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 Varela¹, Catarina Travancinha¹, Filipa Ferreira², Pedro Americano³, Miguel Labareda¹, Maria Teresa Almodovar⁴

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 estágio III é a radioterapia (RT) concomitante com quimioterapia (QT) com duplete de platina. Apesar da idade média ao diagnóstico ser cerca de 70 anos, o tratamento ideal nos idosos neste estágio, não está ainda completamente estabelecido, por se tratar de um subgrupo de doentes raramente incluídos em ensaios clínicos. Assim, o valor da quimiorradioterapia (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 vinorelbina 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: Quimiorradioterapia, 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 ocidentais¹. Mais de metade dos casos de cancro do pulmão são diagnosticados em doentes com mais de 65 anos². 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 anos³? 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 oncologia⁴. 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) estágio III irressecável, verificamos que a idade avançada é um preditor negativo mais determinante no acesso ao tratamento do que as comorbilidades associadas⁵. 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 CPNPC⁶⁻⁸. 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 estágio 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 Auperin¹⁰ 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 retrospectiva 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 duplete 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 $T \geq 2$ e $N \geq 2$ eram, no grupo A, de 91.2% e 89.5% e, no grupo B, de 90.0% e 87.5%, respectivamente. Apresentavam doença estágio 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%)	<u>0.0387</u>
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).

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 dupletto de QT (carboplatina + paclitaxel e cisplatina + vinorelbina) em que a idade mostrou não ser um fator

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 superior a 65 anos. **Carcinoma pavimento celular** (linha azul), **Adenocarcinoma** (linha vermelha) e **CPNPC – outras histologias** (linha verde). $p=0.110$

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, estágio da doença, dupletto 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 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 VII. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Doentes **PS<1** (linha azul) e doentes com **PS≥1** (linha vermelha). **p=0,750**

Gráfico IX. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência global (SG) do grupo de doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Doentes submetidos a QT com o duplete **carboplatina+paclitaxel** (linha azul) e doentes submetidos a QT com o duplete **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 estágio 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 duplete 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 carboplatina + 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 vinorelbina 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 estágio 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/vinorelbina e carboplatina/paclitaxel, tendo-se verificado igual eficácia, mas maior toxicidade com cisplatina/vinorelbina. Foram avaliados 408 doentes com CPNPC estágio III. A sobrevivência foi equivalente em ambos os braços (SG em 1 ano de 36% e 38%, respectivamente), mas maior toxicidade hematológica (leucopenia grau ≥ 3 ; $P = 0.002$ e neutropenia; $P = 0.008$) e gastro-intestinal (náuseas e vômitos grau 3; $P = 0.001$, $P = 0.007$) com cisplatina/vinorelbina. 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 retrospectiva, 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 comumente 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 estágio IIIB, e cerca de 89% eram $N \geq 2$). Assim, a escolha da opção sequencial pretendia minimizar as toxicidades e potenciais complicações e evitar interrupções não programadas, que diminuem a eficácia do tratamento¹³.

Conhecemos de antemão o potencial de toxicidade de um tratamento de QRT, principalmente se concomitante. Na meta-análise de Auperin¹⁰, 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 toxici-

dade 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 rásicas $\geq$ 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 órgãos de risco¹⁶.

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 confortáveis, quer de entrega de dose, quer de monitorização e controlo de imagem, é-nos possível tratar mais doentes com CP em estágio 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 avançada⁵, 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 94-24-52¹⁸ integrou doentes com CPNPC estágio 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 estágio III (Cancer and Leukemia Group B trial 8931²⁰ e 9130²¹) 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 demonstrado 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 estágio III irresssecável, 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 considerado²². 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 aceitáveis²³.

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 duplete 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 considerada²⁴.

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 idosa²⁶. 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 heterogênea 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 homogênea 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. Havlik 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, J.D.; 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 re-evaluation 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.