

# **Fatores de Prognóstico no Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células**

**Mariana Brandão de Andrade**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Doutor Marcos André Almeida Oliveira

**março de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Mariana Brandão de Andrade, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41939 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 / 03 / 2024

*Mariana Brandão de Andrade*

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente  
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)



## **Agradecimentos**

Ao Dr. Marcos Oliveira, pela disponibilidade para orientar este trabalho, pela sua dedicação desde o primeiro momento e por toda a ajuda e tempo despendido para que fosse possível concretizar este trabalho.

Ao serviço de Pneumologia da ULS da Guarda, por me receberem e permitirem a realização deste trabalho.

À Dra. Sandra Vaz, pelos seus conselhos acerca do tratamento estatístico dos dados.

À minha irmã, pela sua preciosa ajuda no tratamento dos dados e interpretação dos testes estatísticos, bem como, pela sua ajuda na revisão do texto deste trabalho.

Aos meus pais, pelo apoio de todos os dias.

Às minhas amigas, aquelas que conheci na Covilhã, pelos conselhos e partilha das dificuldades na elaboração da dissertação, mas, mais ainda, pelas partilhas dos últimos seis anos.

À minha família e aos meus amigos de sempre.



## Resumo

**Introdução:** De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro do pulmão foi a neoplasia com maior incidência entre os homens e a 2<sup>a</sup> neoplasia com maior incidência nas mulheres, no ano de 2022. Nesse ano, foi a neoplasia com mortalidade mais elevada a nível mundial. Pelo seu enorme peso, em termos de carga de doença e mortalidade, é fundamental contribuir para a prevenção, deteção precoce e terapêutica dirigida e eficaz. É vantajoso conhecer potenciais indicadores de prognóstico que permitam orientar a terapêutica. A inflamação tem um importante papel no desenvolvimento tumoral, sendo assim de grande interesse determinar o seu potencial enquanto indicador de prognóstico.

**Objetivo:** Avaliar a possível relação entre parâmetros inflamatórios, estado nutricional, reserva funcional e o prognóstico, atendendo à sobrevivência livre de progressão e ao tempo de sobrevivência, em doentes com Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células (CPNPC) em estadio avançado submetidos a tratamento sistémico.

**Métodos:** Estudo observacional, transversal, retrospectivo e unicêntrico, por acesso a informação clínica, de doentes com CPNPC, em estadio avançado, tratados entre 2020 e 2022 na Unidade Local de Saúde da Guarda. Procedeu-se à análise descritiva das variáveis como o rácio neutrófilo-linfócito (N/L), o rácio plaqueta-linfócito (P/L), o valor de lactato desidrogenase (LDH), o índice de massa corporal (IMC), o *Performance Status* (PS), o valor de albumina e das proteínas totais e, em seguida, a testes para comparação de médias, recorrendo ao teste de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis ou teste t. Fez-se ainda avaliação da sobrevivência através da análise de Kaplan-Meier com o teste Log rank. Os testes foram aplicados para a totalidade da amostra e, posteriormente, em subgrupos de acordo com o tratamento realizado e o estadio inicial.

**Resultados:** A amostra consistiu num grupo de 67 doentes com CPNPC, em estadio avançado. A média da sobrevivência livre de progressão foi de 16,31 ( $\pm$  12,67) meses e da sobrevivência global foi de 21,13 ( $\pm$  19,97) meses. Verificou-se que um rácio P/L elevado esteve associado a piores *outcomes*, na totalidade dos doentes, no subgrupo que fez quimioterapia e no subgrupo que fez imunoterapia. Nomeadamente, para o rácio P/L inicial verificou-se que o grupo com P/L <169 teve uma sobrevivência livre de progressão igual a 1,45 vezes a sobrevivência livre de progressão do grupo com P/L >169. Além disso, a sobrevivência global do grupo com P/L <169 foi igual a 1,87 vezes a sobrevivência global do grupo com P/L >169. Também o grupo com rácio N/L elevado teve piores *outcomes*

nos doentes tratados com imunoterapia, embora essa tendência seja sugerida por um menor número de resultados.

Conclusão: Verificou-se que os biomarcadores inflamatórios e nutricionais, especialmente o rácio P/L, mas também o rácio N/L, quando elevados, condicionam um pior prognóstico em doentes com CPNPC em estadio avançado, diminuindo a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global. Estes achados são congruentes com estudos anteriores, no entanto, reitera-se a necessidade de mais estudos que permitam validar estes biomarcadores e estabelecer valores de *cut-offs* específicos.

## **Palavras-chave**

Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células; Marcadores de prognóstico; Sobrevivência livre de progressão; Tempo de sobrevida;

## Abstract

**Introduction:** According to the World Health Organization (WHO), lung cancer was the most common neoplasia among men and the 2<sup>nd</sup> most common neoplasia among women, in 2022. That year, it was the most lethal neoplasia globally. Due to its enormous weight in terms of disease burden and mortality, it is essential to contribute to its prevention, early detection, and targeted and effective therapy. It is advantageous to identify potential prognostic indicators that can guide therapy. Inflammation plays an important role in tumor development, and it is, therefore, of high interest to determine its potential as prognostic indicator.

**Objective:** Evaluate the potential relationship between inflammatory parameters, nutritional status, performance status and prognostic, considering progression-free survival and overall survival, in patients with advanced stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) undergoing systemic treatment.

**Methods:** Observational, cross-sectional, retrospective, single-center study, through access to clinical information, of patients with advanced stage NSCLC, treated between 2020 and 2022 at Unidade Local de Saúde da Guarda. Descriptive analysis of the variables - such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (N/L), platelet-to-lymphocyte ratio (P/L), lactate dehydrogenase (LDH) levels, body mass index (BMI), Performance Status (PS), albumin levels, and total protein levels - was conducted, followed by tests for comparison of means using the Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, or t-test. Survival assessment was also performed using Kaplan-Meier analysis with the Log-rank test. The tests were applied to the entire sample and subsequently to subgroups based on the treatment received and the initial stage of the disease.

**Results:** The study sample consisted of 67 patients with advanced stage NSCLC. The average progression-free survival time was 16.31 ( $\pm$  12.67) months, and the average overall survival was 21.13 ( $\pm$  19.97) months. A high P/L ratio was associated with worse outcomes in the overall patient sample, as well as in the subgroup undergoing chemotherapy and the subgroup undergoing immunotherapy. Specifically, for the initial P/L ratio, it was found that the group with P/L <169 had a progression-free survival time equal to 1.45 times the progression-free survival time of the group with P/L >169. Additionally, the overall survival of the group with P/L <169 was equal to 1.87 times the overall survival of the group with P/L >169. Similarly, the group with a high N/L ratio

experienced worse outcomes in patients treated with immunotherapy, although this association was suggested by a smaller number of results.

Conclusion: It was found that inflammatory and nutritional biomarkers, especially the P/L ratio, but also the N/L ratio, when elevated, correlate with a worse prognosis in patients with advanced-stage NSCLC, leading to decreased progression-free survival and overall survival. These findings are consistent with previous studies; however, the need for further research to validate these biomarkers and establish specific cut-off values is reiterated.

## **Keywords**

Non small-cell lung cancer;Prognostic markers;Progression free survival;overall survival.

# Índice

1	Introdução	1
1.1	O papel da Inflamação	2
1.2	O papel do Estado Nutricional	3
1.3	O papel da Reserva Funcional	4
1.4	Objetivo	4
2	Materiais e Métodos	5
2.1	Tipo de Estudo	5
2.2	Seleção da amostra	5
2.3	Critérios de Inclusão e Exclusão	5
2.4	Procedimento	6
2.5	Descrição das Variáveis	6
2.6	Metodologia Estatística	9
3	Resultados	11
4	Discussão	29
5	Conclusão	35
6	Bibliografia	37
7	Apêndice	43
8	Anexos	49



## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença.

Figura 2 – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença nos doentes que realizaram quimioterapia como terapêutica de 1<sup>a</sup> linha.

Figura 3 – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença nos doentes que realizaram imunoterapia como terapêutica de 1<sup>a</sup> linha.



## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Descrição das variáveis quantitativas.

Tabela 2 – Descrição das variáveis qualitativas.

Tabela 3 – Análise descritiva dos *outcomes* atendendo ao tratamento de 1<sup>a</sup> linha realizado.

Tabela 4 – Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e ordinais com os *outcomes*.

Tabela 5 – Comparação de *outcomes* para os diferentes grupos pertencentes às variáveis qualitativas.

Tabela 5.1 – Comparações estatisticamente significativas dos *outcomes* para vários grupos encontradas nos testes reportados na tabela 5.

Tabela 5.2 – Comparações múltiplas entre os grupos com diferente *status* tabágico.

Tabela 6 – Comparação dos *outcomes* para os diferentes grupos de rácio neutrófilo-linfócito ( $<4$  e  $\geq 4$ ), rácio plaqueta-linfócito ( $<169$  e  $\geq 169$ ), LDH (normal e elevado), albumina e proteínas (normal e baixo) inicialmente, 1 mês e 2 meses após o início do tratamento.

Tabela 6.1 – Médias de *outcomes* para as variáveis em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como apresentado na tabela 6.

Tabela 7 – Comparação da média (ou mediana) dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L e LDH nos doentes que realizaram quimioterapia como terapêutica de 1<sup>a</sup> linha.

Tabela 8 – Comparação da média (ou mediana) dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L, LDH nos doentes que realizaram imunoterapia como tratamento de 1<sup>a</sup> linha.

Tabela 8.1 – Médias de *outcomes* para as variáveis em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como apresentado na tabela 8.

Tabela 9 – Comparação da média dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L e LDH nos doentes que realizaram tratamento de 1<sup>a</sup> linha com inibidores da tirosina cinase.

Tabela 10 – Comparação da média dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L e LDH nos doentes que realizaram tratamento de 1<sup>a</sup> linha com quimioterapia e imunoterapia.



## Lista de Acrónimos

ALK	<i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BRAF	Protooncogene BRAF
CPNPC	Cancro Pulmão de Não Pequenas Células
CPPC	Cancro de Pulmão de Pequenas Células
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
KRAS	Protooncogene KRAS
LDH	Lactato Desidrogenase
LIPI	<i>Lung Imunne Prognostic Index</i>
MET	Protooncogene “ <i>Mesenchymal Epithelial Transition</i> ”
NSCLC	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i>
NTRK	<i>Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PS	<i>Performance Status</i>
ROS1	Protooncogene ROS1
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda
UMA	Unidades maço-ano
WHO	<i>World Health Organization</i>



# Capítulo 1

## Introdução

Segundo o *Global Cancer Observatory* da Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2022, o cancro do pulmão foi a neoplasia com maior incidência em homens (1) e a segunda neoplasia com maior número de novos casos em mulheres a nível mundial (seguindo-se à neoplasia da mama). (2) Em 2022, a incidência de cancro do pulmão para ambos os sexos ultrapassou os dois milhões de novos casos (3) e foi a neoplasia com maior mortalidade, tendo sido responsável por 1 817 131 mortes em todo o mundo. (4) Já em Portugal, o cancro do pulmão foi a quarta neoplasia com maior incidência em 2022, com 6155 novos casos, seguindo-se ao cancro colorretal, da mama e da próstata, quando observados dados de ambos os sexos em conjunto. (5) No que diz respeito à mortalidade por cancro do pulmão no nosso país, esta doença foi responsável por 5077 mortes - 3686 homens (6) e 1391 mulheres (7) - no ano de 2022, tendo sido a neoplasia com maior mortalidade para os dois sexos em conjunto. (8)

É evidente o enorme peso que o cancro do pulmão constitui em termos de carga de doença e mortalidade, beneficiando de abordagens que permitam a sua prevenção e, quando esta não for possível, uma deteção precoce e intervenção terapêutica efetiva de forma atempada.

Os fatores de risco para o desenvolvimento desta doença incluem o tabagismo – que corresponde ao fator etiológico mais importante (9) –, a exposição passiva ao fumo do tabaco, consumo de álcool, sedentarismo, exposição a poluição do ar, exposição ambiental e ocupacional a diversos agentes carcinogénios como o amianto, a sílica, o urânio (10) e o radão (associado a exposição *indoor* para além da ocupacional) (9); deve ainda ser considerada a predisposição genética. (10) De facto, a cessação tabágica contribui para a prevenção do aparecimento de cancro do pulmão, bem como, mesmo após o diagnóstico, está associada a uma melhor resposta à terapêutica, melhor qualidade de vida e, até, maior tempo de sobrevida. (11)

No processo de diagnóstico desta doença podem ser utilizados diversos exames, no entanto, a confirmação diagnóstica obtém-se através da análise histológica de uma amostra de tecido pulmonar, quer seja colhida por via endobrônquica ou via transtorácica. A biópsia permite ainda a pesquisa de mutações, detetando a presença de

biomarcadores específicos, com alvo terapêutico, tais como *ALK*, *BRAF*, *EGFR*, *KRAS*, *MET*, *NTRK*, *ROS1* e *PD-L1*. (11,12)

O cancro do pulmão pode ser dividido em dois principais tipos histológicos: cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) e cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo, este último grupo, integrado por entidades como o adenocarcinoma, carcinoma epidermóide e carcinoma de grandes células. (12)

Quanto ao estadiamento TNM, este é fundamental para orientar a terapêutica. (10) Os tumores em estadio I e II, considerados doença ressecável, têm indicação para excisão cirúrgica que pode ser seguida de terapêutica adjuvante com quimioterapia. (11)

No que diz respeito aos tumores encontrados em estadio III, o tratamento pode ser variável de acordo com características do tumor, sintomatologia e características próprias do indivíduo. (11) Alguns casos selecionados podem beneficiar de cirurgia, mas outros doentes não terão condições para que esta seja realizada, necessitando de quimioterapia e/ou radioterapia. (11,13) Recentemente, o uso de imunoterapia, em doentes com doença irresssecável em estadio III, tem demonstrado uma melhoria na sobrevivência. (11) Também os inibidores da tirosina cinase, têm vindo a ser empregues no tratamento de doença em estadio III. (14) No que se refere à doença em estadio IV, as opções terapêuticas incluem quimioterapia sistémica bem como terapêuticas dirigidas de que são exemplo os inibidores de recetores da tirosina cinase e, ainda, a imunoterapia. De facto, no que diz respeito à imunoterapia, esta veio alterar o paradigma do tratamento da doença avançada e há um crescente interesse em estudar este tópico pelos seus benefícios com níveis de toxicidade aceitáveis, havendo ainda a possibilidade de ser introduzida em estadios mais precoces. (11)

## **O papel da Inflamação**

A inflamação tem um importante papel no desenvolvimento tumoral, sendo assim de grande interesse determinar o seu potencial enquanto indicador de prognóstico. (15) A inflamação relacionada com a carcinogénese envolve neutrofilia e/ou linfopenia. (16) O facto de poder ser determinado o estado de inflamação recorrendo a marcadores obtidos em análises simples, acessíveis e pouco dispendiosas constitui uma vantagem ao seu potencial uso. (15,17)

No que diz respeito ao rácio neutrófilo-linfócito, um valor mais baixo tem sido associado a melhor prognóstico tanto em termos de sobrevivência livre de progressão da doença como em termos de sobrevida total, para doentes com CPNPC tratados com radioterapia. (15) O mesmo se verifica para doentes tratados com inibidores PD-1/PD-L1, uma vez que

a resposta à terapêutica e o tempo de sobrevida foi menor para aqueles cujo rácio neutrófilo-linfócito era superior. (18,19) Também o rácio plaqueta-linfócito elevado está associado a pior prognóstico no CPNPC nos doentes tratados com inibidores PD-1/PD-L1. (19,20)

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima intracelular envolvida no processo da glicólise, então, quando ocorre destruição celular, há libertação de LDH para a circulação. A lesão de órgão que envolva lise celular conduz, assim, a níveis elevados de LDH, como no caso de alguns tipos de tumores. De facto, um valor elevado de LDH está associado à carga tumoral (que promove destruição celular e tecidual), bem como à progressão do tumor e à presença de metástases, pelo seu efeito promotor da motilidade celular. (21) No que concerne ao valor prognóstico de LDH, este é geralmente abordado no contexto do LIPI score (*lung immune prognostic index*) que, para além de considerar o LDH (maior que o limite superior do normal), também tem em conta o rácio neutrófilo-linfócito. (22) Assim, em estudos com doentes a realizar imunoterapia e também quimioterapia e imunoterapia em simultâneo, mostrou-se que doentes que possuem pior LIPI, isto é, mais elevado, à altura do diagnóstico têm pior prognóstico, tanto em termos de sobrevivência livre de progressão da doença, como em sobrevida total. (22,23) Isoladamente, o valor de LDH também possui interesse prognóstico, uma vez que um valor elevado se associa a menor sobrevivência global. (21,24)

## **O papel do Estado Nutricional**

Nos doentes com cancro do pulmão em estadio avançado verifica-se uma alta prevalência de caquexia associada à neoplasia – síndrome caracterizada por perda ponderal e anorexia de difícil correção através de suporte nutricional convencional. (25)

O facto de existir, à altura do diagnóstico, hipoalbuminemia, pode ser indicador de caquexia, de uma resposta imunitária deficitária, de um estado pró-inflamatório, implicando pior resposta ao tratamento com imunoterapia. Estudos têm demonstrado que um valor reduzido de albuminemia está relacionado com pior prognóstico nos doentes com CPNPC no estadio IV tratados com inibidores PD-1/PD-L1 em monoterapia. (26,27)

Por fim, quanto à relação entre o índice de massa corporal (IMC) prévio ao início do tratamento e o prognóstico, estudos envolvendo doentes com CPNPC tratados com quimioterapia e imunoterapia não encontram relação entre o IMC e o prognóstico. (28) Já nos casos tratados apenas com imunoterapia parece haver maior sobrevivência livre

de progressão da doença para indivíduos cujo IMC prévio ao tratamento era elevado. (27) No entanto, outros estudos associam grandes perdas de peso, bem com um IMC baixo, a pior prognóstico, influenciando a sobrevivência, e a baixa qualidade de vida. (25,29)

## **O papel da Reserva Funcional**

A capacidade funcional é comumente avaliada através da escala de *ECOG scale Performance Status* (PS) que pode tomar valores entre 0 e 5, indicando níveis crescentes de prejuízo funcional. (30) Alguns estudos apontam o PS como uma variável independente associada a pior prognóstico em termos de sobrevivência livre de progressão da doença e tempo de sobrevivência total, esperando-se, portanto, piores resultados para piores valores de performance status (valor mais elevado). (31) Existe uma relação entre valores de PS iguais ou superiores a 2 e piores resultados para doentes tratados com imunoterapia (pembrolizumab em monoterapia) com intuito paliativo. (30)

## **Objetivo**

Este trabalho tem como objetivo avaliar a possível relação entre os parâmetros inflamatórios, estado nutricional, reserva nutricional e o prognóstico, atendendo à sobrevivência livre de progressão e à sobrevivência global, em doentes com CPNPC em estadio avançado submetidos a tratamento sistémico paliativo.

## Capítulo 2

### Materiais e Métodos

#### Tipo de Estudo

Quanto à metodologia, o presente estudo é do tipo observacional, transversal e retrospectivo, no qual se procedeu à recolha do valor de diversos potenciais marcadores de avaliação prognóstica num momento prévio ao início do tratamento, assim como 1 mês e 2 meses após o início da terapêutica. Todos os dados provieram de registos clínicos e análises realizadas antes do início deste estudo. Avaliou-se, ainda, a sobrevivência livre de progressão de doença, bem como a sobrevivência global, nos casos em que era aplicável.

#### Seleção da amostra

A amostra consistiu nos doentes com cancro do pulmão de não pequenas células em estadio III (excetuando aqueles que foram abordados com tratamento com intuito curativo) e em estadio IV seguidos pelo serviço de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda que fizeram tratamento em regime de hospital de dia entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022.

#### Crítérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão neste estudo foram ter mais do que 18 anos, ter cancro do pulmão de não pequenas células em estadio III ou IV, tendo realizado tratamento paliativo (quimioterapia, imunoterapia, inibidores da tirosina cinase ou quimioterapia e imunoterapia) durante um período de 3 anos na ULS da Guarda.

Já os critérios de exclusão foram ter cancro de pulmão de pequenas células ou outros tumores torácicos, ter cancro de pulmão de não pequenas células em estadio I ou II e ter cancro do pulmão de não pequenas células em estadio IV não tendo realizado tratamento. Excluíram-se ainda os doentes diagnosticados em estadio III que tenham realizado terapêutica com intuito curativo, nomeadamente, cirurgia ou radioterapia.

## Procedimento

Em fevereiro de 2023 foi iniciada a revisão de literatura sobre a temática da qual versa este estudo, de forma a estudar potenciais variáveis que pudessem ter valor prognóstico para o CPNPC e conhecer essa tendência. No dia 3 de maio de 2023, o protocolo do estudo foi enviado para a Unidade de Investigação da instituição em que o estudo foi realizado, para que fosse submetido à apreciação pela Comissão de Ética para a Saúde da ULS da Guarda. Veio a obter parecer positivo no dia 20 de julho de 2023. Os dados foram colhidos durante o período de tempo compreendido entre 8 de agosto e 18 de outubro de 2023 e analisados através do programa SPSS® versão 28.0.1.

## Descrição das Variáveis

Para realizar este estudo, foram colhidas diversas variáveis que podem ser divididas em variáveis quantitativas e qualitativas. Alguns destes parâmetros correspondem a possíveis fatores de prognóstico como o rácio neutrófilo-linfócito (N/L), o rácio plaqueta-linfócito (P/L), o valor de LDH, o IMC, o *Performance Status* (avaliado pela escala ECOG), o valor de albumina e das proteínas totais.

As variáveis quantitativas (tabela 1) incluem a idade, o índice de comorbilidades de Charlson, a carga tabágica, a expressão de PD-L1, o valor dos neutrófilos, linfócitos, plaquetas, LDH, albumina, proteínas, o rácio neutrófilo-linfócito e o rácio plaqueta-linfócito inicial, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, a altura, peso e IMC inicial, a sobrevivência livre de progressão, o tempo de sobrevivência global, o tempo de seguimento sobre tratamento de 1<sup>a</sup> linha e o tempo de seguimento total.

As variáveis qualitativas (tabela 2) incluem o sexo, o *status* tabágico e exposição tabágica, o tipo histológico do tumor, a presença de mutações e quais essas mutações, o estadio, o tratamento de 1<sup>a</sup> linha, a *performance status*, a ocorrência de progressão e a ocorrência de óbito. Foram criadas variáveis categóricas para o LDH, albumina, proteínas e IMC, por forma a dividir os doentes entre grupos. Adicionalmente, dividiram-se os doentes em dois grupos consoante o valor do rácio neutrófilo-linfócito, considerando o *cut-off* de rácio N/L=4 (32), que se comprovou definir valor prognóstico. Também para o rácio P/L, procedeu-se à divisão dos doentes em dois grupos, rácio P/L $\geq$ 169 e rácio P/L<169, atendendo ao *cut-off* de 169, como sendo um potencial indicador de prognóstico. (33)

**Tabela 1** – Descrição das variáveis quantitativas.

Variável		Descrição
Idade		Idade do doente aquando do diagnóstico.
Índice de Comorbilidades de Charlson		Pontuação no índice de Comorbilidades de Charlson, de 0 a 37 pontos.
Carga Tabágica		Carga tabágica (para os doentes fumadores ou ex-fumadores) em unidades maço/ano.
Expressão PD-L1 (%)		A percentagem da expressão de PD-L1 pelas células do tumor.
Neutrófilos	Inicial	O valor de neutrófilos em $10^3/\mu\text{L}$ .
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Linfócitos	Inicial	O valor de linfócitos em $10^3/\mu\text{L}$ .
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Plaquetas	Inicial	O valor de plaquetas em $10^3/\mu\text{L}$ .
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
LDH	Inicial	O valor de lactato desidrogenase em U/L.
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Albumina	Inicial	O valor de albumina em g/dL.
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Proteínas Totais	Inicial	O valor de proteínas totais em g/dL.
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Altura		A altura dos doentes em cm.
Peso		O peso dos doentes aquando do diagnóstico em kg.
IMC		O índice de massa corporal inicial em $\text{kg}/\text{m}^2$ .
Rácio N/L	Inicial	A razão entre neutrófilos e linfócitos.
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Rácio P/L	Inicial	A razão entre plaquetas e linfócitos.
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
	Sobrevivência livre de progressão	O tempo desde o diagnóstico até à progressão da doença, se aplicável.

Outcomes	Sobrevivência global	O tempo desde o diagnóstico até ao falecimento, se aplicável.
	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	O tempo total de seguimento sob tratamento de 1ª linha, ou seja, o período entre o início do tratamento e a data da progressão da doença, a data do último dia de colheita dos dados ou data de óbito (se a progressão não tiver ocorrido).
	Tempo de seguimento total	O tempo de seguimento desde o diagnóstico até ao falecimento ou até à data do último dia de colheita dos dados.

**Tabela 2** – Descrição das variáveis qualitativas.

Variável		Descrição
Sexo		Sexo dos doentes. Pode ser “masculino” ou “feminino”.
Status tabágico		Hábitos tabágicos dos doentes, presentes ou passados. Pode assumir “não fumador”, “fumador”, “ex-fumador” e “sujeito a exposição passiva”.
Exposição tabágica		Variável dicotómica caracterizando os doentes em “expostos” ou “não expostos” ao fumo do tabaco.
Tipo histológico do tumor		O diagnóstico histológico do tumor, dividindo-se em “adenocarcinoma”, “carcinoma epidermóide” ou “pleomórfico”.
Presença de mutações		A presença ou ausência de mutações com terapêutica dirigida.
Mutações		Qual a mutação encontrada tendo como possibilidades “EGFR”, “ALK”, “ROS1”, “MET”, “BRAF” ou “KRAS”.
Estadio (dicotómica)		Divisão em tumores no estadio III ou estadio IV.
Estadio		Estadiamento do tumor com base no sistema TNM, assumindo as possibilidades de “estadio IIIA”, “estadio IIIB”, “estadio IIIC”, “estadio IVA” e “estadio IVB”.
Tratamento de 1ª linha		Qual o tratamento de 1ª linha realizado, podendo ser “quimioterapia”, “imunoterapia”, “inibidores da tirosina cinase” ou “quimioterapia e imunoterapia”.
Performance Status		Estado funcional dos doentes aquando do diagnóstico através da escala de <i>performance status</i> ECOG, que pode assumir valores entre 0 e 5.
Rácio N/L	Inicial	Divisão dos doentes em dois grupos de acordo com o valor do rácio neutrófilos-linfócitos: um grupo para rácio N/L < 4 e outro grupo para rácio N/L ≥ 4. (32)
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Rácio P/L	Inicial	Divisão dos doentes em dois grupos de acordo com o valor do rácio plaquetas-linfócitos: um grupo para rácio P/L < 169 e outro grupo para rácio P/L ≥ 169. (33)
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
LDH (por grupos)	Inicial	Divisão dos doentes em dois grupos de acordo com o valor do LDH: um grupo para valores dentro do normal (125-220 U/L) e outro grupo para valores de LDH elevados (>220 U/L).
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
Albumina (por grupos)	Inicial	Divisão dos doentes em dois grupos de acordo com o valor da albumina: um grupo para valores dentro do normal (3,20 g/dL
	1 mês após o início do tratamento	

	2 meses após o início do tratamento	-4,60 g/dL) e outro grupo para valores de albumina baixos (<3,20 g/dL).
Proteínas totais (por grupos)	Inicial	Divisão dos doentes em dois grupos de acordo com o valor das proteínas totais: um grupo para valores dentro do normal (6,40 g/dL - 8,30 g/dL) e outro grupo para valores de proteínas totais baixos (<6,40 g/dL).
	1 mês após o início do tratamento	
	2 meses após o início do tratamento	
IMC (por grupos)		Divisão dos doentes em 3 grupos de acordo com o valor de IMC à data do diagnóstico: IMC dentro do normal, IMC baixo e IMC elevado.
Ocorrência de progressão		Ocorrência de progressão da doença durante o período de tratamento. Assume as possibilidades de “progrediu” ou “não progrediu”.
Ocorrência de óbito		Ocorrência de óbito durante o período de tempo compreendido pelo estudo. Assume as possibilidades de “falecido” ou “sobrevive”.

## Metodologia Estatística

Na análise estatística descritiva, as variáveis quantitativas foram descritas em termos de média, desvio-padrão (DP), mediana e valores mínimo e máximo; por seu turno, as variáveis qualitativas foram descritas em termos de frequência absoluta e frequência relativa (sob a forma de percentagem). Nos testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 0,05.

Para averiguar se as variáveis seguiam uma distribuição normal, recorreu-se ao teste de Kolmogorov-Smirnov (para  $n > 30$ ) ou ao teste de Shapiro-Wilk (para  $n < 30$ ) conforme o mais adequado em relação ao tamanho da amostra. Para comparar as médias dos *outcomes* entre 2 grupos da mesma variável (qualitativa), utilizou-se o teste de Mann-Whitney quando não se verificou normal distribuição da amostra ou o teste t para amostras independentes quando esta estava assegurada. Já para comparar médias dos *outcomes* em relação a variáveis com mais do que 2 grupos e, uma vez mais, sem normal distribuição dos dados assegurada, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Para as comparações múltiplas envolvendo os vários grupos submetidos ao teste utilizou-se a correção de Bonferroni. Apresenta-se sempre o *p*-value exato dos testes, exceto nas situações em que não foi possível obtê-lo, tendo-se reportado o *p*-value assintótico e identificado os casos em que isso ocorreu.

Avaliaram-se, ainda, as correlações entre as variáveis quantitativas e os *outcomes* recorrendo à correlação de Spearman, por não haver normal distribuição dos dados dos *outcomes*.

Finalmente, procedeu-se à análise da sobrevivência através do recurso à curva de Kaplan-Meier e à estatística Log-rank.

É de referir ainda que, para a estatística inferencial, se realizaram testes utilizando a totalidade da base de dados e, posteriormente, se realizaram novos testes dividindo a amostra pelo tipo de tratamento de 1ª linha realizado. Foram preenchidos com um hífen os campos das tabelas correspondentes a testes que não se puderam realizar, por reduzido número de elementos amostrais em cada grupo.

## Capítulo 3

### Resultados

Foram recolhidos dados de doentes diagnosticados e tratados ao longo de três anos, pelo serviço de Pneumologia da Unidade Local de Saúde da Guarda, contabilizando um total de sessenta e sete doentes, cinquenta (74,6%) dos quais do **sexo** masculino. A **idade** média ao diagnóstico foi de  $70,18 \pm 9,03$  anos (mediana de 70, mínimo de 41 e máximo de 87). As **comorbilidades** dos doentes foram avaliadas através do *Charlson Comorbidity Index* pontuando um número cada vez maior quanto maior for o número de comorbilidades que o doente possua; neste grupo de doentes a média do índice de comorbilidades foi de 8,53, sendo que a pontuação mais comum foi de 9 pontos. Quanto aos **hábitos tabágicos**, 37 doentes (55,2%) tiveram exposição tabágica ao longo da sua vida: 11 dos quais eram fumadores ativos (19,4%), 21 tinham sido fumadores no passado (31,3%) e 3 tinham importante exposição passiva ao fumo do tabaco (4,5%). Quanto à **carga tabágica**, expressa em unidades maço-ano, a média foi de 51,25 UMAs. Contabilizaram-se 11 (16,4%) sem história de consumo de tabaco no passado nem no presente.

O **tipo histológico** de tumor mais comum na amostra foi o adenocarcinoma em 41 (61,2%), seguindo-se o carcinoma epidermóide em 21 doentes (31,3%) e, por fim, o carcinoma pleomórfico, encontrado apenas num doente. A **expressão de PD-L1** variou entre 0% e 100%, tendo média de 28,38% ( $\pm 32,40$ ). Em 35 doentes foram encontradas **mutações** com alvo terapêutico: 19 (28,4%) para o EGFR, 7 (10,4%) para o KRAS, 3 (4,5%) para o ALK, 3 (4,5%) para o BRAF, 2 (3,0%) para o ROS1 e 1 (1,5%) para o MET.

No que concerne ao **estadiamento** TNM dos tumores, 14 (20,9%) foram diagnosticados em estadio III, sendo que 6 (9,0%) se encontravam em estadio IIIA, 4 (6,0%) em estadio IIIB e 4 (6,0%) em estadio IIIC. Em estadio IV diagnosticaram-se 42 tumores (62,7%), 30 (44,8%) deles em estadio IVA e 12 (17,9%) em estadio IVB.

A maior parte dos doentes foi tratada com quimioterapia como **tratamento de 1ª linha**, perfazendo um total de 28 (41,8%). Treze doentes (19,4%) receberam imunoterapia em monoterapia como terapêutica de 1ª linha, 14 (20,9%) receberam inibidores da tirosina cinase e 11 (16,4%) receberam quimioterapia e imunoterapia em conjunto.

Quanto ao **performance status**, documentou-se um PS ECOG de 1 na maioria dos doentes, correspondendo a 31 (46,3%); em 20 (29,9%) registou-se PS ECOG de 0 e um PS ECOG de 2 foi registado num único doente.

Os valores analíticos foram recolhidos em três momentos distintos. Quanto aos valores registados inicialmente, 1 mês e 2 meses após o início do tratamento, a média dos valores de **neutrófilos** foi diminuindo, registando-se os valores de  $8,00 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $5,18 \times 10^3/\mu\text{L}$  e  $4,57 \times 10^3/\mu\text{L}$ , respetivamente. A média dos valores de **linfócitos** inicial foi de  $1,79 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $1,88 \times 10^3/\mu\text{L}$  1 mês após o início do tratamento e  $2,16 \times 10^3/\mu\text{L}$  2 meses após o início do tratamento. Quanto às **plaquetas**, os valores médios obtidos foram de  $326,08 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $267,03 \times 10^3/\mu\text{L}$  e  $272,16 \times 10^3/\mu\text{L}$  ao início, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, respetivamente. Os valores médios de **LDH** registados foram de 251,06 U/L, 241,00 U/L, 223,92 U/L ao início, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, respetivamente. A média dos valores de **albumina** foi de 3,58 g/dL, 3,25 g/dL e 3,30 g/dL ao início, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, respetivamente. Por fim, a média dos valores de proteínas registados foi de 6,46 g/dL, 5,76 g/dL e 6,62 g/dL ao início, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, respetivamente.

O valor médio de **IMC** inicial foi de  $23,98 \text{ kg/m}^2 (\pm 3,62)$ , sendo que 26 (38,8%) pessoas apresentavam IMC dentro dos valores normais, 4 (6%) pessoas apresentavam IMC baixo, menor que  $18,5 \text{ kg/m}^2$  e 20 (29,9%) pessoas apresentavam IMC superior ao normal, maior que  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Foram calculados os rácios neutrófilo-linfócito e plaqueta-linfócito previamente ao início da terapêutica, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento. Para o **rácio N/L** obtiveram-se os valores médios de 5,65, 3,31 e 3,05 inicial, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, respetivamente. Trinta doentes (44,8%) tiveram rácio N/L inicial  $<4$  e 36 (53,7%) doentes tiveram rácio N/L inicial  $\geq 4$ . O valor de cut-off de 4 teve sensibilidade de 57% e 64% e especificidade de 46% e 48% para 6 meses e 12 meses após o diagnóstico, respetivamente, para o evento “progressão” e, relativamente ao evento “óbito”, uma sensibilidade de 75% e 63% para os 6 meses e 12 meses após o diagnóstico, respetivamente, e especificidade de 48% para ambos os momentos.

Por sua vez, para o **rácio P/L** determinaram-se os valores médios de 226,15, 172,96 e 169,86 ao início, 1 mês após o início do tratamento e 2 meses após o início do tratamento, respetivamente. Verificou-se que 26 doentes (38,8%) tiveram rácio P/L inicial  $<169$  e 40

doentes (59,7%) tiveram um rácio P/L inicial  $\geq 4$ . O valor de *cut-off* de 169 tem, para 6 meses e 12 meses após o diagnóstico, um valor de sensibilidade de 86% para ambas as situações e especificidade de 42% e 46%, respetivamente, para o evento “progressão”. Para o evento “óbito”, considerando os períodos de 6 e 12 meses, tem-se um valor de sensibilidade de 100% e 75% e especificidade de 45% e 44%, respetivamente.

Em relação aos *outcomes* verificou-se que 32 pessoas (47,8%) apresentaram progressão da doença e 44 doentes (65,7%) vieram a falecer. A **sobrevivência livre de progressão** média foi de 16,31 ( $\pm 12,67$ ) meses e a **sobrevivência global** médio foi de 21,13 ( $\pm 19,97$ ) meses. O **tempo médio de seguimento sob tratamento de 1ª linha** foi de 19,42 ( $\pm 18,33$ ) meses e o **tempo de seguimento total** médio foi de 25,51 ( $\pm 23,19$ ) meses.

**Tabela 3** – Análise descritiva dos *outcomes* atendendo ao tratamento de 1ª linha realizado.

	Outcomes							
	Sobrevivência livre de progressão		Sobrevivência global		Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha		Tempo de seguimento total	
	Média $\pm$ DP (mediana)	Min Máx.	Média $\pm$ DP (mediana)	Min. Máx.	Média $\pm$ DP (mediana)	Min. Máx.	Média $\pm$ DP (mediana)	Min. Máx.
Quimioterapia	18,27 $\pm$ 15,55 (14,03) N=18	3,2 57,6	26,66 $\pm$ 24,71 (19,97) N=22	1,5 108,0	21,25 $\pm$ 22,86 (13,50) N=28	1 109	32,00 $\pm$ 30,39 (19,50) N=28	1 109
Imunoterapia	12,73 $\pm$ 4,74 (11,60) N=7	4,3 18,7	14,82 $\pm$ 9,55 (12,98) N=8	3,9 34,1	13,23 $\pm$ 6,83 (13,00) N=13	3 31	16,77 $\pm$ 9,14 (14,00) N=13	3 33
Inibidores da Tirosina Cinase	20,50 $\pm$ 8,63 (20,98) N=4	9,8 30,3	19,31 $\pm$ 16,52 (13,45) N=8	2,2 48,1	24,93 $\pm$ 19,79 (20,50) N=14	2 74	27,93 $\pm$ 20,50 (28,00) N=14	2 74
Quimioterapia e Imunoterapia	7,28 $\pm$ 3,84 (5,40) N=3	4,7 11,7	10,86 $\pm$ 7,08 (10,50) N=5	1,5 21,3	15,45 $\pm$ 10,97 (15,00) N=11	1 38	17,18 $\pm$ 9,83 (18,00) N=11	1 38

A análise dos valores médios dos *outcomes* em função do tipo de tratamento de 1ª linha realizado, presente na tabela 3, demonstra que a sobrevivência livre de progressão foi superior para o grupo tratado com inibidores da tirosina cinase (20,50  $\pm$  8,63 meses), seguindo-se o grupo de quimioterapia (18,27  $\pm$  15,55 meses), o grupo de imunoterapia (12,73  $\pm$  4,74 meses) e, por fim, o grupo que fez quimioterapia e imunoterapia em conjunto (7,28  $\pm$  3,84 meses).

Por sua vez, a sobrevivência global foi superior no grupo de quimioterapia ( $26,66 \pm 24,71$  meses), seguida pelo grupo de inibidores da tirosina cinase ( $19,31 \pm 16,52$  meses), o grupo de imunoterapia ( $14,82 \pm 9,55$  meses) e, finalmente, o grupo de quimioterapia em conjunto com imunoterapia ( $10,86 \pm 7,08$  meses).

Relativamente ao tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha, o grupo de inibidores da tirosina cinase teve  $24,93 (\pm 19,79)$  meses, correspondendo ao maior valor. Seguiu-se o grupo de quimioterapia ( $21,25 \pm 22,86$  meses), depois o grupo de quimioterapia e imunoterapia em conjunto ( $15,45 \pm 10,97$  meses) e, por fim, o grupo de imunoterapia ( $13,23 \pm 6,83$  meses).

Por último, quanto ao tempo de seguimento total, este foi maior para os doentes que realizaram quimioterapia ( $32,00 \pm 30,39$  meses), seguindo-se do grupo de inibidores da tirosina cinase ( $27,93 \pm 20,50$  meses), o grupo que fez quimioterapia e imunoterapia em conjunto ( $17,18 \pm 9,83$  meses) e, finalmente, o grupo de imunoterapia ( $16,77 \pm 9,14$  meses).

Quanto à **estatística inferencial**, começou-se por realizar as comparações entre as variáveis numéricas e ordinais com os *outcomes*; cujos resultados se apresentam na tabela 4. As variáveis estão presentes na coluna da esquerda, e os quatro *outcomes* considerados neste estudo, podem-se ler na primeira linha.

**Tabela 4** – Correlações de Spearman entre as variáveis numéricas e ordinais com os *outcomes*.

	<i>Outcomes</i>			
	Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	Tempo de seguimento total
Idade	$p=0,252$	$p=0,732$	$p=0,640$	$p=0,857$
Carga Tabágica	$p=0,862$	$p=0,665$	$p=0,244$	$p=0,666$
Expressão PD-L1	$p=0,299$	$p=0,999$	$p=0,560$	$p=0,826$
IMC	$p=0,299$	$p=0,092$	<b><math>p=0,025</math></b> <b><math>r_s=0,317</math></b>	$p=0,074$
Rácio N/L Inicial	$p=0,470$	<b><math>p=0,030</math></b> <b><math>r_s=-0,328</math></b>	$p=0,297$	$p=0,150$
Rácio P/L Inicial	<b><math>p=0,012</math></b> <b><math>r_s=-0,445</math></b>	<b><math>p=0,011</math></b> <b><math>r_s=-0,379</math></b>	<b><math>p=0,012</math></b> <b><math>r_s=-0,308</math></b>	<b><math>p=0,042</math></b> <b><math>r_s=-0,251</math></b>
Índice de Charlson	$p=0,863$	$p=0,453$	$p=0,601$	<b><math>p=0,042</math></b> <b><math>r_s=-0,270</math></b>
Estadiamento	$p=0,810$	$p=0,735$	$p=0,709$	$p=0,215$
<i>Performance Status</i>	$p=0,696$	$p=0,713$	$p=0,134$	$p=0,094$

$r_s$  – coeficiente de correlação; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

As correlações que mostraram ser estatisticamente significativas encontram-se destacadas na tabela 4. Verificou-se uma correlação entre o IMC inicial e o tempo de

seguimento sob tratamento de 1ª linha ( $r_s=0,317$ ;  $p=0,025$ ). Também entre as variáveis rácio neutrófilo-linfócito inicial e tempo de sobrevivência global se verificou uma correlação ( $r_s=-0,328$ ;  $p=0,030$ ). Demonstrou-se ainda uma correlação entre o rácio plaqueta-linfócito inicial e os quatro *outcomes* considerados: sobrevivência livre de progressão ( $r_s=-0,445$ ;  $p=0,012$ ) correspondendo a uma correlação negativa moderada, tempo de sobrevivência total ( $r_s=-0,379$ ;  $p=0,011$ ), tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha ( $r_s=-0,308$ ;  $p=0,012$ ) e tempo de seguimento total ( $r_s=-0,251$ ;  $p=0,042$ ). Por último, verificou-se uma correlação negativa entre o índice de comorbilidades de Charlson e o tempo de seguimento total ( $r_s=-0,270$ ;  $p=0,042$ ).

No seguimento dos testes de correlação, realizou-se a análise multivariada, através de regressões lineares múltiplas envolvendo as variáveis estatisticamente correlacionadas com os *outcomes*, com o intuito de verificar se eram preditores dos mesmos. Para o *outcome* sobrevivência livre de progressão verificou-se que o modelo da variável independente rácio P/L inicial não é estatisticamente significativo ( $p=0,065$ ). Também o modelo envolvendo o *outcome* sobrevivência global, em que se consideraram as variáveis independentes rácio N/L inicial e rácio P/L inicial, não é estatisticamente significativo ( $p=0,091$ ). Por sua vez, o modelo das variáveis independentes IMC e rácio P/L inicial, referentes ao *outcome* tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha não mostrou ser estatisticamente significativo, uma vez que  $p=0,166$ . Por último, para o *outcome* tempo de seguimento total, no modelo com as variáveis independentes rácio P/L inicial e índice de Charlson, também não se verificou significância estatística ( $p=0,135$ ).

De seguida, pretendeu-se comparar os valores médios (neste caso, a mediana) dos *outcomes* para vários grupos que integram as variáveis qualitativas, nomeadamente o sexo, a exposição tabágica, a presença de mutações, o estadiamento (variável dicotómica, apenas III ou IV), o tipo histológico, a performance *status*, o *status* tabágico, a mutação presente, o estadiamento (5 diferentes, desde IIIA a IVB), o tipo de tratamento utilizado em 1ª linha e o IMC. Os valores  $p$  dos testes utilizados para esse efeito encontram-se reportados na tabela 5.

**Tabela 5** – Comparação de *outcomes* para os diferentes grupos pertencentes às variáveis qualitativas.

	<i>Outcomes</i>			
	Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1 <sup>a</sup> linha	Tempo de seguimento total
Sexo	<b><math>p^{\#1}=0,004</math></b>	$p^{\#1}=0,156$	<b><math>p^{\#1}=0,009</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,022</math></b>
Exposição Tabágica	$p^{\#1}=0,067$	$p^{\#1}=0,604$	$p^{\#1}=0,105$	$p^{\#1}=0,245$
Presença de Mutações	$p^{\#1}=0,176$	$p^{\#1}=0,728$	$p^{\#1}=0,271$	$p^{\#1}=0,191$
Estadiamento (dicotómica)	$p^{\#1}=0,083$	$p^{\#1}=0,251$	$p^{\#1}=0,804$	$p^{\#1}=0,130$
Tipo histológico	<b><math>p^{\#1}=0,032</math></b>	$p^{\#1}=0,899$	$p^{\#1}=0,051$	$p^{\#1}=0,393$
<i>Performance Status</i>	$p^{\#1}=0,711$	$p^{\#1}=0,286$	$p^{\#1}=0,276$	$p^{\#1}=0,206$
<i>Status</i> tabágico	<b><math>p^{\#3}=0,008</math></b>	$p^{\#3}=0,084^*$	$p^{\#3}=0,086^*$	$p^{\#3}=0,086^*$
Mutações	$p^{\#3}=0,416$	$p^{\#1}=0,418$	$p^{\#3}=0,247^*$	$p^{\#3}=0,354^*$
Estadiamento	$p^{\#1}=0,833$	$p^{\#3}=0,688^*$	$p^{\#3}=0,997^*$	$p^{\#3}=0,611^*$
Tratamento de 1 <sup>a</sup> linha	$p^{\#3}=0,209^*$	$p^{\#3}=0,206^*$	$p^{\#3}=0,384^*$	$p^{\#3}=0,310^*$
IMC	$p^{\#1}=0,975$	$p^{\#3}=0,356^*$	$p^{\#3}=0,201^*$	$p^{\#3}=0,351^*$

#1- Teste de Mann-Whitney; #3 – Teste de Kruskal-Wallis; \* - p-value assintótico; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

Analisando a informação presente na tabela 5, podemos concluir que, para o sexo, houve diferença estatisticamente significativa entre masculino e feminino quanto à sobrevivência livre de progressão ( $p=0,004$ ), tempo de seguimento sob tratamento de 1<sup>a</sup> linha ( $p=0,009$ ) e tempo de seguimento total ( $p=0,022$ ). Em relação ao tipo histológico, também se puderam verificar diferenças estatisticamente significativas na sobrevivência livre de progressão entre os grupos com adenocarcinoma e carcinoma epidermóide ( $p=0,032$ ). Por fim, em relação ao *status* tabágico, foram evidentes diferenças estatisticamente significativas nos valores de sobrevivência livre de progressão entre os grupos de doentes ( $p=0,008$ ). Recorrendo às comparações múltiplas com a correção de Bonferroni (tabela 5.2) verificou-se que existia diferença estatisticamente significativa apenas entre os *status* de fumador e o *status* de sujeito a exposição passiva ( $p=0,025$ ).

**Tabela 5.1** – Comparações estatisticamente significativas dos *outcomes* para vários grupos encontradas nos testes reportados na tabela 5.

Sobrevivência livre de Progressão				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Sexo	Masculino	23	12,23 ± 8,49 (11,60)	0,004 <sup>#1</sup>
	Feminino	9	26,74 ± 15,90 (21,07)	
Tempo de seguimento sob tratamento de 1 <sup>a</sup> linha				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Sexo	Masculino	50	16,52 ± 17,12 (13,00)	0,009 <sup>#1</sup>
	Feminino	17	27,94 ± 19,61 (20,00)	
Tempo de seguimento total				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Sexo	Masculino	50	21,14 ± 17,90 (15,50)	0,022 <sup>#1</sup>
	Feminino	17	38,35 ± 31,65 (26,00)	
Sobrevivência livre de Progressão				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Tipo histológico	Adenocarcinoma	21	18,98 ± 14,17 (15,73)	0,032 <sup>#1</sup>
	Carcinoma Epidermóide	8	8,71 ± 4,87 (6,53)	
Sobrevivência livre de Progressão				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Status Tabágico	Fumador	5	7,44 ± 4,63 (5,80)	0,008 <sup>#3</sup>
	Ex-fumador	11	11,96 ± 6,07 (12,33)	
	Exposição passiva	3	31,83 ± 12,81 (28,433)	
	Não fumador	4	29,48 ± 20,26 (24,30)	

#1- Teste de Mann-Whitney; #3 – Teste de Kruskal-Wallis;

Nos testes em que se verificou uma diferença estatisticamente significativa nas médias (medianas) dos *outcomes*, presentes na tabela 5.1, no que diz respeito à variável sexo, demonstrou-se que a média da sobrevivência livre de progressão, tempo de seguimento sob tratamento de 1<sup>a</sup> linha e tempo de seguimento total foi superior para o sexo feminino, tomando os valores de 26,74 (± 15,90) meses, 27,94 (± 19,61) meses e 38,35 (± 31,65) meses, respetivamente.

Quanto à sobrevivência livre de progressão nos doentes com tumores de diferente tipo histológico, verificou-se que a média é superior para o grupo com adenocarcinoma correspondendo a 18,98 (± 14,17) meses; por outro lado, no grupo de doentes com carcinoma epidermóide, a sobrevivência livre de progressão médio correspondeu a 8,71 (± 4,87) meses.

Por último, em relação ao *status* tabágico, demonstrou-se que a sobrevivência livre de progressão foi superior para os doentes sujeitos a exposição passiva, seguidos dos não fumadores, depois dos ex-fumadores e, por fim, dos doentes fumadores; as médias da sobrevivência livre de progressão foram 31,83 ( $\pm$  12,81) meses, 29,48 ( $\pm$  20,26) meses, 11,96 ( $\pm$  6,07) meses e 7,44 ( $\pm$  4,63) meses, respetivamente.

**Tabela 5.2** – Comparações múltiplas entre os grupos com diferente *status* tabágico.

p-value <sup>#3</sup>	Comparações múltiplas (com correção de Bonferroni)					
	Fumador – Ex-fumador	Fumador – Não fumador	Fumador – Exposição passiva	Ex-fumador – Não fumador	Ex-fumador – Exposição Passiva	Não fumador – Exposição passiva
<b>0,008</b>	1,000	0,052	<b>0,025</b>	0,413	0,194	1,000

#3 – Teste de Kruskal-Wallis; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

De seguida, pretendeu-se avaliar se existia diferença estatisticamente significativa nos valores dos *outcomes* entre os grupos de rácio N/L, rácio P/L, LDH, albumina e proteínas totais nos três momentos de colheita dos dados, como apresentado na tabela 6.

**Tabela 6** – Comparação dos *outcomes* para os diferentes grupos de rácio neutrófilo-linfócito (<4 e  $\geq$ 4), rácio plaqueta-linfócito (<169 e  $\geq$ 169), LDH (normal e elevado), albumina e proteínas (normal e baixo) inicialmente, 1 mês e 2 meses após o início do tratamento.

		Outcomes			
		Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	Tempo de seguimento total
Rácio N/L	Inicial	$p^{\#1}=0,399$	$p^{\#1}=0,142$	$p^{\#1}=0,410$	$p^{\#1}=0,392$
	1 mês	$p^{\#1}=0,982$	<b><math>p^{\#1}=0,048</math></b>	$p^{\#1}=0,064$	<b><math>p^{\#1}=0,015</math></b>
	2 meses	$p^{\#1}=0,444$	$p^{\#1}=0,089$	$p^{\#1}=0,067$	$p^{\#1}=0,077$
Rácio P/L	Inicial	<b><math>p^{\#1}=0,025</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,017</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,010</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,014</math></b>
	1 mês	<b><math>p^{\#1}=0,021</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,029</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,004</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,023</math></b>
	2 meses	$p^{\#1}=0,681$	$p^{\#1}=0,224$	$p^{\#1}=0,945$	$p^{\#1}=0,951$
LDH	Inicial	$p^{\#1}=0,483$	$p^{\#1}=0,763$	$p^{\#1}=0,324$	$p^{\#1}=0,478$
	1 mês	$p^{\#1}=0,389$	$p^{\#1}=0,990$	$p^{\#1}=0,592$	$p^{\#1}=0,622$
	2 meses	$p^{\#1}=0,861$	$p^{\#1}=0,626$	$p^{\#1}=0,963$	$p^{\#1}=0,997$
Albumina	Inicial	$p^{\#1}=0,393$	$p^{\#1}=0,629$	$p^{\#1}=0,151$	$p^{\#1}=0,179$
	1 mês	-	$p^{\#1}=0,667$	$p^{\#1}=1,000$	$p^{\#1}=0,667$
	2 meses	$p^{\#1}=1,000$	$p^{\#1}=0,533$	$p^{\#1}=0,381$	$p^{\#1}=0,381$
Proteínas	Inicial	$p^{\#1}=0,190$	$p^{\#1}=0,786$	$p^{\#1}=0,860$	$p^{\#1}=1,000$
	1 mês	-	$p^{\#1}=1$	$p^{\#1}=1$	$p^{\#1}=1$
	2 meses	$p^{\#1}=0,667$	$p^{\#1}=0,400$	$p^{\#1}=0,200$	$p^{\#1}=0,200$

#1 – Teste de Mann-Whitney; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

Quanto ao **rácio N/L 1 mês** após o início do tratamento, encontrou-se diferença estatisticamente significativa ( $p=0,048$ ) no tempo (médio) de sobrevivência global entre os grupos com rácio  $< 4$  e rácio  $\geq 4$ , sendo este de 24,88 ( $\pm 21,07$ ) e 16,34 ( $\pm 17,73$ ) meses, respetivamente. Ainda relativamente aos grupos de **rácio N/L 1 mês** após o início do tratamento, verifica-se diferença estatisticamente significativa no tempo de seguimento total,  $p=0,015$ , sendo este superior para o grupo com rácio N/L  $< 4$ , correspondendo a 26,52 ( $\pm 18,85$ ) meses.

Quanto ao **rácio P/L inicial**, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de rácio P/L  $\geq 169$  e P/L  $< 169$  em relação a todos os *outcomes*, nomeadamente sobrevivência livre de progressão ( $p=0,025$ ), sobrevivência global ( $p=0,017$ ), tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha ( $p=0,010$ ) e tempo de seguimento total ( $p=0,014$ ). Em todos os casos pôde verificar-se que o tempo até à progressão da doença ou o tempo de sobrevivência foi superior no grupo com rácio P/L  $< 169$ : 18,49 ( $\pm 9,44$ ) meses de sobrevivência livre de progressão, 30,55 ( $\pm 25,46$ ) meses de sobrevivência global, 21,69 ( $\pm 12,10$ ) meses de tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha e, finalmente, tempo de seguimento total de 28,81 ( $\pm 20,05$ ) meses.

Também em relação ao **rácio P/L 1 mês** após o início do tratamento, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todos os *outcomes* avaliados, nomeadamente, sobrevivência livre de progressão ( $p=0,021$ ), sobrevivência global ( $p=0,029$ ), tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha ( $p=0,004$ ) e tempo de seguimento total ( $p=0,023$ ). Uma vez mais, a média dos *outcomes*, em meses, foi superior para o grupo com P/L  $< 169$ , tendo-se verificado 17,19 ( $\pm 9,29$ ) meses de sobrevivência livre de progressão, 26,08 ( $\pm 22,01$ ) meses de sobrevivência global, 20 ( $\pm 12,09$ ) meses de tempo sob tratamento de 1ª linha e 25,90 ( $\pm 17,77$ ) meses de tempo de seguimento total.

Por fim, considerando as variáveis LDH, albumina e proteínas, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre os *outcomes* para os diferentes grupos, como se pode observar na tabela 6.

**Tabela 6.1** – Médias de *outcomes* para as variáveis em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como apresentado na tabela 6.

Sobrevivência global				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio N/L 1 mês	<4	27	24,88 ± 21,07 (19,77)	0,048
	≥4	15	16,34 ± 17,73 (12,00)	
Tempo de seguimento total				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio N/L 1 mês	<4	46	26,52 ± 18,85 (21,00)	0,015
	≥4	18	20,89 ± 27,18 (12,50)	
Sobrevivência livre de progressão				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	12	18,49 ± 9,44 (16,57)	0,025
	≥169	19	12,76 ± 10,52 (11,33)	
Sobrevivência global				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	15	30,55 ± 25,46 (21,90)	0,017
	≥169	29	16,26 ± 14,70 (13,33)	
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	26	21,69 ± 12,10 (18,00)	0,010
	≥169	40	17,02 ± 20,76 (12,00)	

Tempo de seguimento total				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	26	28,81 ± 20,05 (24,50)	0,014
	≥169	40	21,48 ± 21,96 (15,00)	
Sobrevivência livre de progressão				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L 1 mês	<169	17	17,19 ± 9,29 (16,13)	0,021
	≥169	14	12,28 ± 11,25 (11,27)	
Sobrevivência global				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L 1 mês	<169	23	26,08 ± 22,01 (21,30)	0,029
	≥169	19	16,68 ± 16,78 (12,33)	
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L 1 mês	<169	42	20,00 ± 12,09 (16,50)	0,004
	≥169	22	17,86 ± 26,8 (11,00)	
Tempo de seguimento total				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L 1 mês	<169	42	25,90 ± 17,77 (21,00)	0,023
	≥169	22	23,09 ± 27,52 (12,50)	

De seguida, procedeu-se à comparação das médias (ou medianas) dos *outcomes* entre os grupos de cada variável (rácio N/L, rácio P/L, LDH, albumina e proteínas) mas, desta vez, dividindo os doentes pelo tipo de terapêutica de primeira linha que realizaram: quimioterapia, imunoterapia, inibidores da tirosina cinase e quimioterapia e imunoterapia em conjunto, sendo apresentados os resultados desses testes nas tabelas 7, 8, 9 e 10, respetivamente.

**Tabela 7** – Comparação da média (ou mediana) dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L e LDH nos doentes que realizaram **quimioterapia** como terapêutica de 1ª linha.

		Outcomes			
		Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	Tempo de seguimento total
Rácio N/L	Inicial	$p^{\#1}=0,961$	$p^{\#1}=0,314$	$p^{\#1}=0,130$	$p^{\#1}=0,311$
	1 mês	$p^{\#1}=0,721$	$p^{\#1}=0,071$	$p^{\#1}=0,435$	$p^{\#1}=0,182$
	2 meses	$p^{\#1}=1,000$	$p^{\#1}=0,395$	$p^{\#1}=0,309$	$p^{\#1}=0,484$
Rácio P/L	Inicial	$p^{\#1}=0,350$	<b><math>p^{\#1}=0,047</math></b>	<b><math>p^{\#1}=0,047</math></b>	$p^{\#1}=0,051$
	1 mês	$p^{\#1}=0,230$	$p^{\#1}=0,059$	$p^{\#1}=0,150$	$p^{\#1}=0,137$
	2 meses	$p^{\#1}=0,815$	$p^{\#1}=0,766$	$p^{\#1}=0,340$	$p^{\#1}=0,583$
LDH	Inicial	$p^{\#1}=0,417$	$p^{\#1}=0,917$	$p^{\#1}=0,600$	$p^{\#1}=0,789$
	1 mês	$p^{\#1}=0,961$	$p^{\#1}=0,815$	$p^{\#1}=0,950$	$p^{\#1}=0,910$
	2 meses	$p^{\#1}=0,962$	$p^{\#1}=0,970$	$p^{\#1}=0,947$	$p^{\#1}=0,904$

#<sub>1</sub> – Teste de Mann-Whitney; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

Nos doentes que realizaram quimioterapia, verificou-se que houve diferença estatisticamente significativa nos valores dos *outcomes* sobrevivência global e tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha entre os grupos de doentes com rácio P/L inicial  $\geq 169$  e rácio P/L inicial  $< 169$ , tendo-se verificado  $p=0,047$  em ambos os casos. A sobrevivência global no grupo com rácio P/L  $\geq 169$  foi de  $20,32 \pm 18,34$  e o no grupo com rácio P/L  $< 169$  foi de  $40,02 \pm 32,21$  meses. Quanto ao tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha, a média foi de  $17,28 \pm 25,07$  no grupo com rácio P/L  $\geq 169$  e  $25,33 \pm 15,07$  meses no grupo com rácio P/L  $< 169$ .

**Tabela 8** – Comparação da média (ou mediana) dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L, LDH nos doentes que realizaram **imunoterapia** como tratamento de 1ª linha.

		Outcomes			
		Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	Tempo de seguimento total
Rácio N/L	Inicial	$p^{\#2}=0,071$	$p^{\#2}=0,112$	$p^{\#1}=0,069$	<b><math>p^{\#2}=0,022</math></b>
	1 mês	-	-	$p^{\#1}=0,348$	-
	2 meses	$p^{\#2}=0,088$	$p^{\#2}=0,125$	$p^{\#1}=0,057$	$p^{\#2}=0,063$
Rácio P/L	Inicial	<b><math>p^{\#2}=0,024</math></b>	$p^{\#2}=0,070$	<b><math>p^{\#1}=0,043</math></b>	<b><math>p^{\#2}=0,035</math></b>
	1 mês	$p^{\#2}=0,024$	$p^{\#2}=0,337$	$p^{\#1}=0,076$	$p^{\#2}=0,221$
	2 meses	-	$p^{\#2}=0,638$	$p^{\#1}=0,382$	$p^{\#2}=0,804$
LDH	Inicial	-	-	$p^{\#1}=0,606$	$p^{\#2}=0,353$
	1 mês	-	-	$p^{\#1}=0,750$	-
	2 meses	$p^{\#2}=0,815$	$p^{\#2}=0,885$	$p^{\#1}=0,968$	$p^{\#2}=0,761$

#<sub>1</sub> – Teste de Mann-Whitney; #<sub>2</sub> – Teste t para amostras independentes; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

**Tabela 8.1** - Médias de *outcomes* para as variáveis em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, como apresentado na tabela 8.

Tempo de seguimento total				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio N/L inicial	<4	9	20,44 ± 8,08 (21,00)	0,022
	≥4	4	8,50 ± 5,32 (8,50)	
Tempo de seguimento sob tratamento de primeira linha				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	6	17,17 ± 7,19 (15,00)	0,043
	≥169	7	9,86 ± 4,63 (11,00)	

Sobrevivência livre de progressão				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	3	16,89 ± 1,87 (16,93)	0,024
	≥169	4	9,62 ± 3,53 (3,53)	
Tempo de seguimento total				
		N	Média ± DP (mediana)	p-value
Rácio P/L inicial	<169	6	22,33 ± 9,09 (23,00)	0,035
	≥169	7	12,00 ± 6,38 (13,00)	

Uma vez isolados os doentes que realizaram imunoterapia como terapêutica de 1ª linha, pode observar-se, para o **rácio N/L inicial**, diferenças estatisticamente significativas no tempo total de seguimento ( $p=0,022$ ), entre os grupos com rácio N/L<4 e rácio N/L≥4. O tempo de seguimento total médio foi superior para o grupo com rácio N/L<4 quando comparado com o grupo em que o rácio N/L≥4, como exposto na tabela 8.1.

Por sua vez, também no caso do **rácio P/L inicial**, se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas médias da sobrevivência livre de progressão ( $p=0,024$ ), do tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha ( $p=0,043$ ) e do tempo de seguimento total ( $p=0,035$ ) entre os grupos com rácio P/L ≥169 e com rácio P/L<169. Como consta na tabela 8.1, os valores médios dos *outcomes* foram superiores para os grupos em que o rácio P/L<169.

**Tabela 9** – Comparação da média dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L e LDH nos doentes que realizaram tratamento de 1ª linha com **inibidores da tirosina cinase**.

		Outcomes			
		Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	Tempo de seguimento total
Rácio N/L	Inicial	$p^{#2}=0,935$	$p^{#2}=0,587$	$p^{#2}=0,170$	$p^{#2}=0,524$
	1 mês	-	$p^{#2}=0,431$	$p^{#2}=0,214$	$p^{#2}=0,143$
	2 meses	-	-	-	-
Rácio P/L	Inicial	-	$p^{#2}=0,376$	$p^{#2}=0,507$	$p^{#2}=0,949$
	1 mês	-	$p^{#2}=0,966$	$p^{#2}=0,882$	$p^{#2}=0,754$
	2 meses	-	$p^{#2}=0,433$	$p^{#2}=0,628$	$p^{#2}=0,456$
LDH	Inicial	-	$p^{#2}=0,966$	$p^{#2}=0,549$	$p^{#2}=0,446$
	1 mês	-	-	$p^{#2}=0,728$	$p^{#2}=0,983$
	2 meses	-	-	$p^{#2}=0,944$	$p^{#2}=0,939$

#2 - Teste t para amostras independentes;

No que se refere ao grupo de doentes que fizeram terapêutica com inibidores da tirosina cinase, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* entre os vários grupos de doentes pertencentes às variáveis qualitativas avaliadas.

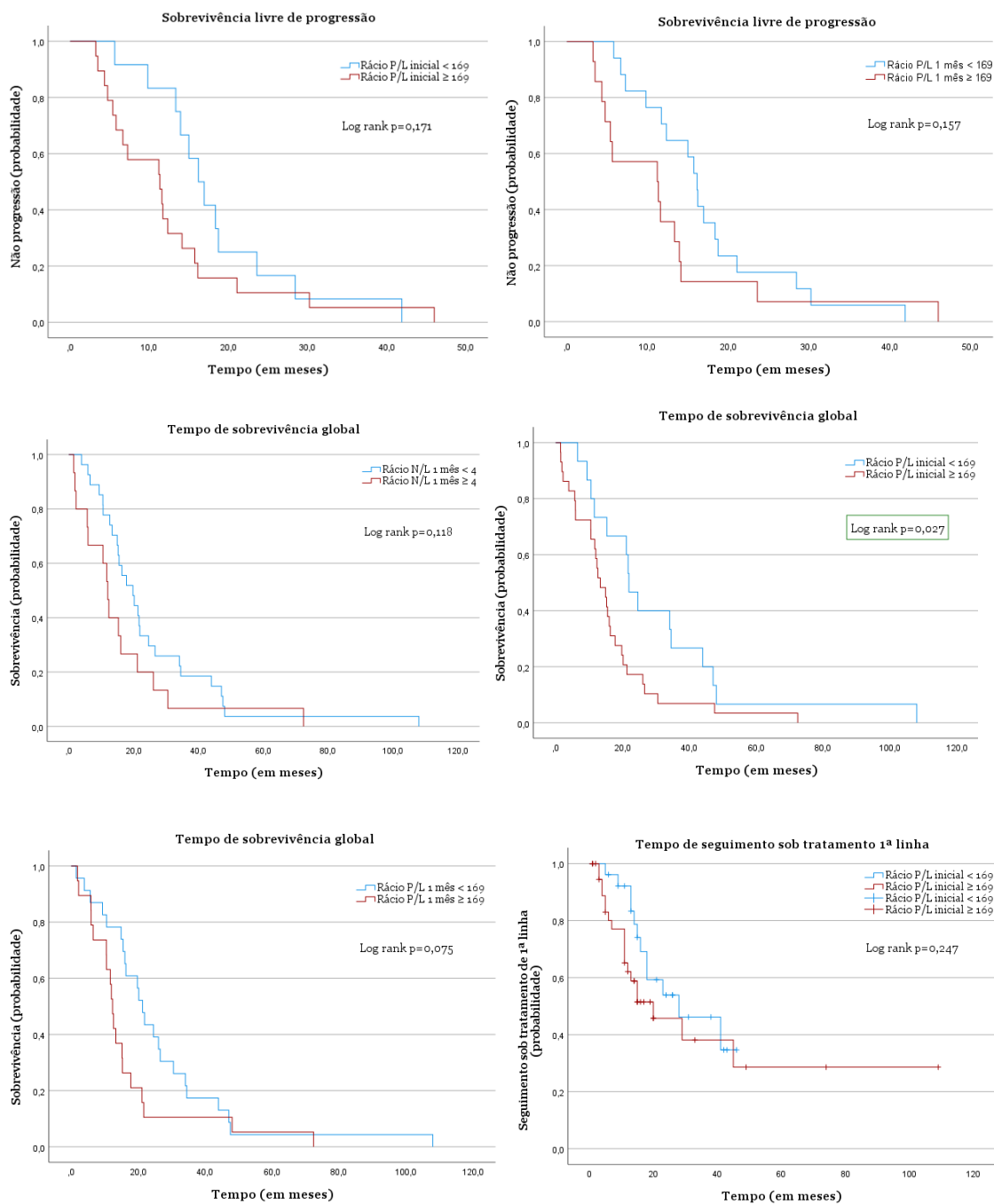
**Tabela 10** – Comparação da média dos valores dos *outcomes* para os vários grupos de rácio N/L, rácio P/L e LDH nos doentes que realizaram tratamento de 1ª linha com **quimioterapia e imunoterapia**.

		Outcomes			
		Sobrevivência livre de progressão	Sobrevivência global	Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	Tempo de seguimento total
Rácio N/L	Inicial	-	$p^{#2}=0,944$	$p^{#2}=0,908$	$p^{#2}=0,824$
	1 mês	-	-	$p^{#2}=0,489$	$p^{#2}=0,579$
	2 meses	-	-	$p^{#2}=0,200$	$p^{#2}=0,127$
Rácio P/L	Inicial	-	-	$p^{#2}=0,077$	$p^{#2}=0,165$
	1 mês	-	-	$p^{#2}=0,052$	$p^{#2}=0,137$
	2 meses	-	-	$p^{#2}=0,634$	$p^{#2}=0,374$
LDH	Inicial	-	-	$p^{#2}=0,227$	$p^{#2}=0,110$
	1 mês	-	-	$p^{#2}=0,246$	$p^{#2}=0,124$
	2 meses	-	-	$p^{#2}=0,802$	$p^{#2}=0,639$

#2 - Teste t para amostras independentes;

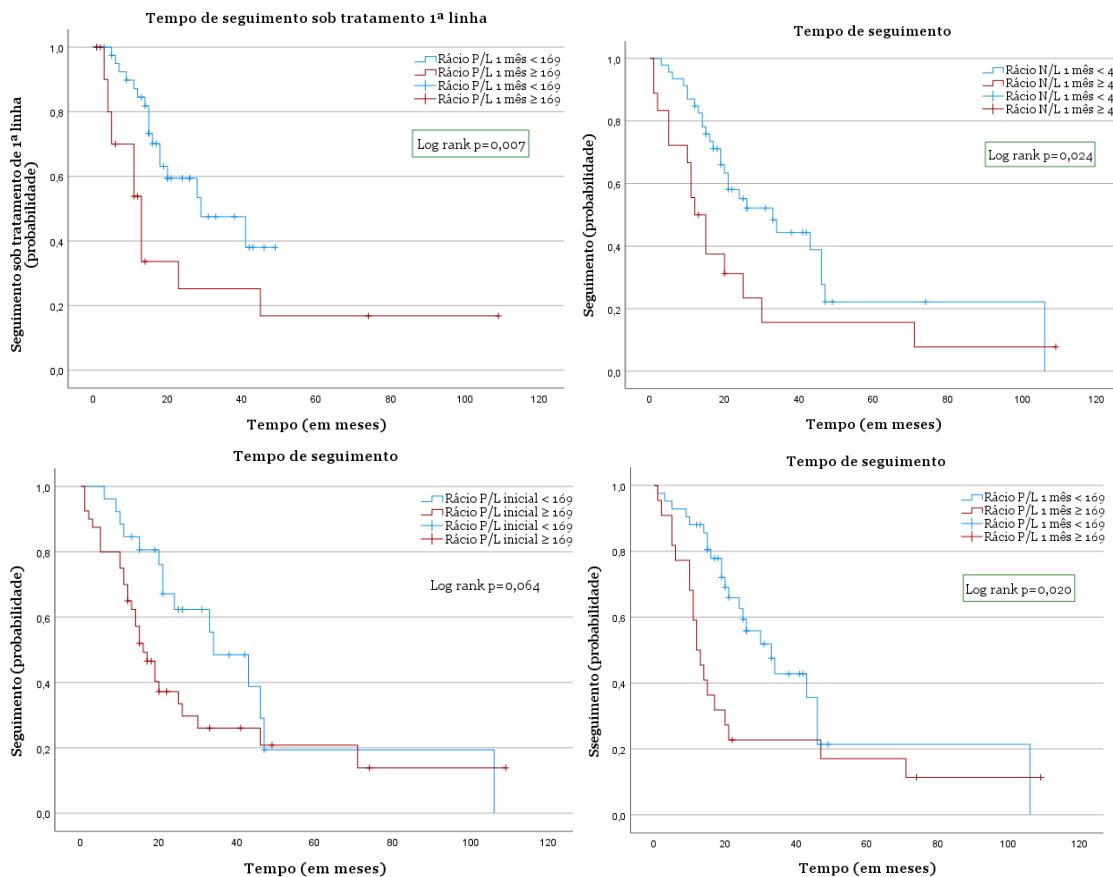
Para os doentes que realizaram tratamento com quimioterapia e imunoterapia concomitantemente, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos *outcomes* entre os vários grupos de doentes.

Por último, procedeu-se à análise de sobrevivência analisando as variáveis: rácio P/L inicial, rácio P/L 1 mês, rácio N/L inicial e rácio N/L 1 mês. As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão são apresentadas na figura 1.



Assinalados com retângulo – testes log rank com significado estatístico (nível de significância de 0,05).

**Figura 1** – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença.



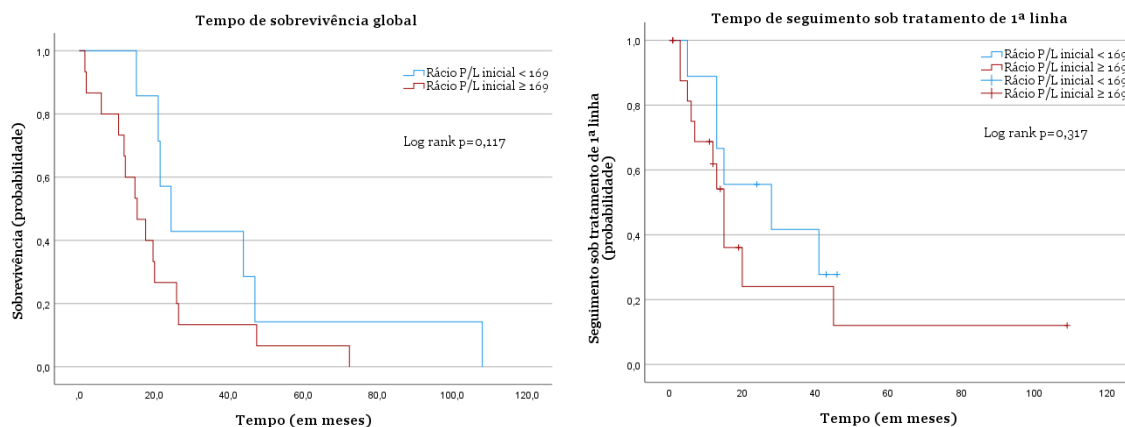
Assinalados com retângulo – testes log rank com significado estatístico (nível de significância de 0,05).

**Figura 1** (continuação) – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença.

Na análise do tempo de sobrevivência global, verificou-se que o rácio P/L inicial apresenta diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,027$ ), sendo esta superior para o grupo com rácio P/L inicial  $\geq 169$ .

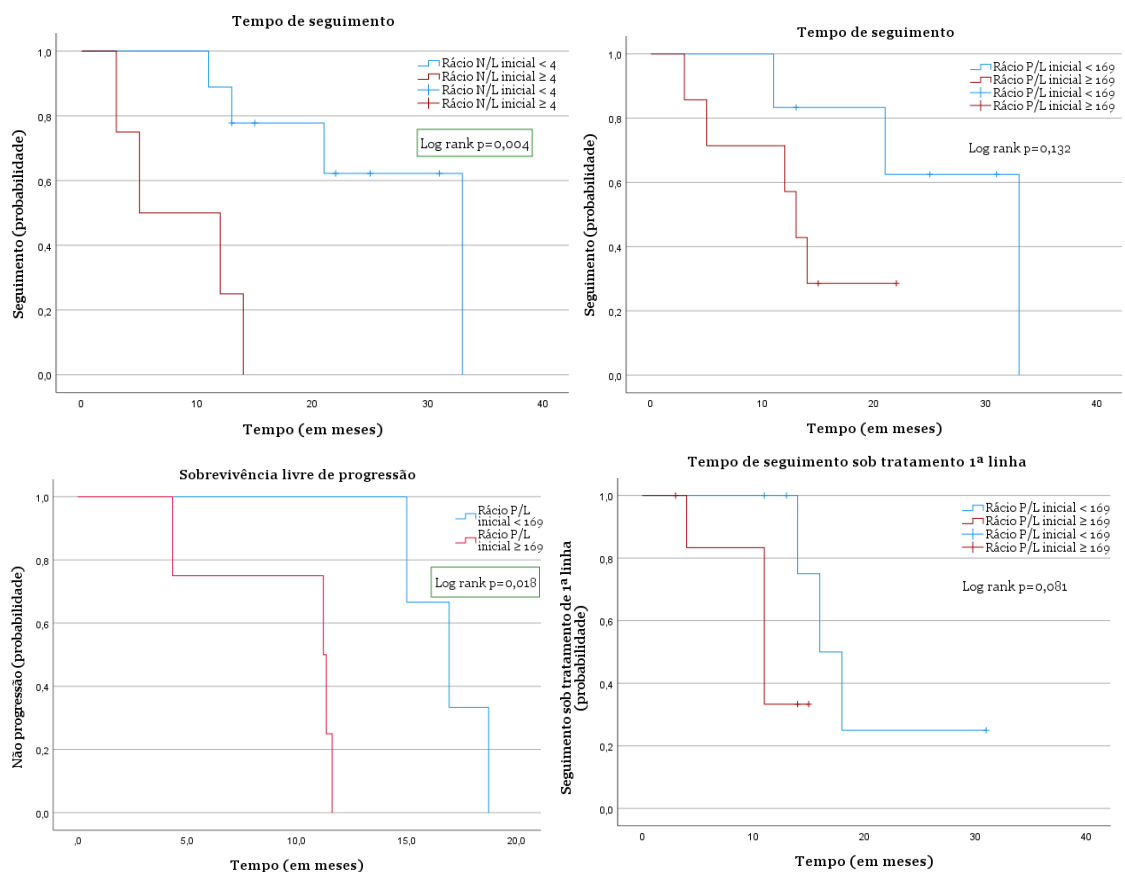
Também se verificou, na análise do tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha, nos doentes com diferentes rácios P/L 1 mês após o início do tratamento, uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,007$ ) na probabilidade de ocorrer “progressão”, sendo esta maior no caso dos doentes pertencentes ao grupo com rácio  $\geq 169$ .

Em relação ao tempo de seguimento total verificou-se que o rácio N/L 1 mês após o início do tratamento ( $p=0,024$ ) e o rácio P/L 1 mês após o início do tratamento ( $p=0,020$ ) apresentam diferenças estatisticamente significativas na probabilidade de ocorrer o óbito, sendo que o grupo com rácio N/L  $\geq 4$  e o grupo com rácio P/L  $\geq 169$  são aqueles onde as probabilidades são superiores.



**Figura 2** – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença nos doentes que realizaram **quimioterapia** como terapêutica de 1ª linha.

Na figura 2, apresenta-se, sob a forma de gráfico, a análise de sobrevivência e progressão da doença em doentes que realizaram tratamento com quimioterapia em 1ª linha, não se encontrando diferenças estatisticamente significativas na probabilidade de ocorrência de progressão ou óbito ( $p > 0,05$ ).



Assinalados com retângulo – testes log rank com significado estatístico (nível de significância de 0,05).

**Figura 3** – Gráficos das curvas Kaplan-Meier de sobrevivência e progressão da doença nos doentes que realizaram **imunoterapia** como terapêutica de 1ª linha.

Na figura 3, apresenta-se, sob a forma de gráfico, a análise de sobrevivência e progressão da doença relativa aos indivíduos que realizam tratamento com imunoterapia em 1<sup>a</sup> linha.

Na análise de sobrevivência considerando o tempo de seguimento total, apesar do reduzido número de elementos em cada grupo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na probabilidade de ocorrência de óbito ( $p=0,004$ ) entre os grupos com rácio N/L inicial  $\geq 4$  e rácio  $<4$ , sendo esta superior para o grupo com rácio N/L inicial  $\geq 4$ .

Relativamente à sobrevivência livre de progressão, considerando o rácio P/L inicial, obtiveram-se diferenças estatisticamente significativas na probabilidade de ocorrer progressão ( $p=0,018$ ), sendo esta superior para o grupo em que o rácio P/L inicial foi superior a 169.



## Capítulo 4

### Discussão

Este estudo debruçou-se sobre a avaliação do potencial valor prognóstico de parâmetros inflamatórios e nutricionais, tais como o rácio neutrófilo-linfócito, o rácio plaqueta-linfócito, o valor de LDH, albumina e proteínas totais, na sobrevivência livre de progressão e na sobrevivência global em doentes com CPNPC tratados com quimioterapia, imunoterapia, inibidores da tirosina cinase ou quimioterapia e imunoterapia como terapêutica de primeira linha.

As variáveis sexo, tipo histológico e *status* tabágico estiveram associadas a diferenças estatisticamente significativas na média do sobrevivência livre de progressão, tendo este sido menor para o sexo masculino, para o carcinoma epidermóide e para os indivíduos fumadores quando comparados com os indivíduos sujeitos a exposição passiva. O sexo masculino obteve ainda menor média de tempo de seguimento sob tratamento de primeira linha e tempo de seguimento total, sugerindo um pior prognóstico face ao sexo oposto. Os achados referidos podem ser explicados pelo facto de o sexo feminino, o tipo histológico de adenocarcinoma e ser não fumador estarem associados a maior número de mutações alvo. (34) A literatura menciona também o facto de o adenocarcinoma corresponder ao tipo histológico com melhor prognóstico, esperando-se, por isso que o carcinoma epidermóide tenha piores *outcomes* face a outros tipos histológicos. (35) Finalmente, quanto à influência do tabaco, este condiciona uma alteração da resposta ao tratamento, o que pode explicar os piores *outcomes*. (36)

Nilsson *et al.* disserta acerca do impacto das comorbilidades na tomada da decisão clínica, na resposta à terapêutica e no prognóstico; reitera que estas estão associadas a pior prognóstico em doentes com CPNPC. (37) Outro trabalho de investigação indica o índice de comorbilidades de Charlson como um fator de prognóstico, afetando a sobrevivência global, em doentes com CPNPC em estadio IIB-IV. (38) Em concordância com a literatura sobre este aspeto, este trabalho encontrou correlação entre o índice de comorbilidades de Charlson e o tempo de seguimento total, sugerindo que um índice mais elevado se associa com menor tempo de seguimento total (e, por isso, menor tempo de sobrevivência).

Incluindo a totalidade dos doentes, um **rácio plaqueta-linfócito** inicial elevado ( $\geq 169$ ) esteve associado a uma menor média de todos os quatro *outcomes* considerados: a

sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, tempo de seguimento sob tratamento de 1<sup>a</sup> linha e o tempo de seguimento total. Quando efetuada análise aos subgrupos de doentes que fizeram apenas imunoterapia, diversos autores verificaram que um rácio plaqueta-linfócito elevado está associado a pior prognóstico, tanto em termos de sobrevivência livre de progressão como também no que diz respeito ao tempo de sobrevivência global. (20) No entanto, não se encontraram estudos que considerassem um grupo de doentes heterogéneo relativo ao tratamento realizado.

Quanto ao **rácio neutrófilo-linfócito** inicial, prévio ao início do tratamento, não se obtiveram diferenças estatisticamente significativas nos *outcomes* entre os grupos de doentes com rácio N/L <4 e rácio N/L ≥4 nos testes aplicados neste estudo, por outro lado, a literatura sugere que existam diferenças no prognóstico dependendo do valor do rácio: um rácio N/L inicial elevado (≥4) está associado a pior prognóstico. (39,40) Este contraste, entre os achados obtidos e os que se encontram na literatura, pode ser explicado pela baixa amostragem e características heterogéneas do grupo de doentes. Não obstante, verificou-se, no presente estudo, uma correlação negativa moderada entre o rácio neutrófilo-linfócito inicial e o tempo de sobrevivência global, sugerindo que o aumento do valor do rácio N/L inicial conduz a diminuição do tempo de sobrevivência.

Os resultados obtidos mostraram também que um valor de rácio neutrófilo-linfócito elevado (≥4) um mês após o início do tratamento, está relacionado com uma média de sobrevivência global menor do que nos casos em que o rácio neutrófilo-linfócito era <4, bem como um menor tempo de seguimento total, estimando assim um pior prognóstico. Os artigos publicados acerca deste tema reportam também que um rácio N/L elevado se associa a pior resposta com pior prognóstico em termos de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão, no entanto, estes debruçaram-se apenas sobre doentes tratados com imunoterapia. (18,41)

Os resultados obtidos nos testes incluindo a totalidade dos doentes da amostra mostram também que, relativamente ao rácio plaqueta-linfócito um mês após o início do tratamento, existiam diferenças estatisticamente significativas nos valores médios dos quatro *outcomes*; em particular, no grupo com rácio P/L superior a 169 verificou-se menor sobrevivência livre de progressão e menor tempo de sobrevivência global. Vários autores reportam achados nos seus estudos semelhantes a estes; no entanto, estes referem-se a estudos com grupos de doentes abordados apenas com imunoterapia. (19,42)

No que diz respeito apenas aos doentes tratados com **quimioterapia** enquanto terapêutica de primeira linha, verificou-se a influência do rácio plaqueta-linfócito inicial

no prognóstico. Em particular, um rácio P/L inicial  $\geq 169$  condicionou menor média de sobrevivência global e menor tempo médio de seguimento sob tratamento de primeira linha quando comparado com o grupo com rácio  $< 169$ . A evidência é concordante com estes resultados, mostrando que doentes com rácio P/L elevado tiveram pior prognóstico, tendo tido menor tempo de sobrevivência. (43)

Em particular, nos doentes tratados com **imunoterapia**, pôde verificar-se que os doentes com rácio neutrófilo-linfócito inicial  $\geq 4$  tiveram um tempo de seguimento menor, que se pode associar a menor sobrevivência, quando comparados com os doentes com rácio neutrófilo-linfócito  $< 4$ . De resto, este achado vai de encontro ao divulgado pela literatura existente, suportando a ideia de que um rácio N/L elevado está associado a pior prognóstico nos doentes tratados com imunoterapia. (20,42)

À semelhança do exposto para o rácio neutrófilo-linfócito, também no caso do rácio plaqueta-linfócito se atestou que um rácio P/L  $\geq 169$  inicial esteve associado a um pior prognóstico nos doentes sujeitos a tratamento com imunoterapia, condicionando uma sobrevivência livre de progressão da doença mais curta, um menor tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha e menor tempo de seguimento total. Este achado vai, uma vez mais, de encontro ao reportado por diversos trabalhos de investigação e revisão da literatura já publicados: um elevado rácio P/L inicial está associado a pior prognóstico em doentes tratados com imunoterapia. (19,42)

Por sua vez, para o grupo de doentes tratados com **inibidores da tirosina cinase** não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nos quatro *outcomes* considerados, provavelmente em virtude do seu reduzido número amostral. No entanto, a literatura sugere que um rácio N/L baixo à altura do diagnóstico está associado a melhor resposta à terapêutica e melhores *outcomes* nos doentes com CPNPC e mutação EGFR tratados com inibidores da tirosina cinase. (44)

Quanto a outras variáveis testadas, para além dos rácios N/L e P/L, o LDH, a albumina e as proteínas totais, encontrou-se uma correlação estatisticamente significativa entre o IMC e o tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha, o que sugere que decorre maior tempo entre o diagnóstico e a progressão da doença para doentes com valores maiores de IMC inicial. De facto, a literatura sugere que, para doentes tratados com imunoterapia, ter um IMC acima do peso ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) se relaciona com sobrevivência livre de progressão e tempo de sobrevivência mais longos se comparado com ter  $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ . (27)

A evidência científica mostrou que o rácio N/L e o rácio P/L podem servir como potenciais biomarcadores que permitem prever a resposta à terapêutica e o prognóstico em doentes com CPNPC em estadios avançados. (18) Este estudo, em certa medida, parece ser concordante com essas informações: estabeleceu-se associação entre o rácio N/L e o rácio P/L e o prognóstico nalgumas das situações avaliadas, no entanto não foi possível estabelecer uma relação desses biomarcadores com os *outcomes* em todos os casos.

Quanto às limitações do estudo podem enumerar-se aquelas que são inerentes à tipologia de estudo realizado. Por se tratar de um estudo retrospectivo está, invariavelmente, limitado qualitativa e quantitativamente a análises previamente recolhidas, podendo, as variáveis de interesse para o estudo, em alguns casos, estar omissas. Pode assim estar condicionada a possibilidade de aplicar testes estatísticos mais robustos ou até mesmo impedir a realização de testes inferenciais, como aconteceu para as variáveis “albumina” e “proteínas totais” tal era o reduzido número de dados colhidos para essas variáveis. Outra importante limitação prende-se com a variabilidade do tempo de seguimento de cada doente e dificuldade em valorizar a não ocorrência de progressão da doença e não ocorrência de óbito - durante o período de colheita dos dados, enquanto informação com valor prognóstico. Consideraram-se, assim, as variáveis “tempo de seguimento sob tratamento de primeira linha” e “tempo de seguimento total”, tendo consciência de que a sua utilização nos testes estatísticos poderia trazer algum enviesamento aos resultados obtidos.

Podem ainda acrescentar-se às limitações já enumeradas, algumas características da amostra, como o facto de todos os elementos pertencerem apenas a uma instituição de saúde, bem como o seu tamanho, uma vez que, embora compreenda todos os doentes com CPNPC sob tratamento paliativo presentes em hospital de dia na ULSG no período de 2020 a 2022, inclui apenas 67 indivíduos, um número que se revelou pequeno após a análise de subgrupos por tratamento.

A aplicabilidade prática dos achados deste estudo, bem como de outros estudos já publicados que se debruçam sobre a mesma temática, prende-se com o potencial uso das variáveis enquanto biomarcadores, úteis na decisão terapêutica e previsão de prognóstico na prática clínica, sendo ainda vantajosos por se tratarem de dados obtidos de forma fácil, rápida e económica.

Portanto, o impacto dos resultados obtidos poderá vir a ser positivo para a prática clínica, no futuro e após a realização de mais estudos. Os achados obtidos poderão servir para

orientar, em certa medida e em conjunto com outros elementos clínicos, a abordagem terapêutica de doentes com CPNPC em estadios avançados.

No que diz respeito a perspetivas futuras, num próximo estudo pode ser importante procurar atenuar ou resolver as limitações encontradas ao longo da realização do presente estudo, por exemplo, através da inclusão de maior número de doentes, possivelmente com colaboração de outros centros hospitalares, alteração da tipologia de estudo com o objetivo de obter todos os valores analíticos de interesse ou ainda incluir apenas os doentes em que já tenha ocorrido o evento, por forma a evitar enviesamentos dos resultados.

Adicionalmente, esta área carece da realização de mais estudos, procurando o envolvimento de populações diferentes, a gestão de comorbilidades e outras condições confundidoras, bem como, a investigação acerca dos valores de *cut-off* para os diversos biomarcadores (potencialmente adaptados a diferentes populações de doentes), pois, de momento, parece não haver consenso quanto aos valores a considerar.



## Capítulo 5

### Conclusão

Com base nos resultados deste estudo, é possível concluir que os biomarcadores inflamatórios e nutricionais, especialmente o rácio plaqueta-linfócito, mas também o rácio neutrófilo-linfócito elevado, condicionam um pior prognóstico em doentes com CPNPC em estadio avançado, com menor sobrevivência livre de progressão e menor tempo de sobrevivência global.

Outros fatores como o sexo, o tipo histológico e o tabagismo também influenciam a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global, com o sexo masculino, carcinoma epidermoide e tabagismo associados a piores resultados. Além disso, as comorbilidades, representadas pelo índice de Charlson, também parecem desempenhar um papel no prognóstico.

Apesar da congruência com estudos anteriores, destaca-se a necessidade de mais estudos para validar esses biomarcadores e estabelecer cut-offs específicos. A aplicabilidade clínica desses achados é promissora, no entanto, é essencial realizar mais estudos prospectivos e multicêntricos para confirmar e expandir estas descobertas. Esta linha de pesquisa futura pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de abordagens de tratamento mais personalizadas e eficazes em doentes com CPNPC.



## Capítulo 6

### Bibliografia

1. Globocan. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Males, in 2022 [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&sexes=1&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=900&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&sexes=1&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=900&sort_by=value0&include_nmssc=1)
2. Globocan. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Females, in 2022 [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&sexes=2&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=900&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars-compare-populations?mode=cancer&sexes=2&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=900&sort_by=value0&include_nmssc=1)
3. Globocan. Incidence, Both sexes, in 2022 [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=0&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=900&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=0&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=900&sort_by=value0&include_nmssc=1)
4. Globocan. Mortality, Both sexes, in 2022 [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=0&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=900&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables?mode=cancer&sexes=0&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=900&sort_by=value0&include_nmssc=1&types=1)
5. Globocan. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 Portugal [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=0&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=620&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1&types=0&values\\_position=in&cancers\\_h=15](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=0&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=620&sort_by=value0&include_nmssc=1&types=0&values_position=in&cancers_h=15)
6. Globocan. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Males, in 2022 Portugal [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=1&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=620&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1&types=1&values\\_position=in&cancers\\_h=15](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=1&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=620&sort_by=value0&include_nmssc=1&types=1&values_position=in&cancers_h=15)
7. Globocan. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Females, in 2022 Portugal [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em:

- [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=2&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=620&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1&types=1&values\\_position=in&cancers\\_h=15](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=2&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=620&sort_by=value0&include_nmssc=1&types=1&values_position=in&cancers_h=15)
8. Globocan. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Mortality, Both sexes, in 2022 Portugal [Internet]. 2024 [citado 11 de Fevereiro de 2024]. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=0&group\\_populations=1&multiple\\_populations=1&populations=620&sort\\_by=value0&include\\_nmssc=1&types=1&values\\_position=in&cancers\\_h=15](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?mode=cancer&sexes=0&group_populations=1&multiple_populations=1&populations=620&sort_by=value0&include_nmssc=1&types=1&values_position=in&cancers_h=15)
  9. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 1 de Setembro de 2016;48(3):889–902.
  10. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA, Clin M, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584–94.
  11. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Curr Oncol.* 1 de Março de 2022;29(3):1828–39.
  12. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 8661. 12 de Agosto de 2021;22(16):8661.
  13. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology.* 20 de Abril de 2022;40(12):1356–84.
  14. Wu R, Yu S, Ye J, Wang Y, Zhao Z, Liu H, et al. A Multicenter Retrospective Study on the Prognosis of Stage III Unresectable Mutant Non-Small Cell Lung Cancer With Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy. *Front Oncol.* 12 de Julho de 2021;11:692703.
  15. Wang X, Lou Z, Zhang L, Liu Z, Zhang J, Gao J, et al. Evaluation of the prognostic value of derived neutrophil/lymphocyte ratio in early stage non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Medicine.* 10 de Outubro de 2020;99(42).
  16. Park JY, Jang SH, Lee CY, Kim T, Chung SJ, Lee YJ, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Smoking History as Prognostic Factors in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Osimertinib. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 1 de Abril de 2022;85(2):155–64.
  17. Łochowski M, Chałubińska-Fendler J, Zawadzka I, Łochowska B, Rębowski M, Brzeziński D, et al. The Prognostic Significance of Preoperative Platelet-to-

- Lymphocyte and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios in Patients Operated for Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:7795–802.
18. Huang Y, Shen A. The prediction potential of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the therapeutic outcomes of programmed death receptor-1/programmed death ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis. *Medicine.* 8 de Agosto de 2020;99(34):e21718.
  19. Zhang N, Jiang J, Tang S, Sun G. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 1 de Agosto de 2020;85.
  20. Platini H, Ferdinand E, Kohar K, Prayogo SA, Amirah S, Komariah M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Immunotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas).* 1 de Agosto de 2022;58(8).
  21. Comandatore A, Franczak M, Smolenski RT, Morelli L, Peters GJ, Giovannetti E. Lactate Dehydrogenase and its clinical significance in pancreatic and thoracic cancers. *Semin Cancer Biol.* 1 de Novembro de 2022;86(Pt 2):93–100.
  22. Mezquita L, Auclin E, Ferrara R, Charrier M, Remon J, Planchard D, et al. Association of the Lung Immune Prognostic Index With Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 1 de Março de 2018;4(3):351.
  23. Tanaka S, Uchino J, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Suga Y, et al. Prognostic Nutritional Index and Lung Immune Prognostic Index as Prognostic Predictors for Combination Therapies of Immune Checkpoint Inhibitors and Cytotoxic Anticancer Chemotherapy for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Diagnostics (Basel).* 1 de Fevereiro de 2022;12(2).
  24. de Jong C, Deneer VHM, Kelder JC, Ruven H, Egberts TCG, Herder GJM. Association between serum biomarkers CEA and LDH and response in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Thorac Cancer.* 1 de Julho de 2020;11(7):1790–800.
  25. Shukuya T, Takahashi K, Shintani Y, Miura K, Sekine I, Takayama K, et al. Epidemiology, risk factors and impact of cachexia on patient outcome: Results from the Japanese Lung Cancer Registry Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 1 de Junho de 2023;14(3):1274.

26. Guo Y, Wei L, Patel SH, Lopez G, Grogan M, Li M, et al. Serum Albumin: Early Prognostic Marker of Benefit for Immune Checkpoint Inhibitor Monotherapy But Not Chemoimmunotherapy. *Clin Lung Cancer*. 1 de Junho de 2022;23(4):345–55.
27. Liu Z, Diao Y, Li X. Body mass index and serum markers associated with progression-free survival in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *BMC Cancer*. 1 de Dezembro de 2022;22(1).
28. Cortellini A, Ricciuti B, Vaz VR, Soldato D, Alessi J V., Dall’olio FG, et al. Prognostic effect of body mass index in patients with advanced NSCLC treated with chemoimmunotherapy combinations. *J Immunother Cancer*. 16 de Fevereiro de 2022;10(2).
29. Mytelka DS, Li L, Benoit K. Post-diagnosis weight loss as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 1 de Fevereiro de 2018;9(1):86–92.
30. Sehgal K, Gill RR, Widick P, Bindal P, McDonald DC, Shea M, et al. Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. *JAMA Netw Open*. 1 de Fevereiro de 2021;4(2):e2037120–e2037120.
31. Kaira K, Imai H, Mouri A, Yamaguchi O, Kagamu H. Clinical Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer with a Poor Performance Status. *Medicina* 2021, Vol 57, Page 1273. 19 de Novembro de 2021;57(11):1273.
32. Yu Y, Qian L, Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients. *Mol Clin Oncol*. Setembro de 2017;7(3):498.
33. Wang H, Li C, Yang R, Jin J, Liu D, Li W. Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in lung cancer patients receiving immunotherapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 1 de Maio de 2022;17(5).
34. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(2):137–45.
35. Guerreiro T, Forjaz G, Antunes L, Bastos J, Mayer A, Aguiar P, et al. Lung cancer survival and sex-specific patterns in Portugal: A population-based analysis. *Pulmonology*. 1 de Dezembro de 2023;29 Suppl 4:S70–9.
36. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and Lung Cancer: Risks, Trends, and Outcomes in Patients with Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 16 de Maio de 2013;(33):359–64.

37. Nilsson J, Berglund A, Bergström S, Bergqvist M, Lambe M. The role of comorbidity in the management and prognosis in nonsmall cell lung cancer: a population-based study. *Acta Oncol.* 3 de Julho de 2017;56(7):949–56.
38. Zhao L, Leung LH, Wang J, Li H, Che J, Liu L, et al. Association between Charlson comorbidity index score and outcome in patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. *BMC Pulm Med.* 15 de Agosto de 2017;17(1).
39. Yin Y, Wang J, Wang X, Gu L, Pei H, Kuai S, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 28 de Julho de 2015;70(7):524–30.
40. Liu ZL, Zeng TT, Zhou XJ, Ren YN, Zhang L, Zhang XX, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for chemotherapy in advanced lung cancer. *Int J Biol Markers.* 2016;31(4):e395–401.
41. Kiriu T, Yamamoto M, Nagano T, Hazama D, Sekiya R, Katsurada M, et al. The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 1 de Fevereiro de 2018;13(2).
42. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 1 de Setembro de 2017;111:176–81.
43. Guo D, Li M, Chen D, Jing W, Zhu H, Fu L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor in advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Future Oncol.* 1 de Fevereiro de 2019;15(6):625–35.
44. Ono T, Igawa S, Kurahayashi S, Okuma Y, Sugimoto A, Kusuhara S, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with tyrosine kinase inhibitors. *Invest New Drugs.* 1 de Junho de 2020;38(3):885–93.



## Capítulo 7

### Apêndice

**Tabela 1** – Análise descritiva das variáveis quantitativas.

	Média ± DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade ao diagnóstico	70,18 ± 9,03	70,00	41	87
Índice de Comorbilidades de Charlson	8,53 ± 2,04	9,00	4	13
Carga Tabágica (UMAs)	51,25 ± 22,92	50,00	20	110
Expressão PD-L1 (%)	28,38 ± 32,40	10,00	0	100
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μL)	8,00 ± 4,38	6,59	1,13	25,33
Neutrófilos 1 mês (10 <sup>3</sup> /μL)	5,18 ± 3,66	4,17	0,80	21,31
Neutrófilos 2 meses (10 <sup>3</sup> /μL)	4,57 ± 2,65	3,93	0,76	14,20
Linfócitos (10 <sup>3</sup> /μL)	1,79 ± 1,01	1,57	0,34	6,60
Linfócitos 1 mês (10 <sup>3</sup> /μL)	1,88 ± 1,67	1,63	0,42	13,90
Linfócitos 2 meses (10 <sup>3</sup> /μL)	2,16 ± 3,11	1,57	0,39	25,20
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	326,08 ± 134,70	296,50	97	773
Plaquetas 1 mês (10 <sup>3</sup> /μL)	267,03 ± 157,42	249,50	80	1076
Plaquetas 2 meses (10 <sup>3</sup> /μL)	272,16 ± 147,33	245,00	89	778
LDH (U/L)	251,06 ± 139,46	213,00	108	776
LDH 1 mês (U/L)	241,00 ± 124,34	199,00	128	931
LDH 2 meses (U/L)	223,92 ± 72,29	204,00	144	526
Albumina (g/dL)	3,58 ± 0,68	3,90	2,39	4,72
Albumina 1 mês (g/dL)	3,25 ± 0,47	3,13	2,84	3,90
Albumina 2 meses (g/dL)	3,30 ± 0,62	3,42	2,30	4,00
Proteínas Totais (g/dL)	6,46 ± 1,01	6,52	4,52	8,30
Proteínas Totais 1 mês (g/dL)	5,76 ± 0,87	6,00	4,80	6,48
Proteínas Totais 2 meses (g/dL)	6,62 ± 0,96	6,39	5,70	8,30
Altura (em cm)	164,94 ± 6,89	165,00	150	183
Peso (em kg)	65,49 ± 11,48	64,50	39	94
IMC	23,98 ± 3,62	23,45	17,3	30,4

Rácio N/L inicial	5,65 ± 4,57	4,73	0,27	31,56
Rácio N/L 1 mês	3,32 ± 2,59	2,57	0,62	16,45
Rácio N/L 2 meses	3,05 ± 2,29	2,40	0,17	11,51
Rácio P/L inicial	226,15 ± 170,07	188,23	23,10	1311,76
Rácio P/L 1 mês	172,96 ± 126,50	142,78	35,11	692,86
Rácio P/L 2 meses	169,86 ± 101,75	153,92	12,82	628,21
Sobrevivência livre de progressão	16,31 ± 12,67	13,63	3,2	57,6
Sobrevivência global	21,13 ± 19,97	15,40	1,5	108,0
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	19,42 ± 18,33	15,00	1	109
Tempo de seguimento total	25,51 ± 23,19	19,00	1	109

**Tabela 2** – Análise descritiva das variáveis qualitativas.

		Frequência	Percentagem (%)
Sexo	Masculino	50	74,6
	Feminino	17	25,4
Status Tabágico	Não fumador	11	16,4
	Fumador	13	19,4
	Ex-fumador	21	31,3
	Exposição passiva	3	4,5
Exposição Tabágica	Exposto	37	55,2
	Não exposto	11	16,4
Histologia	Adenocarcinoma	41	61,2
	Epidermóide	21	31,3
	Pleomórfico	1	1,5
Presença de Mutações	Sim	35	52,2
	Não	26	38,8
Mutação	EGFR	19	28,4
	ALK	3	4,5
	ROS1	2	3,0
	MET	1	1,5
	BRAF	3	4,5
	KRAS	7	10,4
	Sem alvo terapêutico	11	16,4
Estadiamento	Estadio III	14	20,9
	Estadio IV	42	62,7

Fatores de Prognóstico no Cancro do Pulmão de Não Pequenas Células

Estadiamento	Estadio IIIA	6	9,0
	Estadio IIIB	4	6,0
	Estadio IIIC	4	6,0
	Estadio IVA	30	44,8
	Estadio IVB	12	17,9
Tratamento de 1ª linha	Quimioterapia	28	41,8
	Imunoterapia	13	19,4
	Inibidores Tirosina Cinase	14	20,9
	Quimioterapia e Imunoterapia	11	16,4
Performance Status ECOG	0	20	29,9
	1	31	46,3
	2	1	1,5
Rácio N/L inicial	<4	30	44,8
	≥4	36	53,7
Rácio N/L 1 mês após o início do tratamento	<4	46	68,7
	≥4	18	26,9
Rácio N/L 2 meses após o início do tratamento	<4	44	65,7
	≥4	17	25,4
Rácio P/L inicial	<169	26	38,8
	≥169	40	59,7
Rácio P/L 1 mês após o início do tratamento	<169	42	62,7
	≥169	22	32,8
Rácio P/L 2 meses após o início do tratamento	<169	35	52,2
	≥169	26	38,8
LDH inicial	LDH normal	34	50,7
	LDH elevada (>220)	29	43,3
LDH 1 mês após o início do tratamento	LDH normal	40	59,7
	LDH elevada (>220)	23	34,3
LDH 2 meses após o início do tratamento	LDH normal	32	47,8
	LDH elevada (>220)	29	43,3
Albumina inicial	Baixo (<3,20)	7	10,4
	Normal	11	16,4
Albumina 1 mês após o início do tratamento	Baixo (<3,20)	2	3,0
	Normal	2	3,0
Albumina 2 meses após o início do tratamento	Baixo (<3,20)	2	3,0
	Normal	5	7,5
Proteínas totais	Baixo (<6,40)	7	10,4

	Normal	11	16,4
Proteínas totais 1 mês após o início do tratamento	Baixo (<6,40)	2	3,0
	Normal	1	1,5
Proteínas totais 2 meses após o início do tratamento	Baixo (<6,40)	3	4,5
	Normal	3	4,5
IMC por grupos	IMC < 18,5	4	6,0
	IMC 18,5-24,9	26	38,8
	IMC > 25	20	29,9
Progressão	Sem progressão	35	52,2
	Com progressão	32	47,8
Ocorrência de óbito	Vivo	23	34,3
	Falecido	44	65,7

**Tabela 3** – Testes da avaliação da normalidade da distribuição das variáveis quantitativas.

		<i>p-value</i>
Idade		$p_{KS}=0,200$
Índice de Comorbilidades de Charlson		$p_{KS}=0,002$
Carga tabágica		$p_{SW}=0,019$
Expressão PD-L1		$p_{KS}<0,001$
IMC		<b><math>p_{KS}=0,200</math></b>
Rácio N/L	Inicial	$p_{KS}<0,001$
	1 mês após início do tratamento	$p_{KS}<0,001$
	2 meses após início do tratamento	$p_{KS}=0,004$
Rácio P/L	Inicial	$p_{KS}<0,001$
	1 mês após início do tratamento	$p_{KS}<0,001$
	2 meses após início do tratamento	$p_{KS}=0,018$
LDH	Inicial	$p_{KS}<0,001$
	1 mês após início do tratamento	$p_{KS}<0,001$
	2 meses após início do tratamento	$p_{KS}=0,008$
Albumina	Inicial	<b><math>p_{SW}=0,175</math></b>
	1 mês após início do tratamento	<b><math>p_{SW}=0,472</math></b>
	2 meses após início do tratamento	<b><math>p_{SW}=0,505</math></b>
Proteínas totais	Inicial	<b><math>p_{SW}=0,829</math></b>
	1 mês após início do tratamento	<b><math>p_{SW}=0,537</math></b>
	2 meses após início do tratamento	<b><math>p_{SW}=0,381</math></b>
Sobrevivência livre de progressão		$p_{KS}=0,001$
Sobrevivência global		$p_{KS}<0,001$
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha		$p_{KS}<0,001$
Tempo de seguimento total		$p_{KS}<0,001$

SW – Teste de normalidade de Shapiro-Wilk; KS – Teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

**Tabela 4** – Testes da normalidade da distribuição dos dados dos *outcomes* nos doentes que realizaram **quimioterapia** como terapêutica de 1ª linha.

	<i>p-value</i>
Sobrevivência livre de progressão	$p_{sw}=0,003$
Sobrevivência global	$p_{sw}<0,001$
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	$p_{sw}<0,001$
Tempo de seguimento total	$p_{sw}<0,001$

SW – Teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

**Tabela 5** – Testes da normalidade da distribuição dos dados dos *outcomes* nos doentes que realizaram **imunoterapia** como terapêutica de 1ª linha.

	<i>p-value</i>
Sobrevivência livre de progressão	<b><math>p_{sw}=0,587</math></b>
Sobrevivência global	<b><math>p_{sw}=0,308</math></b>
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	$p_{sw}=0,048$
Tempo de seguimento total	<b><math>p_{sw}=0,539</math></b>

SW – Teste de normalidade de Shapiro-Wilk; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

**Tabela 6** – Testes da normalidade da distribuição dos dados dos *outcomes* nos doentes que realizaram **inibidores da tirosina cinase** como terapêutica de 1ª linha.

	<i>p-value</i>
Sobrevivência livre de progressão	<b><math>p_{sw}=0,984</math></b>
Sobrevivência global	<b><math>p_{sw}=0,271</math></b>
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	<b><math>p_{sw}=0,145</math></b>
Tempo de seguimento total	<b><math>p_{sw}=0,452</math></b>

SW – Teste de normalidade de Shapiro-Wilk; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).

**Tabela 7** – Testes da normalidade da distribuição dos dados dos *outcomes* nos doentes que realizaram **quimioterapia e imunoterapia** como terapêutica de 1ª linha.

	<i>p-value</i>
Sobrevivência livre de progressão	<b><math>p_{sw}=0,166</math></b>
Sobrevivência global	<b><math>p_{sw}=0,683</math></b>
Tempo de seguimento sob tratamento de 1ª linha	<b><math>p_{sw}=0,667</math></b>
Tempo de seguimento total	<b><math>p_{sw}=0,789</math></b>

SW – Teste de normalidade de Shapiro-Wilk; Negrito – Testes com diferença estatisticamente significativa (nível de significância de 0,05).



## Capítulo 8

### Anexos

#### Autorização da Comissão de Ética da ULS da Guarda



SNS SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE



#### COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Exma. Senhora  
Enfermeira Diretora  
Responsável pelo Pelouro da Unidade de Investigação  
Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.  
Cc: Exmos Srs. Presidente CA; RAI; Diretores Clínicos dos Cuidados de Saúde Hospitalares e dos Cuidados Saúde Primários; Diretor Clínico de Pneumologia

Data 20-07-2023

Prof.ª Maria Júlia Amaral  
Presidente; Médica; Prof. F.M.L.

Dra. Maria Capelo  
Vice-Presidente; Psicóloga Clínica

D. António Luciano  
Bispo de Viseu

Dr. José Lavrador Gama  
Médico; Diretor de Serviço

Dra. Maria Carmo Teixeira  
Farmacêutica Assistente

Dra. Maria Eugénia Pereira  
Médico; Assistente Graduada

Enf.ª Maria Lúcia Vaz  
Enfermeira Especialista

**ASSUNTO:** Pedido de autorização para realização do estudo: "Fatores de Prognóstico de Cancro no Pulmão de Não Pequenas Células", apresentado por Mariana Andrade.

A Comissão de Ética para a Saúde (CES) da ULS Guarda E.P.E., reunida por videoconferência em 20 de julho, apreciou de novo o projeto de investigação supracitado com toda a atenção.

Sendo da maior importância o cuidado da proteção de dados insistentemente demonstrado em várias disposições legais ( Leis, Pareceres, Norma, Regulamento Geral Proteção Dados, etc), a necessidade da obtenção de dados para a realização de trabalhos de investigação estará em princípio ao abrigo da resposta positiva do Consentimento Informado desses doentes.

Por tal motivo após receção do parecer do RAI que se havia pedido e o facto de ainda não terem então sido recebido pela CES esclarecimentos solicitados no seu parecer de 19 de maio, a CES referiu no seu segundo parecer de 16 de junho que a investigadora principal do estudo devia seguir as recomendações do RAI.

Durante a reunião de hoje, foram recebidos oralmente os esclarecimentos considerados necessários, e que de qualquer modo devem ser introduzidos no texto do projeto de trabalho os relativos à orientação do estudo, para serem objetivamente constantes no protocolo, e que são:

- a designação do orientador,
- a sua identificação,
- o resumo curricular académico e profissional
- e a sua declaração de compromisso como orientador do estudo.

Esperando o cumprimento desta observação, a CES confirma nada ter a opor eticamente à realização deste estudo clínico sem intervenção; e dado o esclarecimento sobre a oportunidade e valor de beneficência para os doentes das conclusões a tirar, a CES com base no artigo 6º, nº 2, da Lei da Investigação Clínica nº21/2014 de 16 de abril, considera poder ser dispensado o consentimento informado dos doentes cujos dados forem usados no estudo.

Com os melhores cumprimentos,

*Presidente CES, Mariana Amaral*

Comissão de Ética para a Saúde  
Unidade Local de Saúde da Guarda  
Av. Rainha D. Amélia 6300-858 Guarda, PORTUGAL  
TEL + 351 271 200 200 FAX + 351 271 223 104