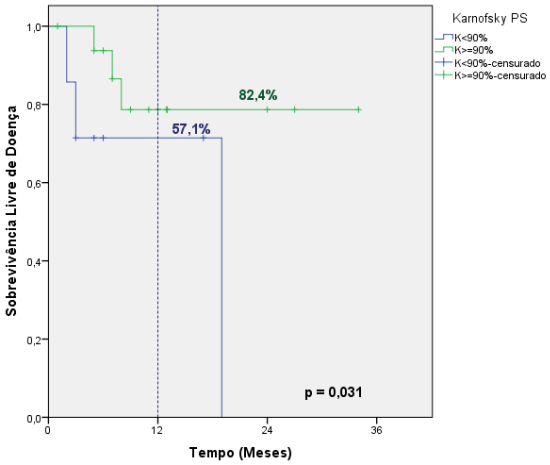
Figura 4. Impacto do Karnofsky *PS* na taxa de controlo local da doença.



79,2%, e de 70,8% aos 24 e 36 meses. Já a *DFS* foi de 79,2% (12 meses) e de 75% (24 e 36 meses) (Figuras 1, 2 e 3).

Num modelo multivariado de regressão de Cox (Figuras 4 e 5), constatou-se que o Karnofsky *PS* < 90% conferia prior prognóstico em termos de controlo local (*HR* = 0,908; 95% IC 0,831--0,992; *p* = 0,032) e de *DFS* (*HR* = 0,907; 95% IC 0,830-0,991; *p* = 0,032; *p* = 0,031).

Figura 5. Impacto do Karnofsky *PS* na sobrevivência livre de doença.



DISCUSSÃO

Como vimos, na nossa amostra, aos 12 e 24-36 meses,respetivamente, as taxas de controlo local variaram entre 79,2% e 70,8% e as de *OS* entre 75% e 66,7%. De acordo com o Quadro 1, sobre os resultados clínicos de diversos ensaios prospetivos com doentes tratados exclusivamente com *SBRT*, apesar da heterogeneidade das populações de doentes incluídos e da diversidade de esquemas dose/fracionamento empregues, é possível tecer algumas considerações sobre as vantagens desta técnica.

Numa primeira leitura dos estudos que contemplaram tumores de localização central e periférica, destacam-se os resultados global e similarmente favoráveis, em termos das elevadas taxas de controlo local (na ordem dos 100% no primeiro ano, e oscilando entre 81% a 84% aos 2 anos, e 40% a 96% aos 3 anos) e de *OS* (52% a 90% aos 2 anos; 43% a 95% aos 3 anos), que vão de encontro aos dados por nós reportados.

Julgamos, igualmente, que as características inerentes à técnica de *SBRT* possam estar relacionadas com as excelentes respostas observadas nestas amostras de doentes, ao contribuírem para a otimização do tratamento, nomeadamente, o uso de *FFF*, a correção das heterogeneidades (*RTOG* 0236)[31] e utilização de múltiplos feixes, tal como é recomendado internacionalmente (*e.g.*, *ESTRO ACROP Consensus*)[33], o que vai levar a uma melhoria na distribuição de dose e cobertura do *PTV*. De igual modo, as reduzidas margens de planeamento, baseadas em TC-4D, e a realização de *CBCT* intra e interfrações, favorecem a redução do risco de toxicidade para os *OAR's*.[34]

Quanto aos esquemas de dose-fracionamento usados, prevaleceram, na nossa amostra, os 48Gy/4fr (lesões periféricas) e os 60Gy/8fr (para todas as lesões centrais). Como vimos, aos 2 anos, a taxa de *OS* foi de 66,7%, correspondendo a 8 mortes, das quais apenas uma ocorreu num doente com uma lesão central. Também o estudo multicêntrico de fase II – *RTOG 0915* mostrou que os esquemas de 48Gy/4fr eram superiores aos de 34Gy/1fr, em termos de *OS* aos 2 anos (78% vs 61%), em doentes com lesões periféricas.[32]

De facto, tal como previamente reportado na *SBRT*, doses totais entre os 48 a 60 Gy são as mais usadas, no tratamento de *NSCLC* em estádios iniciais, estando associadas a elevadas taxas de controlo local e a baixa toxicidade.[35-38]

Tal como recomendado pela *NCCN* (2019, versão 7) e pelo *American College of Radiology*, na nossa amostra, a *SBRT* cumpriu uma BED_{10Gy} > 100 Gy, o que tem mostrado melhorar os resultados terapêuticos nestes doentes. Grills *et al.* num estudo multi-institucional com *SBRT*, utilizaram a prescrição de *BED* ≥ 105Gy o que resultou numa taxa de recorrência local significativamente inferior (4%) à de doentes tratados com doses abaixo de 105Gy.[36]

No presente estudo, a avaliação de resposta decorreu durante um *follow-up* mediano de 13 meses (entre 1 a 36 meses), inferior ao observado nos estudos anteriores, cujos períodos de seguimento dos doentes variaram entre os 16 a 86 meses. Apenas Bral *et al.* reportaram um *follow-up* mediano comparável, de 16 meses.[39] Neste período de tempo, a *SBRT* foi muito bem tolerada, uma vez que não houve toxidade aguda, e a toxidade tardia, registada em seis doentes (todos, à exceção de um, com lesões periféricas), foi de grau 1. Ainda que a nossa amostra tenha incluído apenas três doentes com lesões centrais, ao contrário do descrito na literatura, não encontrámos toxicidade acrescida em tumores com essa localização.[40-42] A título ilustrativo, no ensaio de fase II – *Nordic HILUS*, que incluiu 74 doentes com tumores pulmonares centrais (quer por *NSCLC* primário, quer por doença metastática), tratados com *SBRT* (8 frações de 7Gy/fr), 28,4% (n = 21) desenvolveram toxicidades de grau igual ou superior a 3, tendo seis doentes sido vitimados por hemoptises graves e um por pneumonite.[40]

De notar que, na nossa análise multivariada de Cox, o Karnofsky *PS* ≥ 90% esteve significativamente associado a melhores resultados em termos de controlo local e de *DFS*, o que é coerente com o descrito por Jeppesen *et al.*, de acordo com os quais, os doentes com *NSCLC* em estádio inicial, submetidos a *SBRT*, e com bom *PS*, apresentavam melhor prognóstico.[11]

CONCLUSÕES

Em suma, os nossos resultados são concordantes com os de estudos prévios, ao corroborarem que a *SBRT* representa uma opção terapêutica segura e bem tolerada no tratamento dos *NSCLC* em estádios precoces, em doentes não candidatos ou que recusam cirurgia.

Apesar da reduzida dimensão da *coorte* incluída, neste estudo, os seus resultados mostram que a *SBRT* figura como uma técnica que favorece quer o controlo local, quer a *OS*, cursando com um perfil de segurança aceitável.

Destaca-se, igualmente, a associação significativa entre Karnofsky *PS* ≥ 90% e resultados mais favoráveis.

A inclusão de mais doentes e o seu seguimento mais prolongado permitirão um melhor esclarecimento sobre o impacto desta técnica no controlo local, toxicidade tardia e sobrevivência.

REFERÊNCIAS

1. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Direção-Geral da Saúde, Fevereiro 2016. Doenças Oncológicas em Números – 2015.
2. Lu T, Yang X, Huang Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res*. 2019; 11: 943-53.
3. Noone AM, Howlander N, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018.
4. Nyman J, Hallqvist A, Lund JÅ, et al. SPACE-A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiother Oncol*. 2016; 121: 1-8.
5. Bendzsak AM, Waddell TK, Urbach DR, Darling GE. Surgery and surgical consult rates for early stage lung cancer in Ontario: a population-based study. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103(3): 906-10.
6. Li M, Yang X, Chen Y, et al. Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2017; 10: 2885-92.

7. Brada M, Pope A, Baumann M. SABR in NSCLC – the beginning of the end or the end of the beginning? *Radiother Oncol*. 2015; 114(2): 135-7.
8. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I nonsmall cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(7 Suppl 3): S94-100.
9. National Comprehensive Cancer Network. Non--Small Cell Lung Cancer. NCCN Guidelines, Version 7.2019.
10. Chiang A, Thibault I, Warner A, et al. A comparison between accelerated hypofractionation and stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a propensity score-matched analysis. *Radiother Oncol*. 2016; 118: 478-84.
11. Jeppesen SS, Schytte T, Jensen HR, Brink C, Hansen O. Stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with early stage non-small cell lung cancer: an updated retrospective study on local failure and survival rates. *Acta Oncol*. 2013; 52: 1552–8.
12. Shirvani SM, Jiang J, Chang JY, et al. Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early--stage non-small cell lung cancer in the elderly. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84: 1060-70.
13. Widder J, Postmus D, Ubbels JF, Wiegman EM, Langendijk JA. Survival and quality of life after stereotactic or 3D-conformal radiotherapy for inoperable early-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81: e291-7.
14. 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: 32-40.
15. Armstrong JG, Minsky BD. Radiation therapy for medically inoperable stage I and II non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 1989;16:247-55.
16. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH, et al. Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 24: 3-9.
17. Haffty BG, Goldberg NB, Gerstley J, Fischer DB, Peschel RE. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988; 15: 69-73.
18. Kaskowitz L, Graham MV, Emami B, Halverson KJ, Rush C. Radiation therapy alone for stage I non--small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27: 517-23.
19. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA*. 2010; 303(11): 1070-6.
20. Haque W, Verma V, Polamraju P, et al. Stereotactic body radiation therapy versus conventionally fractionated radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2018; 129(2): 264-9.
21. Ball D, Tao Mai T, Vinod S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(4): 494-503.
22. Swaminath A, Wierzbicki M, Parpia S, et al. Canadian Phase III Randomized Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Versus Conventionally Hypofractionated Radiotherapy for Stage I, Medically Inoperable Non–Small-Cell Lung Cancer – Rationale and Protocol Design for the Ontario Clinical Oncology Group (OCOG)-LUSTRE Trial. *Clin Lung Cancer*. 2017; 18(2): 250-54.
23. Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, et al. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol*. 2019; 10(1): 14-27.
24. Singh AK, Gomez J, Stephans KL, et al. A phase 2 randomized study of 2 stereotactic body radiation therapy regimens for medically inoperable patients with node-negative, peripheral non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98: 221-222.
25. Janvary ZL, Jansen N, Baart V, et al. Clinical outcomes of 130 patients with primary and secondary lung tumors treated with Cybernife robotic stereotactic body radiotherapy. Radiol Oncol. 2017; 51(2): 178-86.
26. Chang JY, Li QQ, Xu QY, et al. Stereotactic ablative radiation therapy for centrally located early stage or isolated parenchymal recurrences of non--small cell lung cancer: how to fly in a “no fly zone”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 88(5): 1120-8.

27. Chaudhuri AA, Tang C, Binkley MS, Jin M, Wynne JF, von Eyben R, et al. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for treatment of central and ultra-central lung tumors. *Lung Cancer*. 2015; 89(1): 50-6.
29. Haseltine JM, Rimner A, Gelblum DY, et al. Fatal complications after stereotactic body radiation therapy for central lung tumors abutting the proximal bronchial tree. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6(2): e27--33.
30. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GMM. Stereotactic Body Radiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer Tumors Greater Than 5 cm: Safety and Efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 92(2): 325-31.
31. Timmerman RD, Hu C, Michalski J, et al. Long-term results for RTOG 0236: A phase II trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of patients with medically inoperable stage I non--small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(1): S30.
32. Videtic GMM, Hu C, Singh AK, et al. NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase II Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non--Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93(4): 757-64.
33. Guckenberger M, Andratschke N, Dieckmann K, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on implementation and practice of stereotactic body radiotherapy for peripherally located early stage non--small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017;124:11-17.
34. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(suppl_4): iv1–iv21.
35. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(6): 928-35.
36. Grills IS, Hope AJ, Guckenberger M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small-cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(9): 1382-93.
37. Kestin L, Grills I, Guckenberger M, et al. Dose--response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online image guidance. *Radiother Oncol*. 2014; 110: 499-504.
38. Nagata Y, Takayama K, Matsuo Y, et al. Clinical outcomes of a phase I/II study of 48 Gy of stereotactic body radiotherapy in 4 fractions for primary lung cancer using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1427-31.
39. Bral S, Gevaert T, Linthout N, et al. Prospective, risk-adapted strategy of stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small-cell lung cancer: results of a Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80: 1343-49.
40. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT – the Nordic experience. *Acta Oncol*. 2015; 54: 1096-1104.
41. Song SY, Choi W, Shin SS, et al. Fractionated stereotactic body radiation therapy for medically inoperable stage I lung cancer adjacent to central large bronchus. *Lung Cancer*. 2009; 66: 89-93.
42. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 24(30): 4833-9.

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Quimiorradioterapia no doente idoso com cancro do pulmão, onde nos encontramos? – O retrato de um centro

Chemoradiotherapy in the elderly patient with lung cancer, where are we? – The portrait of a center

Raquel Barroso Varela[1], Catarina Travancinha[1], Filipa Ferreira[2], Pedro Americano[3], Miguel Labareda[1], Maria Teresa Almodovar[4]

[1] Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa
[2] Serviço de Oncologia Médica do Hospital São Francisco Xavier, CHLO
[3] Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar Universitário do Algarve
[4] Serviço de Pneumologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa

RESUMO

Introdução: O cancro do pulmão (CP) é a neoplasia com maior incidência em todo o mundo e a primeira causa de morte por doença oncológica a nível mundial. O atual *standard of care* para o CP estádio III é a radioterapia (RT) concomitante com quimioterapia (QT) com dupleto de platina. Apesar da idade média ao diagnóstico ser cerca de 70 anos, o tratamento ideal nos idosos neste estádio, não está ainda completamente estabelecido, por se tratar de um subgrupo de doentes raramente incluídos em ensaios clínicos. Assim, o valor da quimioradioterapia (QRT) nos idosos é ainda pouco claro.
Objectivos: Caracterização dos doentes com CP submetidos a QRT, comparação dos subgrupos com idade <65 (grupo A) e ≥65 anos (grupo B) com análise de fatores de prognóstico, sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de progressão (SLP).
Material e métodos: Estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico que incluiu os doentes com CP submetidos a QRT num hospital português durante 10 anos (2007-2017). Análise estatística efetuada no programa SPSS v25, utilizando o teste de Kaplan-Meier para análise de sobrevivência. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.
Resultados: Foram incluídos 97 doentes (idades 39-78 anos), 57 no grupo A e 40 no B. Não foram registadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos a nível de género, performance status, subtipo histológico, estadiamento TNM, comorbilidades, fracionamento e dose de RT, número de ciclos de QT e toxicidade à terapêutica. A única diferença constatada foi relativamente aos fármacos utilizados (p=0.0387), predominando a utilização de cisplatina e vinorrelbina no grupo A (59.6%) e carboplatina e paclitaxel no B (60.0%). Houve ainda diferença na SG (37.1 vs. 27.2 meses; p=0.0449), mas não ao nível da SLP (25.2 vs. 17.2 meses; p=0.0899). Quando avaliado o valor prognóstico, nenhum dos fatores se revelou significativo no grupo B, registando-se apenas uma tendência no número de ciclos de QT (p=0.056).
Conclusão: A QRT pode ser uma opção segura e eficaz nos doentes idosos com bom *performance status*. São necessários estudos que incluam doentes idosos e a sua avaliação de forma dirigida, nomeadamente através dos instrumentos geriátricos desenvolvidos para o efeito.

Palavras chave: Quimioradioterapia, Idoso, Cancro do Pulmão, Localmente avançado

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the neoplasm with the highest incidence and the leading cause of death from oncological disease worldwide. The current standard of care for stage III is radiotherapy (RT) concomitant with chemotherapy (CTX) with a platinum doublet. Despite the average age at diagnosis being around 70 years, the ideal treatment in the elderly is not yet fully established, as it is a subgroup of patients rarely included in clinical trials. Thus, the value of chemoradiation (CRT) in elderly is still unclear.
Objectives: Characterization of lung cancer patients undergoing CRT, comparison of subgroups aged <65 (group A) and ≥65 years (group B) with analysis of prognostic factors, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).
Material and methods: Retrospective, observational and single-center study that included patients with CP undergoing CRT in a Portuguese hospital for 10 years (2007-2017). Statistical analysis performed in the SPSS v25 program, using the Kaplan-Meier test for survival analysis. Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant.
Results: 97 patients were included (ages 39-78 years), 57 in group A and 40 in B. There were no statistically significant differences between groups in terms of gender, performance status, histological subtype, TNM staging, comorbidities, fractionation and dose of RT, number of cycles of CTX and toxicity. The only difference found was in terms of the drugs used ($p = 0.0387$), with the predominance of cisplatin and vinorelbine in group A (59.6%) and carboplatin and paclitaxel in B (60.0%). There was also a difference in OS (37.1 vs. 27.2 months; $p = 0.0449$), but not in PFS (25.2 vs. 17.2 months; $p = 0.0899$). When the prognostic value was evaluated, none of the factors proved to be significant in group B, with only a trend in the number of CTX cycles ($p = 0.056$).
Conclusion: CRT can be a safe and effective option for fit elderly patients. Studies are needed that include elderly patients and their assessment in a targeted manner, namely through the geriatric instruments developed for this purpose.

Key-words: Chemoradiation, Elderly, Lung cancer, Locally advanced

INTRODUÇÃO

Os avanços da medicina promoveram um aumento da esperança média de vida e, inevitavelmente, o envelhecimento da população, pelo que nos deparamos com um número crescente de idosos com doenças oncológicas.

O cancro do pulmão (CP) é a neoplasia com maior incidência em todo o mundo e a primeira causa de morte por cancro nos países ocidentais[1]. Mais de metade dos casos de cancro do pulmão são diagnosticados em doentes com mais de 65 anos[2]. Este subgrupo de doentes, idosos, apresenta-se como um desafio devido à sua sub-representação em ensaios clínicos, levando a que as decisões de tratamento para estes doentes mais velhos sejam baseadas num baixo nível de evidência científica.

Mas como definimos idoso? Apenas como indivíduo com idade igual ou superior a 65-70 anos[3]? O *cut-off* em que um adulto é considerado "idoso" não foi bem definido. Normalmente, a idade de 70 anos é considerada um ponto de referência e é comumente usado em ensaios clínicos em oncologia[4]. Mas sabemos que este subgrupo da população apresenta características muito distintas, consoante o performance *status* (PS) e as comorbilidades associadas. E quais as características que o diferenciam da população geral?

Fatores que integram as tomadas de decisão nesta população incluem o PS, a capacidade pulmonar funcional, o estado nutricional e a avaliação de comorbilidades associadas que poderão interferir nos *outcomes*, mais do que a idade em si. No entanto, na prática clínica, quando se avalia o tratamento que é oferecido aos doentes com

idade igual ou superior a 65 anos com cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) estádio III irressecável, verificamos que a idade avançada é um preditor negativo mais determinante no acesso ao tratamento do que as comorbilidades associadas[5]. Existem atualmente alguns estudos que nos demonstraram que a idade por si só não é um factor de mau prognóstico para a sobrevivência global no CPNPC[6-8]. Nestes estudos, a idade não mostrou ter impacto na sobrevivência, sendo os principais fatores prognósticos o PS, a extensão da doença e a perda ponderal nos 6 meses anteriores ao diagnóstico.

Assim, a avaliação dos doentes idosos deve ser feita através de ferramentas que permitam uma abordagem global e multidisciplinar, mas individualizada. Uma avaliação geriátrica compreensiva (AGC) com recurso a instrumentos próprios e validados deve integrar o estado funcional, comorbilidades, questões socioeconómicas, estado nutricional e perfil de medicação, com o objectivo de reconhecer condições que possam diminuir a tolerabilidade ao tratamento e estimar a esperança de vida de cada doente. Desta forma, podemos estratificar os doentes em doentes frágeis ou doentes *fit*.[9]

Se, por um lado, temos uma doença oncológica em progressão, à qual estão associados sintomas que podem condicionar diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade, por outro lado temos o tratamento da doença que poderá conduzir a efeitos secundários que, por si só, também diminuam a qualidade de vida e aumentem a mortalidade. Assim, é necessário ponderar o risco/benefício tendo em mente que, nos dias de hoje, a idade avançada não deve constituir, isoladamente, uma contra-indicação ao tratamento.

A decisão terapêutica no doente com CPNPC é efectuada com base no estádio da doença. No caso da doença localmente avançada o tratamento *standard* com intuito curativo é a quimiorradioterapia (QRT) concomitante ou sequencial. A meta-análise de Auperin[10] é uma das publicações históricas na comparação do tratamento com QRT concomitante e sequencial nos doentes com CP localmente avançado. No grupo da QRT concomitante demonstrou-se, para além do melhor controlo locorregional da doença, um benefício significativo na sobrevivência global (SG), com um benefício absoluto de 5.7% aos 3 anos e 4.5% os 5 anos. Contudo, a toxicidade esofágica aguda era também superior, embora não se tivesse observado diferença significativa na toxicidade aguda pulmonar. Nesta meta-análise os doentes idosos encontram-se representados com 216 doentes no braço da QRT concomitante e 243 doentes no braço de QRT sequencial, e também neste subgrupo de doentes a QRT concomitante manifestou melhor SG.

De modo a compreender melhor o papel da QRT no tratamento do CPNPC localmente avançado na subpopulação de doentes mais velhos com que lidamos frequentemente na nossa prática clínica, realizámos uma avaliação retrospectiva dos doentes do IPO de Lisboa tratados com quimiorradioterapia, comparando características e *outcomes* de doentes idosos e doentes mais jovens.

OBJECTIVOS DO ESTUDO

O estudo teve como principais objectivos: a caracterização dos doentes com CPNPC submetidos a QRT com intuito definitivo, comparação dos subgrupos com idade <65 (grupo A) e ≥ 65 anos (grupo B), sobrevivência global (SG), sobrevivência livre de progressão (SLP) e análise de fatores de prognóstico no grupo de doentes ≥ 65 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo representa uma análise retrospetiva dos registos clínicos de doentes diagnosticados com CP e submetidos a tratamento com QRT definitiva entre Janeiro de 2007 e Dezembro de 2017 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil.

As características da população em estudo foram obtidas através da consulta dos seus registos clínicos, tendo-se procedido ao registo da idade, género, PS, histologia, estadiamento TNM (AJCC 7.º edição), tipo de dupleto de QT, número de ciclos de QT, *timing* de QRT (concomitante *vs* sequencial), dose e técnica de RT, comorbilidades associadas e toxicidade associada ao tratamento (escala da CTCAE v5.0). Os doentes com *missing data* foram excluídos da análise.

Definimos tratamento de QRT concomitante quando pelo menos 2 ciclos de QT eram realizados durante a RT e sequencial quando eram realizados 2 a 4 ciclos de QT prévios à RT, que deveria ser iniciada até 4 semanas após.

Os doentes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a sua idade. No grupo A foram considerados doentes até 65 anos e no grupo B com idade igual ou superior a 65 anos.

Os resultados clínicos reportados compreenderam a homogeneidade dos grupos, SG, SLP e possíveis factores de prognóstico associados no grupo de doentes mais idosos (histologia, estadio, QT, n.º de ciclos de QT, timing de RT e PS).

A análise estatística foi realizada com recurso ao software SPSS 25.0. Foram efetuadas análises descritivas, o tempo de sobrevivência foi calculado em meses e a análise de curvas de sobrevivência feita através do método de *Kaplan–Meier* e do teste de *log-rank*. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p \leq 0.05$, com intervalos de confiança (IC) de 95%.

RESULTADOS

Características da coorte de estudo

Foram incluídos neste estudo 97 doentes com CPNPC submetidos a QRT durante o período referido. A idade ao diagnóstico situa-se no intervalo dos 39 aos 78 anos, com uma mediana de 62 anos, tendo sido os doentes divididos em grupos consoante a idade. O grupo A tem a representação de 57 doentes enquanto que o grupo B tem a representação de 40 doentes.

Comparação dos subgrupos com idade <65 anos (grupo A) e ≥ 65 anos (grupo B)

Ambos os grupos foram considerados homogéneos no que se refere às características dos doentes e do tumor, conforme descrito na Tabela I.

De forma resumida, a maioria dos doentes era do género masculino, quer no grupo A (71.9%) quer no grupo B (82.5%), e cerca de 80% dos doentes apresentava um PS igual ou superior a 1. Apenas 31.6% no grupo mais jovem e 25% no grupo mais velho apresentavam duas ou mais comorbilidades associadas.

A histologia mais frequente em ambos os grupos foi a de carcinoma pavimento celular (CPC): 57.9% no grupo A e 70% no grupo B.

Os tumores classificados com T≥2 e N≥2 eram, no grupo A, de 91.2% e 89.5% e, no grupo B, de 90.0% e 87.5%, respectivamente. Apresentavam doença estádio IIIB, no grupo de doentes mais jovens, 28 indivíduos (49.1%) e, no grupo dos doentes mais idosos, 21 indivíduos (52.5%).

Quanto à terapêutica, apenas a diferença no tipo de QT foi estatisticamente significativa, predominando a utilização de cisplatina + vinorelbina no grupo A (59.6%) e carboplatina + paclitaxel no B (60.0%) com p=0.0387. Foram utilizados 4 ou mais ciclos de QT em 89.5% dos doentes com

Tabela I. Comparação das características dos doentes do grupo A e grupo B.

N (%)	Grupo A	Grupo B	*p value*
Sexo masculino	41 (71.9%)	33 (82.5%)	0.2295
PS ≥ 1	46 (80.7%)	33 (82.5%)	0.8233
CPNPC – Carcinoma pavimento-celular (CPC)	33 (57.6%)	26 (70.0%)	0.2270
T ≥ 2	52 (91.1%)	36 (90.0%)	0.2066
N ≥ 2	51 (89.5%)	35 (87.5%)	0.7608
Estadio IIIB	28 (49.1%)	21 (52.5%)	0.7429
RT sequencial	45 (78.9%)	36 (90.0%)	0.1494
Dose RT ≥ 60Gy	49 (86.0%)	35 (87.5%)	0.8317
QT com Carboplatina + Paclitaxel	22 (38.6%)	24 (60.0%)	0.0387
N.º ciclos de QT ≥ 4	51 (89.5%)	32 (80.0%)	0.1921
Comorbilidades ≥ 2	18 (31.6%)	10 (25.0%)	0.4824
Toxicidade de grau ≥ 3	7 (12.3%)	5 (12.5%)	0.9766

menos de 65 anos e em 80% dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Verificámos interrupções não previstas em 5 doentes (5,15%) por toxicidade ou progressão da doença, sendo que não se verificou diferença nos 2 grupos, nem quando comparamos QRT concomitante ou sequencial. Foram reportadas interrupções em 3 doentes com tratamento concomitante e 2 com sequencial. Quanto à idade, 3 dos doentes que interromperam tinham <65 anos e 2 ≥ 65 anos.

Independentemente da idade dos doentes, a RT sequencial foi utilizada mais frequentemente: 78.9% no grupo A e 90% no grupo B e a dose utilizada na irradiação torácica foi, na sua maioria, igual ou superior a 60Gy (60 a 70 Gy). As técnicas de RT utilizadas foram RT 3D conformacional (RT3D) em 88 doentes (88,7%) e de intensidade modulada (IMRT) em 11 doentes (11,3%).

A percentagem de doentes que apresentaram toxicidade de grau superior a 3 foi idêntico nos dois grupos (12.3% no grupo A *vs* 12.5% no grupo B) e foi maioritariamente toxicidade esofágica em ambos os grupos.

Análise de sobrevivência

A análise de SG demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de doentes. O grupo de doentes com menos de 65 anos apresentou uma sobrevivência global de 37.1 meses *versus* 27.2 meses no grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos (*p*=0.0449; Gráfico I).

Gráfico I. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) dos doentes com **idade inferior a 65 anos** (linha azul) e **idade igual ou superior a 65 anos** (linha vermelha).

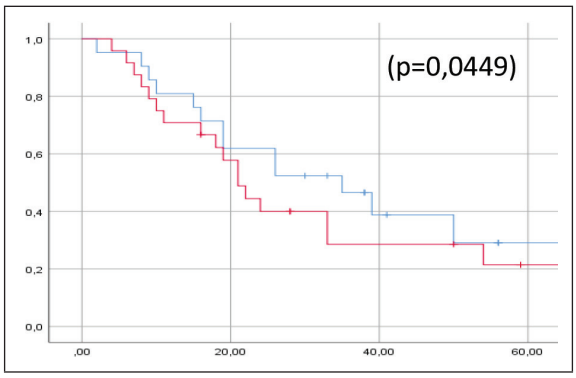


Gráfico II. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão (SLP) dos doentes com idade **inferior a 65 anos** (linha azul) e **idade igual ou superior a 65 anos** (linha vermelha).

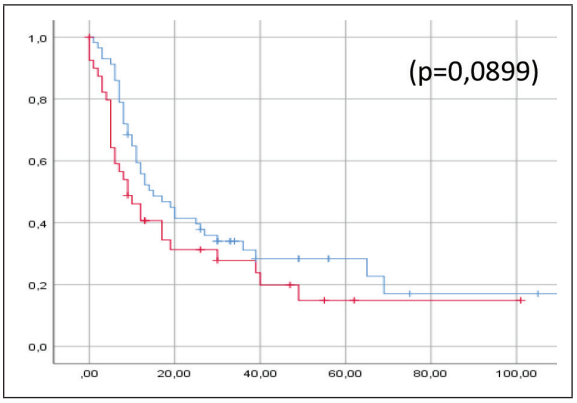


Gráfico III. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do subgrupo de doentes submetidos a QT com carboplatina + paclitaxel. Doentes com **idade inferior a 65 anos** (linha azul) e **idade igual ou superior a 65 anos** (linha vermelha).

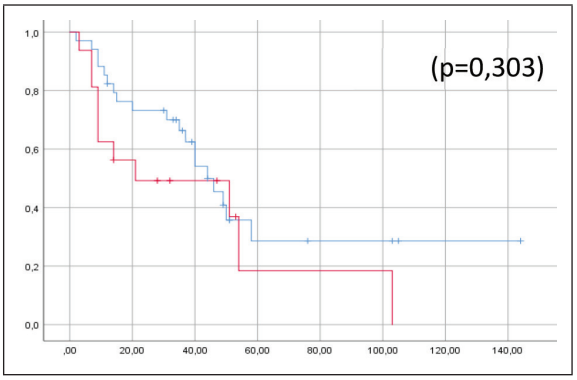


Gráfico IV. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do subgrupo de doentes submetidos a QT com cisplatina+vinorelbina. Doentes com **idade inferior a 65 anos** (linha azul) e **idade igual ou superior a 65 anos** (linha vermelha).

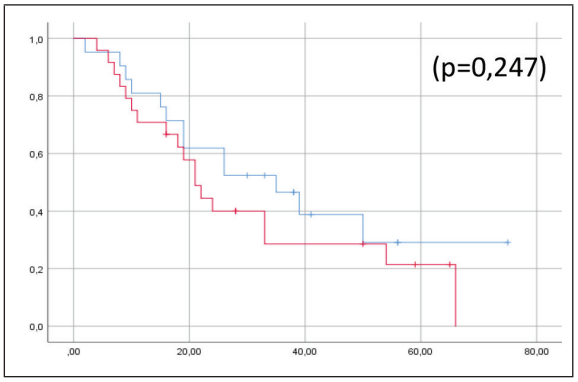
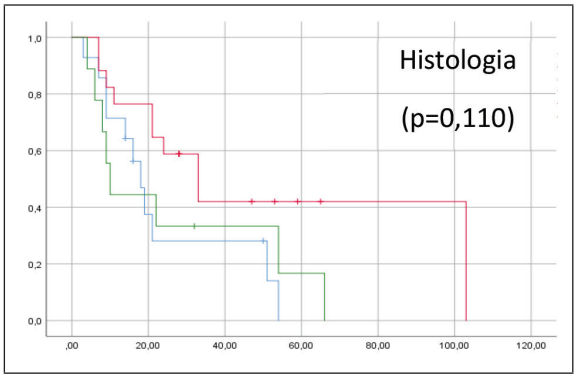


Gráfico V. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superi-or a 65 anos. **Carcinoma pavimento celular** (linha azul), **Adenocarcinoma** (linha vermelha) e **CPNPC – outras histologias** (linha verde). **p=0.110**



Quanto à SLP, não foram verificadas diferenças significativas entre os dois grupos. No grupo A foi de 25.2 meses e no grupo B de 17.2 meses (*p*=0.0899; Gráfico II).

Realizou-se ainda uma análise por dupleto de QT (carboplatina + paclitaxel e cisplatina + vinorelbina) em que a idade mostrou não ser um fator determinante na SG. (Gráfico III *e* Gráfico IV).

Análise dos possíveis factores de prognóstico no grupo de doentes mais idosos

Foi realizada uma análise de sobrevivência no grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos (grupo B) tendo em consideração a histologia, estádio da doença, dupleto de QT

Gráfico VI. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Doentes com doença **estádio IIIA** (linha azul) e doença **estádio IIIB** (linha vermelha). **p=0.158**

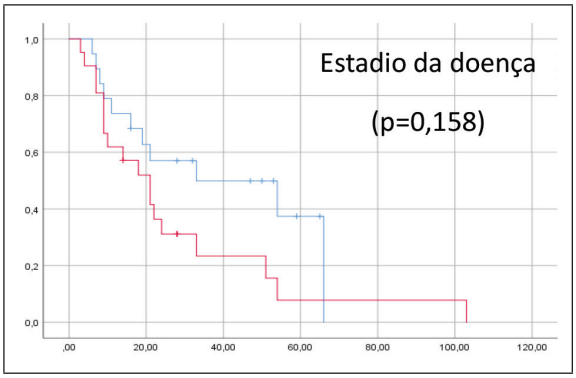


Gráfico VII. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superi-or a 65 anos. Doentes **PS<1** (linha azul) e doentes com **PS≥1** (linha vermelha). **p=0.750**

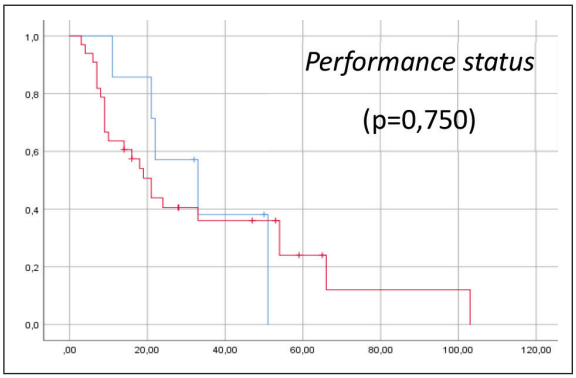


Gráfico VIII. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Doentes submetidos a **QRT concomitante** (linha azul) e doentes submetidos a **QRT sequencial** (linha vermelha). **p=0.897**

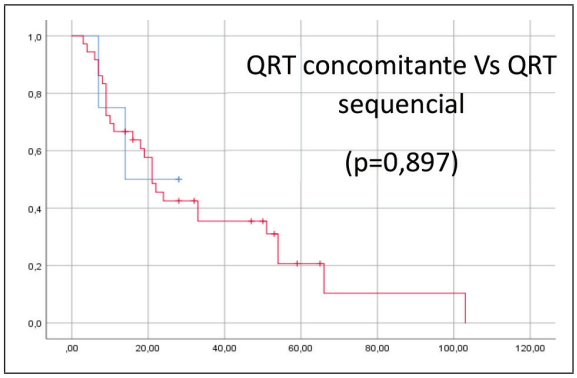
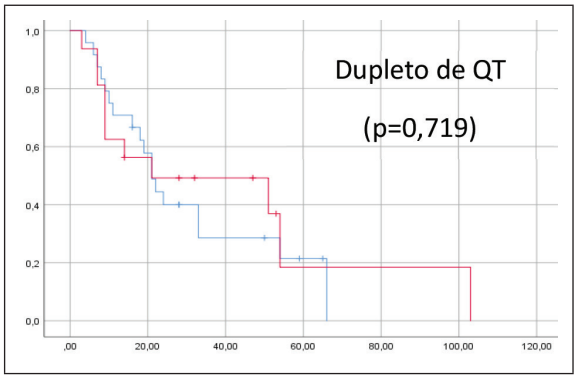


Gráfico IX. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superi-or a 65 anos. Doentes submetidos a QT com o dupleto **carboplatina+paclitaxel** (linha azul) e doentes submetidos a QT com o dupleto **cisplatina+vinorelbina** (linha vermelha). **p=0.719**



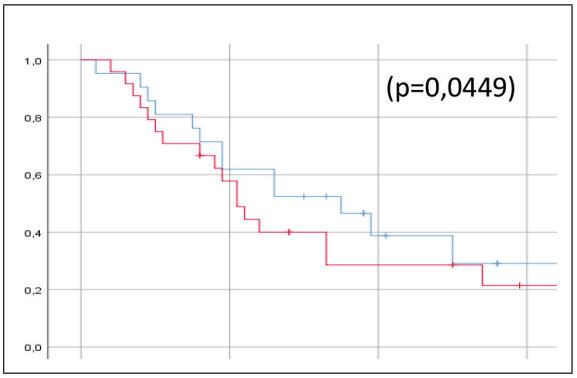
utilizado, número de ciclos de QT, PS e timing de RT.

A histologia não demonstrou ser um factor prognóstico no grupo de doentes mais idosos (p=0.110; Gráfico V). De igual forma, o estádio da doença (IIIA *versus* IIIB) não se apresentou como modificador do prognóstico nestes doentes (p=0.158; Gráfico VI).

Os doentes idosos com PS 0 *versus* os doentes com PS ≥1 tiveram um prognóstico idêntico (p=0.75; Gráfico VII). No grupo B não se encontrou diferença de sobrevivência nos doentes submetidos a QRT concomitante ou QRT sequencial (p=0.897; Gráfico VIII).

Quanto ao dupleto de QT utilizado, não se obteve significância estatística para a diferença

Gráfico X. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Doentes submetidos a **menos de 4 ciclos de QT** (linha azul) e doentes submetidos a **4 ou mais ciclos de QT** (linha vermelha). **p=0.056**



de sobrevivência se utilizada carboplatinio + paclitaxel ou cisplatina + vinorelbina (p=0.719, Gráfico IX) mas registou-se uma tendência no aumento de sobrevivência associado ao subgrupo de doentes idosos que completaram pelo menos 4 ciclos de QT (p=0.056, Gráfico X).

DISCUSSÃO

O nosso estudo é retrospectivo e tem uma amostra pequena, factores que diminuem a sua validade. É, no entanto, um estudo realizado num só centro, permitindo mostrar a experiência da vida real no tratamento destes doentes em Portugal e compreender melhor o papel da QRT no tratamento do CPNPC localmente avançado na subpopulação de doentes mais velhos. Avaliámos retrospectivamente os doentes do IPO de Lisboa tratados com QRT, comparando características e *outcomes* de doentes idosos e doentes mais jovens.

Verificámos que a única diferença constatada entre os dois grupos (p=0.0387) foi o predomínio da utilização de cisplatina e vinorrelbina no grupo A (59.6%) *versus* carboplatina e paclitaxel no B (60.0%). Sabemos que o esquema com carboplatina é melhor tolerado, resultando em menos hospitalizações, o que justifica o seu uso preferencial nos doentes idosos. *Rafael Santana-Davilla et al*[11], numa análise dos dados da administração de saúde de veteranos, identificaram 1842 doentes com CP estádio III tratados com QRT, pretendendo comparar tratamento com cisplatina/etoposido versus carboplatina/paclitaxel (associado a RT concomitante). Não foi identificada nenhuma vantagem de sobrevivência, estando o esquema de cisplatina/etoposido associada a mais toxicidade, com maior taxa de hospitalizações (2.4 vs 1.7, respectivamente; P< 0,001), recorrências ao serviço de urgência (17.6 vs 12.6 visitas, respectivamente; P< 0,001), complicações infecciosas (47.3% vs 39.4%, respectivamente; P= 0,0022), insuficiência renal aguda/desidratação (30.5% vs 21.2%, respectivamente; P< 0,001), e mucosite/esofagite (18.6% vs 14.4%, respectivamente; P = 0,0246). *Kelly et al*[12] compararam os dois esquemas terapêuticos mais utilizados no nosso estudo, cisplatina/vinorrelbina e carboplatina/paclitaxel, tendo-se verificado igual eficácia, mas maior toxicidade com cisplatina/vinorrelbina. Foram avaliados 408 doentes com CPNPC estádio III. A sobrevivência foi equivalente em ambos os braços (SG em 1 ano de 36% e 38%, respectivamente), mas maior toxicidade hematológica (leucopénia grau ≥3; P= 0,002 e neutropénia; P= 0,008) e gastro-intestinal (náuseas e vómitos grau 3; P = 0,001, P = 0,007) com cisplatina/vinorrelbina. Também se verificou maior número de interrupções neste braço (P= 0,001). Nenhuma diferença na qualidade de vida foi observada.

No nosso estudo verificámos que a percentagem de doentes que apresentaram toxicidade de grau >3 foi idêntico nos dois grupos (12.3% no

grupo A *vs* 12.5% no grupo B) e foi maioritariamente toxicidade esofágica em ambos, o que poderá ser justificado pela escolha da linha de tratamento sistémico utilizada no grupo dos doentes mais idosos *vs* mais jovens e pela percentagem de tratamento sequencial utilizada, claramente superior a QRT concomitante. Ressalva-se que este estudo é uma avaliação retrospetiva, com as limitações inerentes.

A maioria dos dados relativos a estes esquemas terapêuticos são na sua utilização em concomitância com RT. Na nossa amostra verificamos que o esquema mais comummente utilizado nos dois grupos foi de QT e RT sequencial. Este facto poderá dever-se a diversos factores, nomeadamente à dificuldade de início precoce de tratamento de RT concomitante com a QT, e à integração de tumores localmente avançados, tipicamente com grandes volumes de tratamento, na nossa amostra (cerca de 50% dos tumores integrados encontravam-se em estádio IIIB, e cerca de 89% eram N≥2). Assim, a escolha da opção sequencial pretendia minimizar as toxicidades e potenciais complicações e evitar interrupções não programadas, que diminuem a eficácia do tratamento[13].

Conhecemos de antemão o potencial de toxicidade de um tratamento de QRT, principalmente se concomitante. Na meta-análise de Auperin[10], estavam disponíveis dados de 1.077 doentes (89%) para avaliação de toxicidade esofágica aguda, de 1.088 doentes (90%) para avaliação de toxicidade pulmonar aguda e de 1.098 doentes (91%) para avaliação de toxicidade hematológica. A QRT concomitante aumentou significativamente a toxicidade esofágica aguda grau ≥3, de 4% para 18% com um risco relativo de 4,9 (IC de 95%: 3,1 a 7,8; P<0,001). Não houve diferença significativa para toxicidade pulmonar aguda grau ≥4 (IC de 95%: 0,42 a 1,12; P= 0,13), e as taxas de toxicidade hematológica grau ≥3 relatadas foram altamente variáveis entre os ensaios (<20% a >90%), já que diferia o tipo de quimioterapia e o momento dos controlos. Esta toxicidade aumenta quanto maior a dose e/ou volume do campo de tratamento de RT[14,15] e de acordo com a técnica de RT utilizada.

Se analisarmos a técnica de RT utilizada na nossa amostra, verificamos que a maioria dos doentes foram tratados com RT 3D conformacional (88,7%) em vez de técnicas mais conformacionadas, como o IMRT (11,3%). Apesar de *standard*, a RT 3D conformacional torna o tratamento mais desafiante e com maior potencial de toxicidade, quando comparamos com a técnica de IMRT (que permite uma maior conformação de dose ao volume-alvo e menor irradiação das áreas circundantes). Duas análises secundárias do estudo RTOG 0617 foram publicadas comparando RT3D (53% dos doentes) com IMRT (47% dos casos). No grupo do IMRT foram incluídos mais estádios IIIB/N3 e campos de maior volume. Não foi demonstrada diferença significativa na SG aos 2 anos (53,2% *vs* 49,4%; p=0,597); SLP aos 2 anos (25,2% *vs* 27%, p=0,595), recidiva local (30,8% *vs* 37,1%, p=0,498) e metastização à distância (45,9% *vs* 49,6%, p=0,661) nos dois grupos. No entanto, a toxicidade foi diferente. No grupo dos doentes tratados com IMRT verificou-se um menor número de pneumonites rádicas ≥grau 3 (3,5% *vs* 7,9%, p= 0,039), menores doses no coração (p<0,05) e ainda menos interrupções no tratamento e maior compliance à QT (37% *vs* 29%; p=0,05), sendo, portanto, uma mais-valia no tratamento destes tumores. É importante ressaltar que uma análise multivariada deste estudo indicou que a dose de radiação no esófago e no coração seriam fatores de prognóstico, relacionados com a SG, destacando a importância de minimizar a dose nos orgãos de risco[16.]

Relembro que a colheita de dados terminou em 2017. Temos vindo a verificar uma mudança de paradigma nos últimos anos. Com a evolução da RT, e a integração de técnicas mais conformadas, quer de entrega de dose, quer de monitorização e controlo de imagem, é-nos possível tratar mais doentes com CP em estádio localmente avançado e indicar mais tratamentos de QRT concomitante.

Todas estas diferenças observadas, no que toca ao esquema seleccionado, quer de QT, quer de RT, transpõem a realidade da nossa prática clínica, quando pretendemos avaliar o tratamento que é oferecido aos doentes idosos. Sabemos que o predictor negativo mais determinante no acesso ao tratamento, tal como referido anteriormente, é a idade avançada[5], facto que pretendemos desmistificar.

Várias análises mostraram o benefício da QRT, apesar de taxas de toxicidade mais altas, neste subgrupo de doentes. *Langer et al*[17] re-avaliou os doentes com ≥70 anos que foram integrados no estudo randomizado RTOG 9410, no qual os doentes eram tratados com QRT sequencial ou concomitante (com cisplatina/vinblastina e 60Gy de RT ou cisplatina/etoposido e 69.6 Gy de BIDRT). Manteve-se o benefício identificado para a população geral com QRT concomitante, traduzindo-se numa sobrevivência mediana de 22.4 meses vs 10.8 meses (*P*= 0,069). No entanto verificaram-se maiores taxas de toxicidade no grupo dos idosos.

O ensaio NCCTG 94-24-52[18] integrou doentes com CPNPC estádio III submetidos a QRT (cisplatina/etoposido + RT convencional *vs* BIDRT) tendo comparado, em análise secundária, os resultados obtidos no grupo dos doentes com ≥70 anos ("elderly patients") com os doentes mais jovens. As taxas de sobrevivência mediana e SG aos 2 anos foram de 15 meses e 39% em doentes com idade <70 anos *vs* 13 meses e 36% em doentes mais velhos (P= 0,37). Toxicidade grau ≥4 ocorreu em 62% dos doentes com idade <70 anos em comparação com 81% dos doentes idosos (P= 0,007), nomeadamente toxicidade hematológica e pneumológica, as mais reportadas. Apesar do aumento da toxicidade, os pacientes idosos apresentaram sobrevivência semelhante aos indivíduos mais jovens.

Rocha Lima et al[19] avaliaram retrospectivamente os resultados de dois ensaios randomizados de QRT combinada para doentes com NSCLC estádio III (Cancer and Leukemia Group B trial 8931[20] e 9130[21]) para determinar a participação, tolerância ao tratamento e resultados em diferentes *coortes* de idade (<50 anos, 50-59 anos, 60-69 anos e >70 anos). Nenhuma diferença significativa foi observada. As taxas de resposta nos quatro subgrupos de doentes, no ensaio CALGB 8931, variaram de 16,9% a 32,5%, sem diferença estatisticamente significativa (P= 0,271) e, no CALGB 9130, na coorte de doentes entre 70 e 79 anos, foi de 55,6%, não sendo esta diferença significativa comparativamente com as outras *coortes* específicas da idade (P= 0,329). No que toca à sobrevivência mediana, na *coorte* de doentes mais velhos, foi de 13,4 meses no ensaio CALGB 9130, com um intervalo de 10,9-15,4 meses para os quatro subgrupos específicos por idade. No CALGB 8931, a sobrevivência mediana para doentes com idade entre 70-79 anos, foi de 5,7 meses, não se tendo demostrado diferença significativa face às outras três *coortes* avaliadas. Os pacientes idosos apresentaram mais neutropenia grau ≥3 (P= 0,04) e toxicidade renal (P= 0,0025). A idade não foi um fator de sobrevivência (P= 0,8) ou taxa de resposta (P= 0,3).

O primeiro ensaio clínico prospectivo randomizado, projectado para avaliar especificamente a terapêutica definitiva para doentes idosos com

CPNPC estádio III irressecável, recrutou 200 doentes com >70 anos, para QRT (60Gy e carboplatina) *vs* RT isolada. A sobrevivência mediana foi de 22,4 meses para QRT *vs* 16,9 meses com RT (HR 0,68 e P=0,0179), indicando que, para um grupo selecionado de doentes idosos com CPNPC localmente avançado, a QRT fornece um benefício clinicamente significativo em relação à RT isolada e deve ser considerado[22]. A *EORTC Elderly Task Force and International Society for Geriatric Oncology (SIOG),* no seu documento de consenso, recomenda que QRT seja oferecida a doentes idosos, desde que o seu PS e padrão de comorbilidades sejam aceitáveis[23].

Os resultados destes estudos são razoavelmente consistentes. Apesar do nível mais elevado de toxicidade experimentado pelos doentes idosos, a sobrevivência parece ser semelhante à *coorte* de não idosos, o que vem ao encontro dos resultados obtidos na nossa análise.

Na nossa amostra, apesar da diferença estatisticamente significativa verificada na SG (37.1 meses no grupo A *versus* 27.2 meses no grupo B; *p*=0.0449), que se poderá explicar pela escolha preferencial de regime terapêutico, potencial de toxicidade e tolerância à mesma, a SLP foi idêntica nos dois grupos e nenhum dos fatores avaliados mostrou ser prognóstico no grupo de doentes mais idosos, nomeadamente na comparação dos que foram submetidos a QRT concomitante *versus* QRT sequencial. Importa ainda referir que a idade não mostrou ser um fator determinante na SG aquando da análise por dupleto de QT (carboplatina + paclitaxel vs cisplatina + vinorelbina), embora se tenha registado uma tendência de aumento de sobrevivência associado ao subgrupo de doentes idosos que completaram pelo menos 4 ciclos de QT.

Podemos então concluir, suportando os resultados do nosso estudo com a literatura, que a QRT com intuito definitivo pode ser uma opção segura e eficaz na nossa realidade de doentes idosos *fit,* devendo ser considerada[24].

Assim, para a abordagem dos doentes idosos com CPNPC torna-se fundamental diferenciar a idade cronológica da idade biológica, olhando para a pessoa como um todo. Factores importantes como comorbilidades preexistentes, PS, presença de síndromes geriátricas (demência, delírio, depressão, quedas ou negligência), o nível de apoio social e psicológico prestado e o estado nutricional, não devem ser descurados. A presença de demência e o mau estado nutricional foram relatados como fatores prognósticos negativos para a sobrevivência[24,25] e a ausência de apoio social adequado como um preditor de mortalidade na população idosa[26]. Assim, torna-se importante investir na melhoria destas variáveis de forma a permitir a administração do tratamento proposto com toxicidade aceitável. Os instrumentos de avaliação geriátrica são uma ferramenta importante na abordagem terapêutica desta população tão heterogénea por nos permitirem uma correcta estratificação dos doentes e consequente decisão terapêutica. Sabemos, à luz da evidência actual, que a idade por si só não deve ser o factor orientador da decisão terapêutica nestes doentes. Na doença localmente avançada, a QRT concomitante é a terapêutica de eleição nos idosos com bom estado geral e poucas comorbilidades.

O presente estudo está limitado pela pequena dimensão da amostra (nomeadamente no que toca aos doentes tratados com QRT concomitante) e pela sua natureza retrospectiva, pelo que reiteramos a importância do desenvolvimento de estudos prospectivos e multicêntricos que incluam doentes idosos e a sua avaliação de forma dirigida, nomeadamente através de instrumentos geriátricos. Sentimos como prioritária a elabo-

ração de normas de orientação clínica específicas para este grupo etário, de forma a tornar a prática clínica diária mais homogénea e guiada pela evidência.

CONCLUSÃO

Esta análise retrospectiva retrata a experiência de um centro português no tratamento com QRT de doentes com CPNPC localmente avançado e avalia as diferenças entre o subgrupo de doentes mais jovens e mais idosos. De acordo com os nossos resultados, não se verificaram diferenças significativas a nível dos factores prognósticos avaliados e resultados nos dois grupos, apresentando concordância com a literatura. Assim, a QRT com intuito definitivo afigura-se como opção terapêutica segura e eficaz nos idosos com bom estado geral e poucas comorbilidades.

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer; Globocan 2018 (https://gco.iarc.fr).
2. Havilk RJ, Yancik R, Long S, et al. The National Cancer Institute SEER: Collaborative Study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. Cancer; 1994 (suppl 7); 74:2101-6.
3. World Health Organization, Definition of an older or elderly person; 2010.
4. Balducci L, Geriatric oncology: challenges for the new century. Eur J Cancer; 2000.
5. Wang S, Impact of age and comorbidity on non--small-cell lung cancer treatment in older veterans. J Clin Oncol; 2012.
6. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, et al. Survival determinants in extensive stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 1991; 9:1618-26.
7. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Lung--term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Study Group. J Clin Oncol 1986; 4:702-9.
8. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. J Natl Cancer Inst 1980; 65:25-32
9. Pallis AG, Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. Ann Oncol. (2014)
10. Aupérin A, Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol (2010)
11. Santana-Davila R, Devisetty K, et al., Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non--small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):567-74.
12. Keely, K; Crowley, J; Bunn, P; et al; Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial; Journal of Clinical Oncology; 2001.
13. Senel Bese, N.; Hendry, J; et al; Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy or different tumor sites and practical methods for compensation; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 3, pp. 654–661, 2007.
14. Bradley, JD.; Paulus, R.; Komaki, R.; et al. Standard--dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small- cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015.
15. Bradley, J.D; Hu, C.; et al. Long-Term Results of RTOG 0617: A Randomized Phase 3 Comparison of Standard Dose Versus High Dose Conformal Chemoradiation Therapy +/- Cetuximab for Stage III NSCLC; Rad Oncol Biol Phys. 2017 (https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.250).
16. Chun, SG.; Hu, C.; Choy, H.; et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally

advanced non–small-cell lung cancer: A secondary analysis of the NRG oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2017.
17. Langer C, Hsu C, Curran W et al. Do elderly patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) benefit from combined modality therapy? a secondary analysis of RTOG 94-10; Proc Am Soc Clin Oncol; 2002; 21: 299a (Abstr 1193).
18. Schild S, Stella P, Geyer S et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small--cell lung cancer in the elderly. J Clin Oncol 2003; 21: 3201–3206.
19. Rocha CM, et al. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. Cancer 2002; 94:181-7.
20. Kosty, MP; Fleishman, SB; et al; Cisplatin, vinblastine, and hydrazine sulfate in advanced, non--small-cell lung cancer: a randomized placebo--controlled, double-blind phase III study of the Cancer and Leukemia Group B, J Clin Oncol; 1994 Jun;12(6):1113-20.
21. Clamon G, Herndon J, Cooper R et al. Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17: 4–11.
22. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):671-8.
23. Pallis, A.G., 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; Annals of Oncology 21: 692–706, 2010.
24. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A, et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier O. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2012;23(7):1730-1738.
25. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001; 344: 1111–1116.
26. Landi F, Zuccala G, Gambassi G et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 1072–1076.
27. Seeman TE, Berkman LF, Kohout F et al. Intercommunity variations in the association between social ties and mortality in the elderly. A comparative analysis of three communities. Ann Epidemiol 1993; 3: 325–335.

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Antibióticos e imunoterapia – devemos preocupar-nos?

Antibiotics and immunotherapy – is there cause for concern?

Margarida Pimenta Valério*, Sofia Sousa, Denny Marques Rodrigues, Ana Figueiredo, Fernando Barata

Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
* mvalerio@campus.ul.pt

RESUMO

Introdução: A imunoterapia tem vindo a melhorar os *outcomes* dos doentes no carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC). No entanto, estudos recentes sugerem que a disrupção da microbiota induzida por antibióticos pode ter repercussões na sua eficácia. O objetivo deste estudo foi avaliar os *outcomes* de doentes com CPNPC avançado com PD-L1≥50% tratados com imunoterapia em primeira linha considerando o tratamento concomitante com antibióticos (ATB).
Métodos: Selecionámos os processos clínicos de todos os doentes da consulta de Pneumologia Oncológica do nosso hospital tratados com imunoterapia em 1.ª linha com pembrolizumab desde abril de 2017. Foi realizada análise estatística comparativa de dados demográficos e eficácia (resposta à terapêutica e sobrevida livre de progressão) entre dois subgrupos em função da utilização, ou não, de ATB nos 30 dias anteriores ou posteriores ao início da imunoterapia.
Resultados: Foram incluídos 41 doentes, idade média de 65 anos, 70,7% do género masculino e 87,8% com exposição prévia ao fumo do tabaco. Em 13 (31,7%) desses doentes foi administrado ATB com duração média de tratamento de 10,5 dias. Os doentes submetidos a tratamento com ATB apresentaram taxas de progressão da doença superiores e estatisticamente significativas em comparação com o grupo controlo (61,5% vs. 25,9%). No entanto, a sobrevida livre de progressão (PFS) não foi significativamente diferente entre esses dois grupos.
Conclusões: Como sugerido por estudos prévios, em doentes sob imunoterapia a taxa de controlo de doença foi inferior aquando utilização de ATB. Maior tempo de *follow-up* irá permitir-nos perceber se este impacto negativo se traduz em pior PFS ou sobrevida global neste subgrupo de doentes.

Palavras-chave: Carcinoma do pulmão de não pequenas células; imunoterapia; antibióticos

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy has improved patient outcomes in non-cell small lung carcinoma (NSCLC). However, recent research has suggested that antibiotic-induced disruption of the microbiota may have an impact on its efficacy. The purpose of this study was to evaluate outcomes of advanced NSCLC patients with PD-L1≥50% treated with first line immunotherapy regarding concomitant treatment with antibiotics (ATB).

Methods: We selected the clinical files of all patients in the Oncologic Pulmonology consultation at our hospital treated with first-line immunotherapy with pembrolizumab since April 2017. Comparative statistical analysis of demographic data and efficacy (response to therapy and progression-free survival) was carried out between two subgroups depending on the use, or not, of ATB in the 30 days prior or after initiation of immunotherapy.
Results: We included 41 patients, mean age of 65 years, 70.7% male and 87.8% with previous exposure to tobacco smoke. In 13 (31,7%) of these patients ATB was administered with a mean duration of treatment of 10.5 days. Patients who underwent treatment with ATB had statistically significant higher rates of disease progression compared to the control group (61.5% vs. 25.9%). Nevertheless, progression free survival (PFS) was not statistically different between these two groups.
Conclusions: As suggested by previous studies, in patients undergoing immunotherapy the rate of disease control was lower when using ATB. Longer follow-up time will allow us to understand if this negative impact translates into worse PFS or overall survival in this subset of patients.

Key-words: Non-small cell lung carcinoma; immunotherapy; antibiotics

INTRODUÇÃO

A principal conquista da última década no tratamento do cancro foi, sem dúvida, a introdução de imunomoduladores direcionados a células T bloqueando os *checkpoints* imunológicos CTLA-4, PD-1 e PD-L1, conforme ilustrado pela atribuição do Prêmio Nobel de Medicina de 2018 aos dois imunologistas que estiveram na origem do conceito de imunoterapia baseada em inibidores de *checkpoint*s imunológicos (ICIs)[1]. Os ICIs transformaram o tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC): o número de longos sobreviventes após o tratamento com ICIs é significativamente maior do que com as terapêuticas previamente utilizadas. No entanto, o reconhecimento de fatores preditivos para a eficácia da imunoterapia é crucial[2]. A identificação de preditores mais confiáveis associados à resistência (primária ou adquirida) é fundamental para orientar novas estratégias com o objetivo de melhorar a precisão e ampliar os grupos de doentes respondedores[3].

Uma mudança de paradigma ocorreu quando a composição dos micróbios comensais intestinais (a microbiota) foi associada à resposta à imunoterapia[4] devido à sua capacidade de regular a resposta imune[5]. Deste modo, a exposição a antibióticos (ATB) pode influenciar adversamente os resultados da terapêutica com ICIs por meio da modulação da microbiota intestinal[6].

Doentes com CPNPC estadio IV têm elevada probabilidade de vir a necessitar de terapêutica com ATB durante o curso da sua doença ou durante os meses anteriores ao diagnóstico por vários motivos: primeiro, são frequentemente ex-fumadores ou fumadores ativos, sendo que o tabagismo é conhecido por favorecer a infeção pulmonar – o fumo do tabaco prejudica a imunidade epitelial local e a eliminação de muco induzida pelos cílios; em segundo lugar, a idade mediana dos pacientes com CPNPC no momento do diagnóstico é frequentemente entre 65 e 70 anos, associada a uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de infeções; por último, a doença obstrutiva crónica induzida pelo tabagismo leva, por si só, a infeções brônquicas frequentes que requerem cursos iterativos de antibióticos orais[7].

Um artigo de revisão publicado recentemente incluiu 12 estudos, sendo que em 11 ocorreu sugestão de uma influência negativa de ATB nos *outcomes* de doentes com CPNPC, cancro de células renais e melanoma tratados com ICIs direcionados a PD-1 ou PD-L1[3].

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da antibioterapia nos *outcomes* de doentes com CPNPC avançado com PD-L1≥50% tratados com pembrolizumab em primeira linha.

MÉTODOS

Participantes e procedimento

Selecionámos todos os doentes com CPNPC avançado com PD-L1≥50% tratados com pembrolizumab em primeira linha na nossa consulta de Pneumologia Oncológica. Colhemos dados dos processos clínicos e procurámos aqueles que receberam tratamento com ATB nos 30 dias imediatamente anteriores ou após o início do tratamento com pembrolizumab, tendo em conta que a disbiose da microbiota intestinal dura no mínimo um mês após a toma de ATB.

Análise de dados

Os dados colhidos a partir dos processos clínicos foram analisados por meio do *Statistical Package of the Social Sciences* (SPSS®) versão 20 da IBM®. As variáveis idade, género, exposição ao fumo do tabaco, *performance status* e uso de ATB foram analisadas através de estatística descritiva. As variáveis quantitativas foram relatadas como média ± DP. Comparámos os doentes que receberam tratamento com ATB com aqueles que não receberam. As variáveis primárias foram a resposta ao tratamento (controle da doença vs. progressão) e sobrevida livre de progressão (PFS) em ambos os grupos. Usámos o teste Qui-quadrado e as curvas de Kaplan-Meier com o teste de Log-rank.

RESULTADOS

Foram incluídos 41 doentes, idade média de 64,6 (±10,7) anos, 70,7% do sexo masculino e 87,8% com exposição prévia ao fumo do tabaco. As características demográficas detalhadas dos doentes estão representadas na Tabela I.

Tabela I. Características demográficas

Idade (média, anos)	64.6 ± 10.7
Min	36
Máx	87
***Performance status* (ECOG)**	n (%)
0-1	39 (95.1)
2	2 (4.9)
Sexo	n (%)
Masculino	29 (70.7)
Feminino	12 (29.3)
Exposição ao fumo do tabaco	n (%)
Sim	36 (87.8)
Não	5 (12.2)
Exposição a ATB	n (%)
Sim	13 (31.7)
Não	28 (68.3)

Todos os doentes tinham diagnóstico de CPNPC avançado com PD-L1≥50% e iniciaram o tratamento com pembrolizumab. A duração média do tratamento foi de 8,7 meses. O tempo médio de *follow-up* destes doentes foi de 11,3 meses.

Em 13 (31,7%) doentes, foi administrado ATB com uma duração média de tratamento de 10,5 dias. Os ß-lactâmicos foram o grupo de ATB mais comumente usado (57,1%).

Um doente foi excluído por falta de dados de reavaliação. Na comparação entre os dois grupos,

Figura 1. ATB e controlo da doença *vs.* progressão

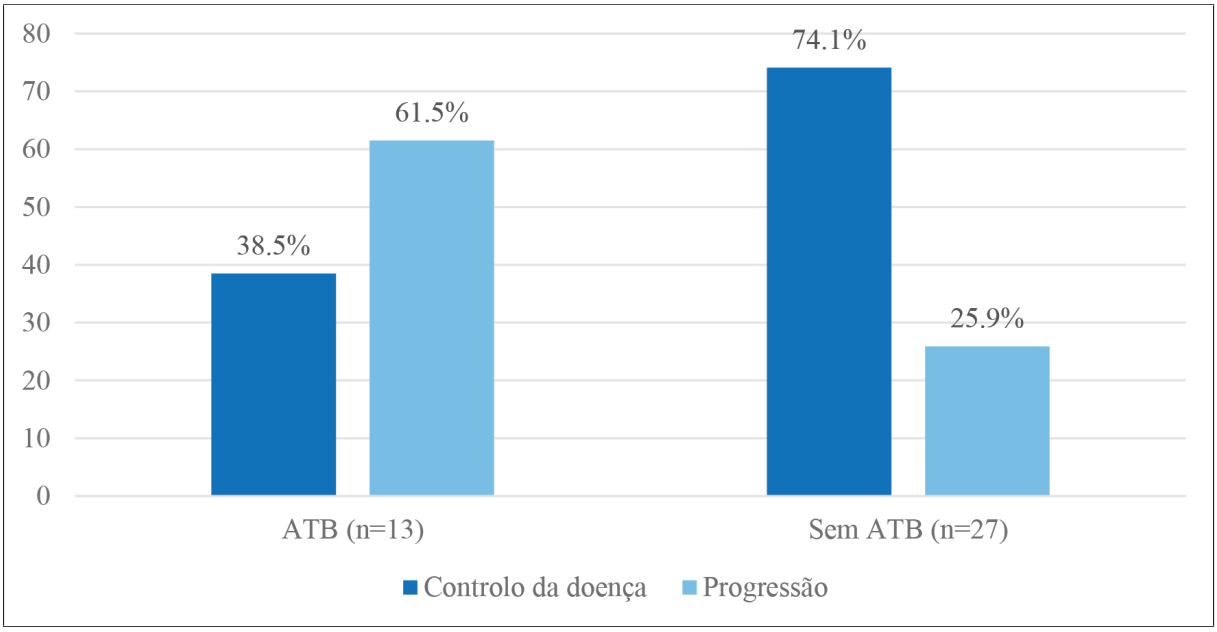
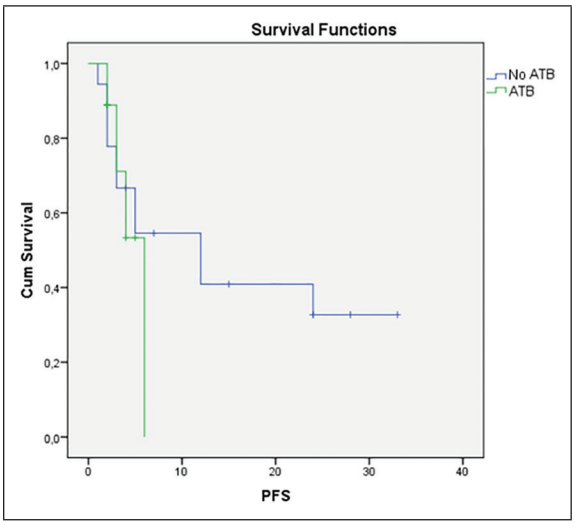


Figura 2. Sobrevida livre de progressão de doentes tratados *vs.* não tratados com ATB



os doentes submetidos a tratamento com ATB apresentaram taxas de progressão da doença superiores e estatisticamente significativas em comparação com o grupo controlo (61,5% vs. 25,9%; p <0,05; Figura 1). No entanto, a sobrevida livre de progressão não foi estatisticamente diferente entre esses dois grupos (p = 0,56; Figura 2).

DISCUSSÃO

Este estudo destaca a taxa substancial de uso de ATB (31,7%) próximo ao início do tratamento com ICIs e o seu potencial efeito deletério na eficácia da imunoterapia nos doentes com CPNPC em estadio avançado.

O papel do sistema imunológico na vigilância ativa contra doenças malignas é conhecido há décadas[8]. O conceito de ativação imunológica

contra tumores sofreu um extraordinário impulso desde a introdução de ICIs na prática clínica[9]. Por outro lado, estudos recentes têm vindo a destacar que a composição da microbiota intestinal pode ditar, pelo menos em parte, a eficácia da atividade antineoplásica da imunoterapia[10,11], fortalecendo a plausibilidade biológica subjacente ao efeito adverso da terapêutica com ATB nos *outcomes* do tratamento com ICIs.

Metanálises recentes sugeriram então que o uso de antibióticos no início do tratamento com imunoterapia se correlaciona com uma sobrevida diminuída em doentes com CPNCP, pela perda de eficácia da imunoterapia. Este efeito parece depender do período de tempo da sua administração em relação ao início do tratamento com ICIs e parece, também, ser mais forte para janelas de tempo limitadas pouco antes e logo após o início do tratamento com ICIs[7]. Adicionalmente, este impacto negativo parece ser maior quanto mais alargado o espetro da antibioterapia[4].

O presente estudo confirmou a evidência já crescente de má resposta à imunoterapia em doentes com exposição a ATB próximo ao início do tratamento. Estabelecemos que há taxas mais altas, com significado estatístico, de progressão da doença em doentes tratados com ATB nos 30 dias anteriores ou após o início do tratamento com ICIs.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, a falta de comprovação de PFS diminuída na presença de ATB, conforme já demonstrado em estudos anteriores[3,5]. Este efeito deve-se presumivelmente ao pequeno tamanho da amostra de doentes que apresentou progressão e exposição a ATB (n=8), em provável consequência do tempo de *follow-up* relativamente reduzido. Além disso, trata-se uma análise retrospetiva de uma população de apenas uma instituição, com pequeno número de doentes, o que pode limitar a possibilidade de generalização dos seus resultados. Finalmente, pode ser sugerido que as comorbilidades ditaram o uso de antibióticos e, portanto, exerceram um efeito sobre os resultados, independente de qualquer efeito imunomodulador do antibiótico.

Apesar do referido, este estudo corrobora evidências anteriores mostrando a força crescente da hipótese discutida. Além disso, salientamos a sua pertinência no enquadramento atual, em que a utilização de ICIs é incontornável no tratamento de CPNPC.

CONCLUSÕES

Como sugerido por estudos prévios, a resposta à imunoterapia parece ser inferior quando antibióticos são administrados no início do tratamento. No nosso estudo a taxa de controlo da doença foi inferior no grupo de doentes tratados com ATB. Maior tempo de *follow-up* irá permitir-nos perceber se este impacto negativo se traduz em pior PFS ou sobrevida global neste subgrupo de doentes. Ensaios clínicos randomizados são necessários no futuro para melhor compreender este efeito.

REFERÊNCIAS

1. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. Nature Comunications 2020; 11:3801. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y
2. Onoi K, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Lung Cancer Treatment: A Review. J. Clin. Med. 2020, 9, 1362; doi:10.3390/jcm9051362
3. Derosa L, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. Annals of Oncology 2018; 29: 1437–1444; doi:10.1093/annonc/mdy103

4. Elkrief A, et al. The negative impact of antibiotics on outcomes in cancer patients treated with immunotherapy: a new independent prognostic factor? Annals of Oncology 2019; 30: 1572–1579; doi:10.1093/annonc/mdz206
5. G. Galli, et al. Association between antibiotic--immunotherapy exposure ratio and outcome in metastatic non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019; 132: 72–78; https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.04.008
6. Pinato DJ, et al. Association of Prior Antibiotic Treatment With Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer. JAMA Oncol 2019; (12):1774-1778; doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2785.
7. Lurienne L., Cervesi J, et al. NSCLC Immunotherapy Efficacy and Antibiotic Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Thoracic Oncology 2020, 15 (7), pp. 1147-1159. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.03.002
8. M.T. Chow, A. Möllerb, M.J. Smyth, Inflammation and immune surveillance in cancer, Semin. Cancer Biol. 22 (2012) 23–32.
9. T. Shi, Y. Ma, L. Yu, J. Jiang, S. Shen, Y. Hou, et al., Cancer immunotherapy: a focus on the regulation of immune checkpoints, Int. J. Mol. Sci. 19 (2018) pii:E1389.
10. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018;359 (6371):104-108. doi:10.1126/science.aao3290
11. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018;359(6371):97-103. doi:10.1126/science.aan4236

Non-small cell lung cancer in elderly – retrospective study comparing single-agent versus doublet chemotherapy

Carcinoma de não pequenas células do pulmão em idosos – estudo retrospetivo com comparação entre monoterapia e dupleto de quimioterapia

Élia Cipriano*, Helena Magalhães, Fernanda Estevinho

Medical Oncology Department, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos.
* eliacipriano90@gmail.com

ABSTRACT

Background: In non-small cell lung cancer (NSCLC) elderly patients with advanced disease and without driver mutations, questions remain if they benefit from doublet chemotherapy (ChT) or single-agent ChT.
Methods: A retrospective study characterizing elderly NSCLC patients with advanced disease. The primary endpoint was overall survival (OS) after doublet ChT and single-agent ChT, calculated using Kaplan-Meier method and Log Rank test.
Results: Forty-six patients with locally advanced or metastatic disease were treated with ChT (22 with platinum--based doublet ChT and 24 with single-agent ChT). With a median follow-up of 26.6 months (mo.), the median OS was 8.4 mo. in doublet ChT and 7.0 mo. in single-agent ChT, p=0.441.
Conclusions: There were no statistically significant differences in survival between platinum-based doublet and monotherapy ChT in our studied population.

Key words: non-small cell lung cancer, elderly, doublet chemotherapy, single-agent chemotherapy, vulnerable

RESUMO

Introdução: Nos doentes idosos com carcinoma de não pequenas células do pulmão (CNPCP), com doença avançada, sem mutações, persiste a dúvida se estes devem ser tratados com dupleto de quimioterapia (dQT) ou com monoquimioterapia (mQT).
Métodos: Estudo retrospetivo de avaliação de doentes idosos com CNPCP, com doença avançada. Foi avaliada a sobrevivência global (SG), comparando os submetidos a dQT e mQT, usando as curvas de sobrevivência de *Kaplan-Meier* e teste *Log Rank*.

Resultados: Quarenta e seis doentes tinham doença localmente avançada ou metastizada e foram tratados com quimioterapia em 1.ª linha (22 com dQT baseado em platino e 24 com mQT). Após um *follow-up* mediano de 26.6 meses, a SG mediana foi de 8.4 versus 7.0 meses no grupo dQT versus mQT, respetivamente, p=0.441.
Conclusões: Não houve diferença estatisticamente significativa na SG mediana entre os doentes submetidos a dQT baseado em platino versus a mQT na população estudada.

Palavras-chave: carcinoma não pequenas células do pulmão, idosos, dupleto de quimioterapia, monoquimioterapia, vulnerável

INTRODUCTION

Non-small cell lung cancer (NSCLC) has a high incidence in elderly patients, with a median age at diagnosis around 70 years, and nearly 40% of patients with age ≥ 75 years at diagnosis.[1] The elderly population is frequently associated with comorbidities, especially in those with smoking history, poor physiologic reserve, geriatric syndromes, polypharmacy, functional dependence, poor nutritional status, cognitive impairment, altered emotional status and low social support. As a result of these factors, this population is more predisposed to therapeutic toxicities, drug interactions and limitations in therapeutic options like chemotherapy (ChT). The international groups and guidelines recommend the use of a comprehensive geriatric assessment that include the evaluation of all previously referred elderly associated issues.[2,3]

Nowadays, in the era of great development and constant change in the treatment of NSCLC, mostly with targeted therapies (targeting EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E and others molecular targets) and immune checkpoint inhibitors, which have improved outcomes comparing to classical chemotherapy, the discussion about standard chemotherapy can be considered as obsolete. But, in fact, the proportion of patients eligible for these new treatments is relatively small, and the classical chemotherapy continues to be dominant in a great proportion of NSCLC patients. Therefore, in patients with recurrent or metastatic NSCLC without driver mutations or without indication for immune checkpoint inhibitors, it is important to know if elderly patients, specifically those with more comorbidities and worse performance status, should benefit from more aggressive strategy, like double-based ChT or if the use of a harmless strategy, like single-agent ChT is more suitable.[2,4] The single-agent vinorelbine was preferred as monotherapy because it was a more convenient and less invasive treatment option compared with intravenous, and with a tolerable side-effect profile. Metronomic vinorelbine was used based on the results of phase II trials demonstrating the safety of its use, like MOVE trial.[5] A meta-analysis revealed that metronomic vinorelbine could be an active and well-tolerated strategy in patients unfit for standard ChT and manageable in frail patients.[6]

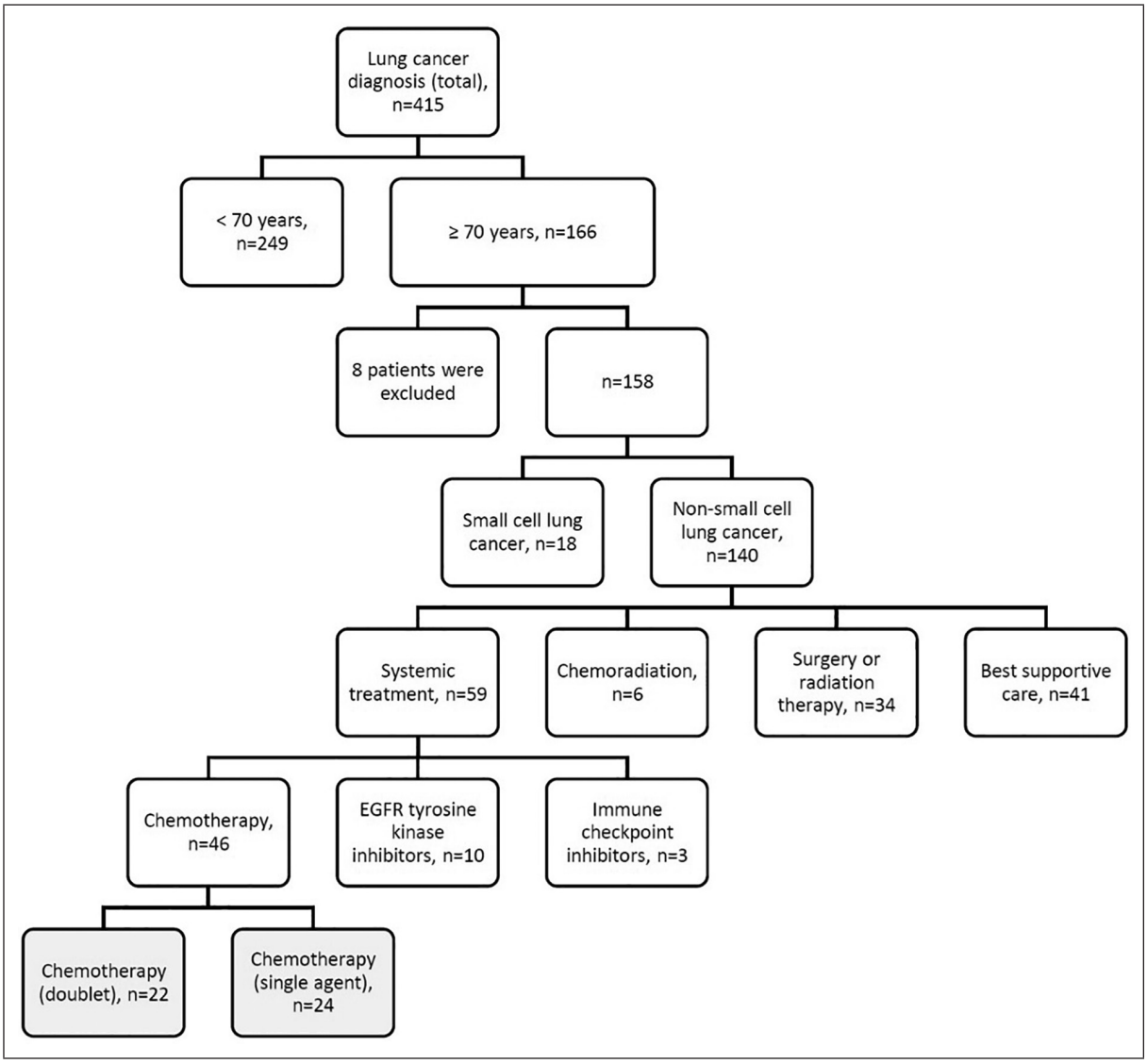
Based on this relevant topic, we studied the elderly patients diagnosed with NSCLC at our institution. We performed a population characterization and we evaluated the overall survival. The main goal was to compare the single-agent versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment.

METHODS

Patients and treatment

A retrospective study, evaluating patients with a first thoracic multidisciplinary tumour board between 01/01/2015 to 31/12/2018 was performed. We selected patients with age ≥ 70 years at the time of the diagnosis, with non-small cell lung cancer histology and that received systemic therapy with chemotherapy as a 1st line treatment (Figure 1).

Figure 1. Diagram of the study



Clinicopathologic variables were collected: sex; age (median and <80/≥80 years); smoking habits; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status; comorbidities (<2/≥ 2 comorbidities); number of daily drugs, defining polypharmacy if taken ≥ 5 drugs/day; histology (squamous/non-squamous); stage at the start of the treatment; local of metastatic disease if stage IV; and therapeutic protocol. Patients treated with ChT at 1st line were separated in two subgroups: (1) platinum doublet ChT with carboplatin plus another drug, and, (2) single-agent ChT if patients treated with only one drug (oral vinorelbine). It was also described any-grade therapeutic side effects documented in the clinical process. Key exclusion criteria of the study were the absence of important clinical information in electronic process, like date of deceased and loss of follow-up patients to another institution.

Outcome measures

The primary endpoint was the overall survival, defined as the time between the start of systemic therapy and the date of the dead. The follow-up period was until 31/05/2019. The patients that were still alive at this time were censored at the final of the follow-up period.

Statistical analysis

Frequency tables were used to describe categorical variables, and median (min-max) was used to describe continuous variables. Mann--Witney U test was used to compare median between two groups. Median follow-up time was calculated according to *Schemper's* reverse Kaplan-Meier technique. Survival curves were described according to *Kaplan-Meier,* and it was used *Log Rank* test in comparisons between groups. Hazard ratio (HR) and the 95% confidence interval (CI) was estimated using *Cox* regression in a univariate analysis. The statistical significance of 5% was considered.

RESULTS

Patients and treatment

One hundred and sixty-six patients (n=166, 40%) had ≥ 70 years at diagnosis in the entire of 415 first lung cancer multidisciplinary consultation at our institution. It was excluded 8 patients due to loss of follow-up and missing data, being analysed 158 patients. The description of selected patients is in Figure 1. Forty-six patients (n=46; 32.9%) were treated with chemotherapy alone in the first line, and this was the population that we analysed in our study.

The clinicopathological variables of patients submitted only to ChT as first-line treatment (n=46) were described in Table I. The median age was higher in the single-agent ChT group (80 years) versus in doublet ChT (72 years), p<0.0001. As it was expected, and was a decision criteria at the start of the treatment, the proportion of ECOG performance status 1 was superior in patients that received a platinum-based doublet ChT. The single-agent subgroup had a greater proportion of patients with comorbidities ≥ 2. Male sex, history of smoking habits, drugs ≥ 5, histology and stage were proportional in the two groups.

Survival

During a median follow-up of 26.6 months, patients that started the 1st line ChT had 38 events (82.6%) – 17 deaths in platinum-based doublet ChT (77.3%) and 21 in single-agent ChT (87.5%). The median OS was 8.4 months (95% CI 1.70--15.10) in patients submitted to a platinum-based doublet ChT compared with a median OS of 7.0 months (95% CI 5.19-8.87) in patients treated with single-agent ChT in 1st line, p=0.441, HR 1.29

Table I. Characteristics of patients with locally advanced or metastatic NSCLC submitted to chemotherapy in 1st line treatment (n=46)

Characteristic	Platinum doublet ChT (n=22)	Single agent ChT (n=24)
Sex		
Male	21 (95.5%)	20 (83.3%)
Female	1 (4.5%)	4 (16.7%)
Age		
Median (min-max)	72 (70-81)	80 (70-87)
< 80	21 (95.5%)	12 (50.0%)
≥ 80	1 (4.5%)	12 (50.0%)
ECOG PS		
1	19 (86.4%)	13 (54.2%)
2	3 (13.6%)	11 (45.8%)
Smoking habits		
Ever smoker	18 (81.8%)	21 (87.5%)
Current smoker	3 (13.6%)	4 (16.7%)
Former smoker	15 (68.2%)	17 (70.8%)
Never smoker	4 (18.2%)	3 (12.5%)
Comorbidities		
< 2	9 (40.9%)	5 (20.8%)
≥ 2	13 (59.1%)	19 (79.2%)
Drugs		
< 5	12 (54.5%)	11 (45.8%)
≥ 5	10 (45.5%)	13 (54.2%)
NSCLC histology		
Non-squamous	20 (90.9%)	20 (83.3%)
Squamous cell	2 (9.1%)	4 (16.7%)
Stage		
III	1 (4.5%)	1 (4.2%)
IV	21 (95.5%)	23 (95.8%)
Local of metastatic disease at the beginning of 1st line treatment		
Central nervous system	–	2 (8.3%)
Bone	11 (50.0%)	8 (33.3%)
Contralateral lung	6 (27.3%)	9 (37.5%)
Pleural effusion	7 (31.8%)	8 (33.3%)
Liver	2 (9.1%)	1 (4.2%)
Suprarenal	2 (9.1%)	1 (4.2%)
Other localizations	2 (9.1%)	2 (8.3%)
Therapeutic protocol		
Carboplatin plus pemetrexed	18 (81.8%)	–
Carboplatin plus gemcitabine	2 (9.1%)	–
Carboplatin plus taxane	2 (9.1%)	–
Oral vinorelbine	–	24 (100%)

(95% CI 0.68-2.44) (Figure 2). At 12 months, the estimated survival rates were 43.1% in platinum--based doublet ChT group versus 25.0% in single--agent ChT group. At 24 months, the proportion of estimated survival was 16.4% in platinum--based doublet ChT compared to 11.1% in single--agent ChT. In a univariate analysis for overall survival, none of the factors analysed was positive with statistical significance for risk of death in these patients (Table II).

Figure 2. Kaplan-Meier curves for overall survival in patients submitted to chemotherapy in 1st line treatment

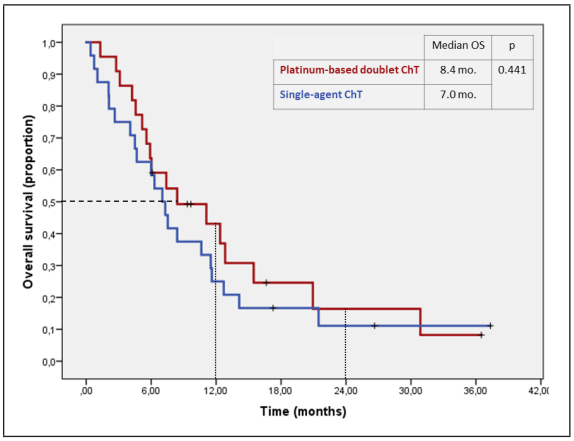


Table II. Univariate Cox regression analysis of overall survival

	n	Univariate analysis	
		HR (95% CI)	p
Treatment			
Platinum doublet ChT	22	1	0.443
Single-agent ChT	24	1.29 (0.68-2.44)	
Sex			
Male	41	1.33 (0.47-3.77)	0.592
Female	5	1	
Age			
< 80	33	1	0.113
≥ 80	13	1.77 (0.87-3.57)	
ECOG PS			
1	32	1	0.430
2	14	1.31 (0.67-2.58)	
Smoking habits			
Ever smoker	39	1.80 (0.70-4.64)	0.225
Never smoker	7	1	
Comorbidities			
< 2	14	1	0.736
≥ 2	32	1.12 (0.57-2.20)	
Drugs			
< 5	23	1	0.576
≥ 5	23	1.20 (0.63-2.74)	
NSCLC histology			
Non-squamous	40	0.80 (0.31-2.06)	0.643
Squamous cell	6	1	
Stage			
III	2	1	0.275
IV	44	1.95 (0.59-6.48)	

Adverse events

The patients proposed to platinum-based doublet ChT had more haematological side effects: 3 (17.6%) with neutropenia; 1 (4.5%) with febrile neutropenia; 1 (4.5%) with thrombocytopenia and 5 (22.7%) with anaemia. The non-haematological side effects were mucositis and emesis in 3 (13.6%); diarrhoea and asthenia in 2 (9.1%) and oedema in 1 (4.5%) patients. The most frequent adverse event in single-agent ChT group was constipation, n=7 (29.2%). Other side effects included neutropenia, infection, renal dysfunction, mucositis and asthenia in 2 (8.3%); emesis in 3 (12.5%) and diarrhoea in 1 (4.2%) patients. In our population there weren´t CTCA4 grade 5 events related to drugs analysed.

DISCUSSION

In this study we have shown that the proportion of patients with ≥ 70 years was 40%, as published in international literature.[1] This result corroborates the need to better understand how we can treat the elderly patients with NSCLC. Our results demonstrate that patients with recurrent and metastatic NSCLC treated with a more intense strategy like platinum-based doublet ChT did not have a statistically superior survival when compared to patients treated with single-agent ChT (oral vinorelbine), with a respective median OS of 8.4 months versus 7.0 months. This is a single institution data with patients that were not highly selected, as we observe in clinical trials. In ELVIS trial the patients treated with vinorelbine had an OS of 28 weeks (95% CI 23-35), which was similar

to our cohort.[7] In MOVE trial, median overall survival of patients treated with metronomic vinorelbine was 9 months (range 3-29) and in a meta-analysis of metastatic non-small cell lung cancer treated with metronomic oral vinorelbine the median overall survival was 8.7 months (95% CI 7.6-9.5).[5,6]

These results should be interpreted with some caution, given the small sample size and retrospective context. In addition, there was also bias because the two groups were not balanced for the age and performance status, which were important conditions when choosing the treatment. Despite that, these outcomes are quite comparable to some outcomes presented in randomized clinical trials published in patients with ≥ 70 years, including the patient's characteristics, the median OS and the proportion of survival at 1-year. In 2018, phase III MILES-3 and MILES-4 trials, published as a joint analysis, concluded that the addition of cisplatin to single-agent ChT for elderly patients with advanced NSCLC did not prolong OS and global health status score of quality of life. These trials compared a cisplatin-doublet ChT (with pemetrexed or gemcitabine) to a single-agent ChT (pemetrexed or gemcitabine) in patients with NSCLC and ≥ 70 years with ECOG performance status 0-1. Analysing 263 patients in cisplatin group and 268 without cisplatin, with a median follow-up of 24 months, the median OS was 7.5 months (95% CI 6.2-9.5) in monotherapy group versus 9.6 months (95% CI 8.1-11.7) in combination group, HR 0.86 (95% CI 0.70-1.05), p=0.14. Patients treated with cisplatin were more predisposed to both haematologic and non-haematologic toxicity.[8] The Japanese trial JCOG0803/WJOG4307L also demonstrated that the combination ChT with cisplatin was not associated with superior overall survival. This trial compared tri-weekly docetaxel as monotherapy to a combination therapy (weekly cisplatin plus docetaxel) in stage III or IV NSCLC with ≥ 70 years with ECOG performance status 0-1. The study analysed 139 patients in the cisplatin plus docetaxel arm and 137 patients in the docetaxel arm. The median OS was 13.3 months in doublet arm versus 14.8 in monotherapy arm, HR 1.18 (95% CI 0.83-1.69). The 1-year survival rates were 58.2% in docetaxel arm and 54.5% in the combination arm.[9] Analysing combination ChT without a platinum drug, the phase III MILES trial compared a non-platinum doublet (vinorelbine plus gemcitabine) to a single agent ChT (vinorelbine or gemcitabine). There were included 232 patients in the combination group, 233 in the vinorelbine group and 233 in the gemcitabine group. Median survival was 30 weeks (95% CI 27-36) in the combination group, 36 weeks (95% CI 30-45) in vinorelbine group and 28 weeks (95% CI 25-34) in gemcitabine group. The 1-year survival rates were 30% in combination ChT, 38% in vinorelbine group and 28% in gemcitabine group. HR 1.17 (95% CI 0.95-1.44) for doublet ChT versus vinorelbine and HR 1.06 (95% CI 0.86-1.29) for a comparison between combination ChT versus gemcitabine. In terms of quality of life, it was similar in the 3 arms.[10] On the other hand, a French phase III randomized trial (IFCT-0501) showed a better survival in patients treated with carboplatin doublet. This study compared a combination ChT (carboplatin plus weekly paclitaxel) versus vinorelbine or gemcitabine monotherapy in patients with ≥ 70 years and locally advanced or metastatic NSCLC. It was analysed 225 patients in the doublet group, and 226 in the monotherapy group. With a median follow up period of 30.3 months, the median overall survival was superior in combination ChT [10.3 months versus 6.2 months, HR 0.64 (95% CI 0.52-0.78), p<0.0001]. One-year survival rates were 44.5%

(95% CI 37.9-50.9) in combination group and 25.4% (95% CI 19.9-31.3%) in single-agent group. The group of combination ChT was more predisposed to toxicity, especially neutropenia and asthenia.[11]

Recognizing the limitations of indirect comparisons, the results of our patients are consistent with MILES-3 and MILES-4, Japanese trial and MILES trial, with no demonstrated benefit when platinum-based doublet ChT was used, compared to monotherapy. This study has some limitations. First, as a retrospective study, the information about the patient was only the data that was written in the previous observations. For example, the real proportion of adverse events was probably superior, considering the bias analysing it only through the information written in the clinical process. As a retrospective study, the patients were not randomized, so the patients that were submitted to a doublet ChT had a better performance status and less comorbidities, when compared to patients submitted to a single agent, as we can see in the distribution of these groups. The patients that received a more intensive strategy were younger, and the proportion of ECOG performance status 1 was superior. Another important limitation of this study is the comparison between the single and doublet ChT that do not use the same drug, due to its retrospective nature. Another bias in the analysis is the fact that it didn't include the second-line treatment, which could interfere in the results obtained.

CONCLUSION

In this retrospective study, the median OS in patients with locally advanced or metastatic NSCLC submitted to platinum-based doublet chemotherapy was not statistically different from the median OS in patients submitted to monotherapy. Taking account all the above, it is imperative to perform more prospective studies in elderly population with NSCLC, since this is a prevalent group in our daily practice. It will be important to investigate what could be the best treatment choice for elderly population, single-agent chemotherapy, doublet chemotherapy or immunotherapy in patients without targetable mutations, combining the best outcomes and the minimum side effects. Thus, it would be relevant to focus not only in prolonging survival but, mostly in the quality of life, patient's preferences and safety.

Elderly population is a heterogeneous group, and we have the mission to best select these patients for systemic treatment. A comprehensive geriatric assessment can be used in treatment decision making, helping to risk-stratify patients prior to potentially high-risk treatment, in order to improve the cancer management. The use of comprehensive geriatric assessment is time-consuming and not easily feasible, making their implementation in daily practise challenging. Recently, shorter geriatric tools had been developing to help evaluating and predict treatment impact in elderly patients. These tools are feasible to implement in our clinical practice and could help to optimize therapy selection in elderly patients.

REFERENCES

1. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220-233. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06
2. NCCN Guidelines Panel. Non-Small Cell Lung Cancer. *NCCN Clin Pract Guidel Oncol*. Published online 2020.
3. Balducci L. Cancer in the Elderly : Biology, Prevention, and Treatment. In: *Abeloff's Clinical Oncology:*

Fifth Edition. Elsevier Inc.; 2018:904-913.e2. doi:10.1016/B978-1-4557-2865-7.00063-1
4. Gajra A, Akbar SA, Din NU. Management of Lung Cancer in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1):81-95. doi:10.1016/j.cger.2015.08.008
5. Camerini A, Puccetti C, Donati S, et al. Metronomic oral vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a phase II trial (MOVE trial). *BMC Cancer*. 2015;15(1):2-7. doi:10.1186/s12885-015-1354-2
6. Pujol J-L, Coffy A, Camerini A, et al. An individual patient-data meta-analysis of metronomic oral vinorelbine in metastatic non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220988. doi:10.1371/journal.pone.0220988
7. Cesare Gridelli. The ELVIS Trial : A Phase III Study of Single-Agent Vinorelbine as First-Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2001;6(suppl 1):4-7.
8. Gridelli C, Morabito A, Cavanna L, et al. Cisplatin--Based First-Line Treatment of Elderly Patients With Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer : Joint Analysis of MILES-3 and MILES-4 Phase III Trials. *J Clin Oncol*. 2018;36(25). doi:10.1200/JCO.2017.76.8390
9. Abe T, Yokoyama A. Randomized Phase III Trial Comparing Weekly Docetaxel Plus Cisplatin Versus Docetaxel Monotherapy Every 3 Weeks in Elderly Patients With Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer : The Intergroup Trial JCOG0803 / WJOG4307L. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):575-582. doi:10.1200/JCO.2014.55.8627
10. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer : The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(5).
11. Quoix E, Zalcman G, Oster J, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer : IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. Published online 2004:1079--1088. doi:10.1016/S0140-6736(11)60780-0

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

Delays in lung cancer diagnosis and treatment: real-life assessment in a tertiary care center

Bernardo Teixeira[a,*], Telma Sequeira[b], Maria Isabel Gomes[c], Filipe Ferreira da Silva[a], José Pedro Boléo-Tomé[a,b]

[a] CEFITEC – Centro de Física e Investigação Tecnológica, Physics Department, Faculdade de Ciências e Tecnologia, NOVA University of Lisbon, Almada, Portugal
[b] Pulmonology Department, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal
[c] Center of Mathematics and Applications, Faculdade de Ciências e Tecnologia, NOVA University of Lisbon, Almada, Portugal
* bd.teixeira@campus.fct.unl.pt

ABSTRACT

Introduction: Clinical guidelines recommend rapid evaluation of patients with suspected lung cancer. There are few data concerning delays in the diagnostic process of lung cancer in Portugal and adherence to recommendations. The aim of this work is to review and analyze the different phases in the process of diagnosis, staging, therapeutic decision and treatment within a pulmonology department.
Methods: Retrospective, single-center cohort study, with identification and analysis of the different stages of the pathway taken by patients with suspected lung cancer. The study contemplates the flow design and characterization related to waiting times. Descriptive statistical analysis of waiting times in each step and total waiting times and comparison with available guidelines.
Results: 77 patients included, predominantly male (72.7%), mean age of 66. Mean time from admission to start of treatment was 68 days (±55.2). Most patients underwent bronchoscopy (71.4%), which was conclusive in 54.6%; 39 patients (50.6%) needed a second exam and 14 (18.2%) a third one. Mean time from multidisciplinary decision to treatment was 14 days (±25.6). There were great differences between modalities: 6 days (±8) to chemotherapy, 5 days (±2) to radiation therapy and 63 days (±33) to surgery. Adherence to guidelines varied between 36.4% and 50.6% concerning total time and between 44.2% and 58.4% for time from diagnosis to treatment.
Conclusion: Total time of the process exceeded main guidelines in 6 to 26 days; however, there was considerable heterogeneity and results do not differ greatly from other published data. Proposing an optimized workflow may shorten critical stages and improve global performance, allowing for improvements in doctor and patient's expectations.

Keywords: lung cancer; waiting time; diagnosis; staging; delays

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Lung cancer is the main cause of death by cancer throughout the world. In 2018, 2,09 million new cases were diagnosed, there were 1,76 million deaths due to lung cancer, and these numbers continue to rise steadily[1]. In Portugal, incidence among men is 41.9/100 000 inhabitants and 11.04/100 000 among women, putting it in fourth place. Each year incidence has been rising around 0.5%[2]. Mortality remains high: in 2015 there were 4015 deaths by lung cancer in Portugal, 3035 of which in men; amongst women, mortality rates have raised from 9.2 to 10.7% between 2011 and 2015 and this growing trend is consistent[3].

Early diagnosis and precise staging of the disease is crucial for better outcomes, and this is well established through large randomized trials and international guidelines[2,4–6]. Less than 30% of patients have early stage cancer eligible for surgery or other radical therapy. Delays in diagnosis and time until start of treatment have been reported as responsible for increases in tumor size and stage[5], but these findings are not completely consistent.

Some authors defend the clinical importance of obtaining a quick tissue diagnosis has been demonstrated, as patients with more than four months delay from imaging to diagnosis have significantly worse survival[6] and may miss the opportunity to undergo curative intent procedure[7].

Also, some studies showed that longer time to treatment was a significant negative prognostic factor in patients with stage III disease, but others have demonstrated that shorter delays are associated with shorter survival[5]. Recently, a review of 693 554 patients diagnosed with non-small cell lung cancer in the United States showed that shorter wait times were associated with a decreased risk of death in early-stage patients, but poorer survival in patients with advanced disease[8].

Available data from studies in the United States shows that time from suspicion of cancer to beginning of treatment ranges from 45 to 90 days, largely surpassing recommendations[9]. One of these studies, with a large sample of 2 372 patients, showed considerable differences between stages – 90 days for patients with stages I and II, and 52 days in those with more advanced disease[10]. A study in Canada found median time from presentation to specialist referral was 27 days and a further 23 days to complete investigations. The overall time from development of first symptoms to starting treatment was 138 days[11]. The Canadian Strategy for Cancer Control recommends that the maximum time to diagnose most cancers should not exceed four weeks[11], as do other guidelines[13-15]. However, recommendations about waiting times are largely empirically based, and there is a lack of strong evidence about differences in outcomes.

There remains questioning whether delays in diagnosis depend on organizational factors or on patients' variability. Missed opportunities can happen at three different stages of the process: at the initial assessment, at diagnostic test performance and interpretation (imaging, biopsies, staging work-up), and follow-up and coordination[12]. It is therefore crucial to identify these different opportunities at different steps and find out what are the key factors that delay the process.

Several strategies have been proposed to improve timely diagnosis. In the United Kingdom, the National Health Service proposes new standards for a timely diagnosis of lung cancer, with fast-track diagnostic and assessment pathways that allow for a communication of a diagnosis within 28 days or 14 days[13–15]. Other countries have published guidelines concerning recommen-

ded timeframes[2,15–20]. A recent scoping review found that most published studies show non--compliance with existing guidelines, although with considerable regional differences; treatment interval median was 27 days, with only 6 studies (in a total of 52) showing adherence to guideline timeframes[21].

Within this context, the present study tries to shed some light in the current situation in a Portuguese scenario. To our knowledge, there is very few data concerning delays in the diagnostic process of lung cancer in Portugal and adherence to recommendations. Despite the existence of a universal access health service that can provide state-of-the-art therapy to cancer patients in our country, that are still considerable organizational problems that can impact access, timely diagnosis and timely start of therapy. The national health authorities recommend maximum response times for some diseases, such as cancer[20]. For lung cancer, referral to a specialist should happen between 7 and 15 days; multidisciplinary team (MDT) meeting should happen 8 days after diagnosis, and treatment should start in 15 days; some treatments waiting times are defined by law, such as radiotherapy (15 days) and oncological surgery (15 to 45 days)[22].

The present work is part a project designed to assess and optimize the process of diagnosis, staging and therapeutic decision in patients with suspected lung cancer (DiaSTOP).

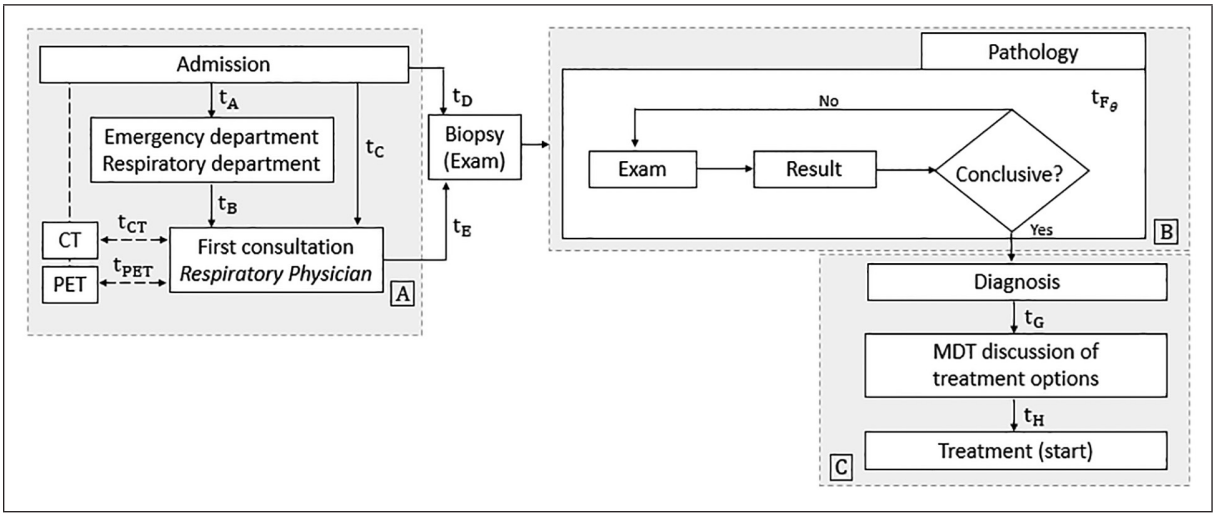
METHODS

The present study is a retrospective, single--center cohort study focused on the analysis the different stages of the pathway taken by patients with lung cancer through the flow design and characterization of the waiting times on each stage. The pathway starts when a patient is referred to specialist consultation to be investigated and includes pathological diagnosis (through biopsy or cytology), adequate staging (using 8th edition TNM classification criteria), MDT assessment and treatment decision and finishes when the patient begins treatment. All the key phases of the process were assessed, in order to build a diagnostic work-up pathway reflecting the reality seen in clinical practice within the department.

We included patients followed-up at the Pulmonology department of a tertiary care hospital in suburban Lisbon, serving a population of around 700 000 people. Inclusion criteria were: adult patients admitted or referred to the Department in the period comprised between January 2016 and December 2017, in whom a diagnosis of malignant lung neoplasm was made. Patients that were found to have other diagnosis or that had significant missing data concerning times were excluded. Data was extracted from the hospital information system Soarian® and collected in a database covering the key stages of the process. Phases were organized in three time regions and time between each phase was registered (Figure 1). Region A starts with patient admission and includes the main imaging investigations necessary prior to invasive biopsy studies. Region B includes the investigations necessary to obtain and confirm histological diagnosis; for practical purposes, a pathological exam (including biopsy or cytology) will be called “biopsy”. Each biopsy procedure performed (bronchoscopy, thoracentesis, etc.) can be either conclusive or inconclusive, leading to a second exam. Region C starts when a pathological diagnosis is confirmed includes MDT discussion and ends when any kind of cancer treatment is started.

We performed descriptive statistical analysis of each individual waiting time, of total waiting

Figure 1. schematic diagram of the pathway taken by patients with suspected lung cancer admitted or referred to the pulmonology department.



t_i represents time at phase i (A, B, C, …H); CT: thoracic computed tomography; PET: positron emission tomography; MDT: multidisciplinary team; θ represents the number of iterations (number of exams).

times within each region and of global waiting times, using measures of central tendency (mean and median), measures of dispersion (standard deviation) and measures of position (quartiles and extremes). RStudio® version 3.5.1 was used for data analysis and graphing. Through software packages it was possible to include and exclude outliers in the analysis under study in order to focus results on reality. Time results were then compared with selected available national and international guidelines, including Portuguese regulations.

RESULTS

Demographics

From a pool of 161 medical records, we extracted a sample of 77 patients with considerable data and admitted according to the defined criteria, with male predominance (56; 72.7%) and a mean age of 66 ± 12 years. Patients were referred either from outside the hospital (33.8%), mainly from primary care, or from inside the hospital (66.2%) – mainly from the pulmonology outpatient (32.5%), the emergency department (14.3%) and other outpatient clinics (11.6%). In some patients a lung cancer suspicion arose while they were already admitted to a ward (7.8%).

From admission to consultation

Assessment of the diagnostic process allowed us to build a schematic diagram reflecting the work-up pathway taken by the majority of patients within the department (Figure 1). Concerning Region A, most patients (57) had a prior thoracic CT scan; for the remainder 20, a CT scan was ordered. In 37 patients (49.4%) a PET scan was also scheduled according to international guidelines, for diagnostic and/or staging

purposes; this exam is performed at another institution in Lisbon.

Pathologic diagnosis pathway

Concerning Region B, represented in Table 1, bronchoscopy was the first exam performed in the majority of patients, but it was conclusive in 54.6% of cases. In total, 39 patients (50.6%) needed a second exam and 14 (18.2%) needed a third one. Transthoracic needle aspiration was more frequently performed as second or third exam. In our institution this technique is performed by a dedicated interventional radiologist. EBUS was not available in our center until mid-2016, so not all patients benefited from this technique.

Staging and treatment

Region C corresponds to therapeutic decision in a MDT, after obtaining a final diagnosis. Histological classification of lung cancer is described in Table 2, as well as staging according to TNM classification (8th edition). Patients initially staged using the previous TNM classifications were reclassified according to the more recent one. Four cases lacked a final clinical staging: two were transferred to other hospitals before finishing work-up, one had a poor performance status to further investigation, and one died before finishing work-up.

The MDT met weekly and therapeutic modalities were discussed and proposed to the patients. Chemotherapy was the treatment modality in 37 patients (48,1%); 12 (15,6%) were sent for surgery, 8 (10,4%) started chemoradiation, 4 (5,2%) radiation alone and 10 (13%) were offered best supportive care. Surgery and radiation therapy are not available at our hospital, so these patients were referred to pre-determined centers if this was the case.

Waiting times

Table 3 represents the results of waiting times, according to the diagram in figure 1. Mean total time from admission to start of therapy was 69 days (±55.2), with a median of 59 days (8 – 370 days). Mean time to first biopsy was 12 days

Table 1. Exams performed to obtain pathologic diagnosis.

		1st Exam		2nd Exam		3rd Exam	
		n(%)	Conclusive(%)	n(%)	Conclusive(%)	n(%)	Conclusive(%)
Bronchoscopy	Br	55 (71.4)	54.6	13 (33.3)	85.6	3 (21.4)	33.3
	Br + EBUS	2 (2.6)	0	0	---	0	---
	EBUS	5 (6.5)	60.0	8 (20.5)	50.0	3 (21.4)	0.0
Interventional Radiology	TTNA	10 (13.0)	70.0	13 (33.3)	92.3	5 (35.7)	80.0
Pleural Exams	Thora	1 (1.3)	100.0	0	---	0	---
	PB	2 (2.6)	0	3 (7.7)	0	2 (14.3)	---
Surgery	Mediastinoscopy	0	---	1 (2.6)	---	1 (7.1)	---
	Surgery	2 (2.6)	100	0	---	0	---
Other exams	STB	0	---	1 (2.6)	0	0	---
	n	**77**		**39**		**14**	

Br – Bronchoscopy, EBUS – Endobronchial ultrasound; TTNA – Transthoracic needle aspiration; Thora – Thoracentesis; PB – Pleural Biopsy; STB – soft tissue biopsy

Table 2. Histological classification and staging (according to TNM system 8th ed.); Undefined represents patients with incomplete or unavailable staging; n is the number of patients.

		Male n (%)	Female n (%)	Total n (%)
Histology	Adenocarcinoma	23 (41.8)	13 (61.9)	36 (46.8)
	Squamous cell carcinoma	19 (34.5)	4 (19.1)	23 (29.9)
	Small cell carcinoma	9 (16.0)	2 (9.5)	11 (14.3)
	Large cell carcinoma	1 (1.8)	2 (9.5)	3 (3.9)
	Poorly differentiated / undifferentiated carcinoma	3 (5.5)	0	3 (3.9)
	Undefined	1 (1.8)	0	1 (1.3)
Stage	IA	2 (3.6)	3 (14.3)	5 (6.5)
	IB	2 (3.6)	5 (23.8)	7 (9.1)
	IIA	1 (1.8)	0	1 (1.3)
	IIB	1 (1.8)	1 (4.8)	2 (2.6)
	IIIA	8 (14.3)	1 (4.8)	9 (11.7)
	IIIB	10 (17.9)	2 (9.5)	12 (15.6)
	IV	30 (53.6)	7 (33.3)	37 (48.1)
	X	2 (3.6)	2 (9.5)	4 (5.2)

Table 3. Statistical analysis of waiting times; t represents waiting time (in days) spent in each phase, according to Figure 1.

		Number of observations	Measures of Central Tendency		Measures of Dispersion	Measures of Position				
			Mean (day)	Median (days)	Standard Deviation (days)	Min (days)	Q_1	Q_2	Q_3	Max (days)
Zone A	t_A	77	1.9	0	5.9	0	0	0	0	26.0
	t_B	77	0.2	0	1.4	0	0	0	0	12.0
	t_C	77	2.1	0	6.0	0	0	0	0	26.0
	t_D	70	12.7	4.0	24.2	0	1.0	4.0	9.0	124.0
	t_E	56	12.0	4.0	23.7	0	1.0	4.0	9.0	124.0
Zone B	t_{F1}	75	8.3	7.0	5.0	0	5.0	7.0	12.0	22.0
	t_{F2}	40	11.5	10.0	7.4	0	6.0	10.0	14.3	42.0
	t_{F3}	14	12.3	11.0	6.7	4.0	7.5	11.0	14.0	31.0
Exams	t_{PET}	36	40.8	20.5	33.4	2.0	19.8	29.5	50.8	138.0
	t_{TC}	20	16.0	14.0	13.5	2.0	5.5	14.0	20.0	53.0
Zone C	t_G	63	11.2	0	18.3	0	0	0	17.0	74.0
	t_H	50	7.0	0	21.5	0	0	0	2.1	131.0
t_{Total}		**77**	**68.6**	**58.5**	**55.2**	**8.0**	**37.3**	**58.5**	**84.0**	**370.0**

Table 4. Adherence of sample patients to selected guidelines[15–19,22]. Time (days) represents proposed maximum waiting time for each phase; number of patients and percentage in adherence to each guideline.

Institution / Country	Time (days)	Admission → First Consultation → Diagnosis → Treatment (start)		
NHS – National Health Service (UK)[16]	14	71 (92.2%)		
	62	39 (50.6%)		
	31			45 (58.4%)
NOLCP-National Optimal Lung Cancer Pathway (UK)[15]	49	34(44.2%)		
	28			44 (57.1%)
SLCG-Swedish Lung Cancer Study Group[17]	42	40 (51.9%)		
	14			34 (44.2%)
Australia Optimal Care Pathway for People with Lung Cancer[18]	14	71 (92.2%)		
	42	28 (36.4%)		
	14			34 (44.2%)
Ontario (Canada)[19]	42	28 (36.4%)		
Portugal[22]	7-15	68-72 (88.3%-93.5%)		
	23			40 (51.9%)

(±23.7). Mean time spent in the pathologic loop (from ordering of the first exam to the results of the last diagnostic biopsy) was 41,3 days (3-327). There is considerable deviation caused by outliers (mostly due to non-clinical reasons, like patient refusal to proceed the investigation); mean time was 27 days (3-124) excluding outliers and median was 27 days for both cases.

Mean time from MDT decision to start of first--line therapy (t_H) was 7 days (±21.5 days), but with considerable differences according to the chosen modality: mean time to chemotherapy was 6 days (±8 days), mean time to radiation therapy was 5 days (±2 days), mean time to surgery was 63 days (±33).

We compared these results with existing guidelines; adherence represents the percentage of patients that are concordant with recommended times in the UK (NHS and NOLCP), Sweden, Australia, Canada and Portuguese recommendations and legislation (Table 4).

DISCUSSION

Our results show that global waiting times in the process of diagnosis and staging in this sample are significantly longer than most recommended times in international clinical guidelines and national recommendations, and only 36.4% to 51.9% patients are adherent when considering total time. However, there is considerable heterogeneity in specific times of the process. Considering the first stage of the process, time from admission or referral to specialist consultation, most patients adhere to guidelines (> 88%). The same is true with time to first biopsy, which is within accepted times. Considering the second phase, region B, representing the “pathological loop”, it is important to note that about half of the patients needed to undergo a second biopsy, adding an average 11.5 days to this phase, and a smaller proportion needing a third biopsy. This is an acceptable situation in a complex diagnostic

process like lung cancer, as clinical presentation is variable and numerous patient, operator and system factor can affect the results of each diagnostic exam. However, it is crucial that the first-line test should be chosen considering best cost--effectiveness and that is not always the case. In our center, bronchoscopy is more readily available than transthoracic needle aspiration, and this can affect diagnostic conclusiveness and add delay if a second test is needed. Local availability of exams affects both effectiveness and delay; in our center, EBUS was not available in 2016 and that could affect diagnosis and staging in some patients, costing more time. Also, PET scan is dependent of other institutions, and we found a mean delay of 41 days, when Portuguese guidelines recommend 30 days[20]..

In the third phase of the process, region C, we found that it takes an average 13 days from diagnosis to MDT discussion; this is a delay that could easily be shortened and is probably more related to system inefficacies, not patient characteristics. Although mean time to treatment (14 days) was within most guidelines, there are significant differences according to the modality, and surgery waiting times are very high, even considering broader Portuguese norms that state the oncological surgery should take place between 15 and 45 days[22].

Approximately 50% of the patients underwent chemotherapy as first line treatment, which is in line with the diagnosis of locally advanced or metastatic disease. Additionally, when the data was collected back in 2016, immunotherapy as first line treatment was still pending approval.

To our knowledge, this is the first study specifically addressing waiting times in a lung cancer center in Portugal, and this data is important to identify key steps and players and to propose an optimized design.

Improving diagnostic performance in lung cancer within our health system is complex and carries important implications, including more timely access to therapy and to potentially curative therapy. We cannot forget that all the process carries significant patient anxiety and adding delay will contribute to more anxiety and uncertainty[23].

It is expected that future implementation of effective nation-wide screening protocols will increase the number of patients with early stage disease, who will be candidates to curative therapy[24]. This will add pressure to the present system and presumably increase waiting times, if no measures are taken. Increased risk of death due to tumor growth has been implicated in missed opportunities for following-up suspicious lesions detected radiologically[6,25] and underutilization of definitive therapy[26,27]. We also need more data as to wether a a fast-track effective system will contribute to better outcomes and survival. Some authors found that survival may not improve with a fast-track approach due to the "sicker quicker" hypothesis: diagnosis and treatment is made sooner in symptomatic patients, who have a higher likelihood of advanced disease, as opposed to early stage patients, mostly asymptomatic[28]. Impact on survival has been extensively explored in the literature, with mixed results[29–31].

Timely health system performance in lung cancer care presents extensive clinical implications, and multiple international studies have shown a wide range of delays as patients traverse their healthcare systems. A prospective study of 52 patients in Ontario reported a median delay of 138 days from symptom development to treatment[11], while a Swedish study reported a median time of 189 days[32] and a Finish study reported a delay of 112 days[26]. As a result, a recent comparison of lung cancer guidelines in the four most populous Nordic countries (Sweden, Denmark, Finland and Norway) led to the establishment of

shorter recommended times from initial referral to diagnostic conclusion and staging (26 to 30 days) and from staging to start of treatment (7 to 15 days)[33]. A standardized measurement of time intervals and outcome measures may allow more robust analysis in health service research in the future, with potentially better patient outcome.

We acknowledge that our findings may not reflect the present complexity of lung cancer diagnosis and treatment, due to huge advances in the past few years. More precise molecular diagnosis and tailoring of therapy to the patients according to new knowledge will surely impact waiting times in clinical practice.

In conclusion, although only approximately half of our patients met the international recommended timelines, our results are in line with many published international studies. These results leave place for improvement which should always be sought. Additionally, our findings regarding factors responsible for delay in lung cancer care are similar to those seen in the existing literature[28,31,34]. Lack of overt symptoms in patients with early stage lung cancer[34] and recognition of subtle symptoms of lung cancer[35] are other frequently implicated barriers to timely care, not approached in this study. Careful choice of first diagnostic test modality and investigations of comparable standard should be optimal. It is a priority to facilitate access and shorten time to curative treatments, like thoracic surgery, of crucial importance in earlier stages of lung cancer.

Ethics

The project was approved by the ethics committee of Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca (Register N. 63/2018); confidentiality was kept at all times and investigation was carried according to the Declaration of Helsinki principles and to national regulations.

Acknowledgments

BT, FFS and IG acknowledge the Portuguese National Funding Agency FCT-MCTES through the Research Grants UIDB/00068/2020 (CEFITEC), and UID/MAT/00297/2019 (Centro de Matemática e Aplicações), respectively.

Financial support: Portuguese National Funding Agency FCT-MCTES through the Research Grants UIDB/00068/2020 (CEFITEC) and UID/MAT/00297/2019 (Centro de Matemática e Aplicações)

Conflict of interest: NONE

REFERENCES

1. World Health Organization. Cancer fact sheet. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Date Accessed: 10th December 2020.
2. Direcção-Geral da Saúde. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão. 2012 [accessed 2018 Aug 20]. https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/recomendacoes-nacionais-para-diagnostico-e-tratamento-do-cancro-pulmao.aspx
3. Miranda N. Programa nacional para as doenças oncológicas 2017. Direção-Geral da Saúde 2017:22–24.
4. Williamson S. Lung cancer diagnosis and management. Pharm Pract 2008;18(8):265–271.
5. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, D'Amico TA, DeCamp MM, Dilling TJ, Dobelbower M, et al. Small cell lung cancer: Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(4):504–535.
6. Kanashiki M, Satoh H, Hiroishi I, Yamashita Y, Ohtsuka M, Sekizawa M. Time from finding abnormality on mass-screening to final diagnosis of lung cancer. Oncol Rep 2003;10(3):649–652.
7. O'Rourke N, Edwards R. Lung cancer treatment waiting times and tumour growth. Clin Oncol 2000;12(3):141–144.

8. Anggondowati T, Ganti AK, Watanabe-Galloway S, Haynatzki G IK. Effect of time to treatment on survival in non–small cell lung cancer. In: J Clin Oncol. 2016.
9. Ost DE, Yeung SCJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143(5 SUPPL): 121–141.
10. Schultz EM, Powell AA, McMillan A, Olsson JK, Enderle MA, Graham BA, Ordin DL, Gould MK. Hospital characteristics associated With timeliness of care in veterans with lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2009;179(7):595–600.
11. Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. J Thorac Dis 2011;3(3):183–188.
12. Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. Br J Cancer 2015.
13. NHS England. Implementing a timed lung cancer diagnostic pathway. 2018 [accessed 2018 Aug 10]. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/implementing-timed-lung-cancer--diagnostic-pathway.pdf
14. Fuller E, Fitzgerald K, Hiom S. Accelerate, coordinate, evaluate programme: A new approach to cancer diagnosis. Br J Gen Pract 2016;66(645):176–177.
15. Lung Clinical Expert Group. National Optimal Lung Cancer Pathway. Cancer Res UK 2017:1–8.
16. Department of health. The NHS Cancer Plan. Dep Heal 2000;(September):1–98.
17. Hillerdal G. Recommendations from the Swedish Lung Cancer Study Group: Shorter waiting times are demanded for quality in diagnostic work-ups for lung care. Swedish Med J 1999;96:4691.
18. National Cancer Expert Reference Group Australia. Optimal care pathway for people with lung cancer. 2016:1–43.
19. Simunovic M, Gagliardi A, Mccready D, Coates A, Levine M, Depetrillo D. Cancer centres in Ontario. 2001;165(4):421–425.
20. Portaria nº 153/2017, 4 de maio. Diário da República n.º 86/2017, Série I de 2017-05-04.
21. Malalasekera A, Nahm S, Blinman PL, Kao SC, Dhillon HM, Vardy JL. How long is too long? A scoping review of health system delays in lung cancer. Eur Respir Rev 2018;27(149):1–17.
22. DGS. Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão – Norma DGS. 2013;(32):36.
23. Risberg T., Sorbye S. NJ. Diagnostic delay causes more psycological distress in female than in male cancer patients. Anticancer Res 1996;16: 995–999.
24. Zhao YR, Xie X, De Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. Cancer Imaging 2011;11(SPEC. ISS. A):79–84.
25. Kashiwabara K, Koshi SI, Itonaga K, Nakahara O, Tanaka M, Toyonaga M. Outcome in patients with lung cancer found on lung cancer mass screening roentgenograms, but who did not subsequently consult a doctor. Lung Cancer 2003; 40(1):67–72.
26. Salomaa E-R, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Chest J 2005;128(4):2282–2288.
27. Saint-Jacques N, Rayson D, Al-Fayea T, Virik K, Morzycki W, Younis T. Waiting times in early-stage Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol 2008;3(8):865–870.
28. Forrest LF, Adams J, Rubin G, White M. The role of receipt and timeliness of treatment in socioeconomic inequalities in lung cancer survival: Population-based, data-linkage study. Thorax 2015;70(2):138–145.
29. Jacobsen MM, Silverstein SC, Quinn M, Waterston LB, Thomas CA, Benneyan JC, Han PKJ. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review. Lung Cancer 2017;112(August):156–164.
30. Jensen AR, Mainz J, Overgaard J. Impact of delay on diagnosis and treatment of primary lung cancer. Acta Oncol (Madr) 2002;41(2):147–152.
31. Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. Timeliness of care in patients with lung cancer: A systematic review. Thorax 2009;64(9):749–756.
32. Koyi H, Hillerdal G, Brandén E. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. Lung Cancer 2002;35(1):53–57.

33. Christensen NL, Jekunen A, Heinonen S, Dalton SO, Rasmussen TR. Lung cancer guidelines in Sweden, Denmark, Norway and Finland: a comparison. Acta Oncol (Madr) 2017;56(7):943–948.
34. Vinas F, Ben Hassen I, Jabot L, Monnet I, Chouaid C. Delays for diagnosis and treatment of lung cancers: A systematic review. Clin Respir J 2016;10(3): 267–271.
35. Walter FM, Rubin G, Bankhead C, Morris HC, Hall N, Mills K, Dobson C, Rintoul RC, Hamilton W, Emery J. Symptoms and other factors associated with time to diagnosis and stage of lung cancer: a prospective cohort study. Br J Cancer 2015.

GRUPO de ESTUDOS
do CANCRO
PULMÃO do

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

A **Revista do GECP** aceita para publicação trabalhos (artigos originais, de revisão, de atualização, casos clínicos, cartas ao editor, comentários críticos a artigos científicos, etc.) relacionados direta ou indiretamente com tumores torácicos.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

A Revista do GECP é de livre acesso. Todos os artigos estão disponíveis, de forma gratuita, em gecp.pt.

A aceitação dos originais enviados para publicação é condicionada à avaliação pelo Conselho Científico da Revista. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

a) aceites sem alterações;
h) aceites após as modificações propostas aos autores pelo Conselho Científico;
c) recusados.

Não serão aceites trabalhos já publicados ou enviados simultaneamente a outras Revistas.

Apresentação dos trabalhos – Os textos devem ser escritos em português ou inglês, com todas as páginas numeradas e enviados num ficheiro Word (não serão aceites em PDF).

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

Deverá ser assinalado, no Anexo I, se o texto foi ou não escrito segundo as regras do novo acordo ortográfico da língua portuguesa.

Estrutura – Sempre que possível, será adoptado o esquema seguinte:

a) Na primeira página:
   – título do trabalho em português e inglês; nome dos autores (nome próprio e apelido) com os respetivos títulos académicos e/ou profissionais; local de trabalho ou da Instituição onde foi realizado o trabalho; endereço eletrónico do primeiro autor e opcionalmente dos co-autores.
b) Na(s) página(s) seguinte(s):
   – o resumo estruturado (Introdução e objetivos; Materiais e métodos; Resultados; Discussão e conclusões) em português que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e de revisão e de 150 para os casos clínicos;
   – o resumo em inglês com características idênticas;
   – as palavras-chave, em português e inglês (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do Medical Sub*ject Headings* (*www.nlm.nihgov/mesh/meshhome.html).*
c) O texto que, no caso dos artigos originais, terá em geral: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões
d) Agradecimentos
e) Bibliografia
f) Tabelas e Figuras.

Bibliografia – As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem consecutiva da sua primeira citação no texto. Devem ser identificadas no texto com números árabes no formato *superscript*. No caso das Revistas, as referências devem conter: o nome do(s) autor(es) (apelido e inicial do nome próprio), o título do artigo, o nome da publicação (abreviado) em itálico e a sua identificação (ano,volume, número e páginas).

Exemplo: **Pulmão C, Revista GE. Colaboração com a Revista. *Revista GECP* 20YY; Vol. XX(9): zz-ww.**

Se o número de autores for igual ou inferior a 5 devem incluir-se todos; se for superior, incluem-se os 3 primeiros autores seguidos da abreviatura latina *et al.*

Imagens – Todas as imagens – tabelas, figuras, fotografias, gráficos, etc. – devem ser apresentadas com qualidade que permita a sua reprodução em condições de legibilidade, numeradas e acompanhadas do respetivo título e legenda explicativa. Deverá ser sinalizado o local da sua inserção no texto.

As fotografias e outras ilustrações não podem apresentar quaisquer referências que permitam a identificação dos doentes.

As Tabelas devem ser numeradas, em numeração romana, na parte superior com o correspondente título. As Figuras devem ser numeradas, com números árabes, na parte inferior com o correspondente título.

As figuras, que incluam fotografias, devem ser enviadas em ficheiro à parte no formato TIFF ou JPEG com uma resolução mínima de 300 dpi. As figuras que contenham linhas ou conjuntos de pontos devem ser gravadas com uma resolução mínima de 800 dpi.

Conflitos de interesse – Cada um dos autores, deverá indicar no Anexo I se no manuscrito existe ou não qualquer conflito de interesse.

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

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

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

Pedido de publicação – Os trabalhos deverão ser acompanhados de uma declaração (Anexo I), que se encontra disponível em gecp.pt, assinada por todos os autores.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto, aconselha-se a leitura das Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa, 2013 disponíveis em *www.actamedicaportuguesa.com* e dos Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals acessíveis em *ICMJE.org*.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA GECP
ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

_____,

do qual sou autor ou co-autor e que o mesmo não foi submetido para publicação ou publicado noutra Revista.

Nome dos autores:

1. _____
   Conflitos de interesse: ☐ Sim* ☐ Não Assinatura _____
2. _____
   Conflitos de interesse: ☐ Sim* ☐ Não Assinatura _____
3. _____
   Conflitos de interesse: ☐ Sim* ☐ Não Assinatura _____
4. _____
   Conflitos de interesse: ☐ Sim* ☐ Não Assinatura _____
5. _____
   Conflitos de interesse: ☐ Sim* ☐ Não Assinatura _____
6. _____
   Conflitos de interesse: ☐ Sim* ☐ Não Assinatura _____

* Indicar os conflitos de interesse de cada autor: _____

_____

_____

_____

O texto foi escrito segundo as regras do novo acordo ortográfico da língua portuguesa.

☐ Sim ☐ Não